

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tildrakizumab (Ilumetri®)

Almirall Hermal GmbH

Modul 4A

Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.11.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	26
4.2.1 Fragestellung.....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	28
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	33
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	50
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	53
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	55
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	63
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT.....	65
4.3.1.3.1.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT.....	66
4.3.1.3.1.2 Physician’s Global Assessment (PGA) – RCT.....	74
4.3.1.3.1.3 Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT.....	80
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	87
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	94

4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität – RCT.....	95
4.3.1.3.2.2	Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT.....	95
4.3.1.3.2.3	Physician's Global Assessment (PGA) – RCT.....	97
4.3.1.3.2.4	Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT.....	98
4.3.1.3.2.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	100
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	104
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	112
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	112
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	112
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	112
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	114
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern.....	118
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	123
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	123
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	142
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	144
4.3.2.1.3.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	147
4.3.2.1.3.2	Dermatology Life Quality Index (DLQI) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	160
4.3.2.1.3.3	Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT.....	168
4.3.2.1.3.4	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	177
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	178
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	178
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	178
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	179
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	179
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	180
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	181
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	181
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	181
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	182
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx > – weitere Untersuchungen.....	182
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	182
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	183
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	187
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	187
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	188
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	197
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	197

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	197
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	198
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	198
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	198
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	200
4.7	Referenzliste.....	200
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		206
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		219
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		225
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		228
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		421
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		512

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (direkter Vergleich)	29
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (adjustierter indirekter Vergleich, Teilanwendungsgebiet A)	30
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (nicht-adjustierter indirekter Vergleich, Teilanwendungsgebiet A)	31
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Gesamtstudienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (P011)	57
Tabelle 4-11: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulation (Teilanwendungsgebiet A) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (P011)	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulation (Teilanwendungsgebiet B – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (P011)	59
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-15: Operationalisierung von PASI	67
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-17: Ergebnisse für die Endpunkte PASI 75, PASI 90 und PASI 100 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NRI)	69
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mittelwertdifferenz, LOCF)	70

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Endpunkte PASI 75, PASI 90 und PASI 100 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>as observed</i>).....	71
Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Endpunkte PASI 75, PASI 90 und PASI 100 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF)	72
Tabelle 4-21: Operationalisierung von PGA.....	74
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt PGA 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NRI)	76
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt PGA 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>as observed</i>)	77
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt PGA 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF).....	78
Tabelle 4-26: Operationalisierung von DLQI	80
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NRI)	82
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mittelwertdifferenz, LOCF)	83
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>as observed</i>).....	84
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF).....	85
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	87
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenz > 5% in einem der Arme)	91
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt PASI – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen.....	95
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt PGA – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen.....	97
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen.....	98
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen	100
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Sicherheitsendpunkte für die Subgruppen mit einem Beleg der Effektmodifikation	102

Tabelle 4-41: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität und Lebensqualität (Responder-Analysen).....	105
Tabelle 4-42: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität und Lebensqualität (Mittelwertänderungen).....	107
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheit	109
Tabelle 4-44: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse	111
Tabelle 4-45: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-46: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-47: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche	119
Tabelle 4-48: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	121
Tabelle 4-49: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche	123
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche	130
Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche .	133
Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche	143
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	144
Tabelle 4-54: Übersicht der für den indirekten Vergleich durchgeführten Analysen.....	145
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - PASI.....	147
Tabelle 4-56: Operationalisierung von PASI.....	147
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT für indirekte Vergleiche	150
Tabelle 4-58: Ergebnisse für PASI aus RCT für indirekte Vergleiche (NRI)	152
Tabelle 4-59: Ergebnisse für PASI aus RCT für indirekte Vergleiche (Sensitivitätsanalyse: <i>as observed</i>).....	155
Tabelle 4-60: Ergebnisse für PASI aus RCT für indirekte Vergleiche (Sensitivitätsanalyse: MI).....	157
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - DLQI.....	160
Tabelle 4-62: Operationalisierung von DLQI	161
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT für indirekte Vergleiche	162
Tabelle 4-64: Ergebnisse für DLQI aus RCT für indirekte Vergleiche	164

Tabelle 4-65: Ergebnisse für DLQI aus RCT für indirekte Vergleiche (Sensitivitätsanalyse: <i>as observed</i>).....	165
Tabelle 4-66: Ergebnisse für DLQI aus RCT für indirekte Vergleiche (Sensitivitätsanalyse: MI).....	166
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Unerwünschte Ereignisse	168
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	168
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche	170
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche..	172
Tabelle 4-71: Übersicht der möglichen Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich .	177
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	179
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	179
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	180
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	182
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der Ergebnisse aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität und Lebensqualität.....	184
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der Ergebnisse aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheit	186
Tabelle 4-78: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches und daraus abgeleiteter Zusatznutzen (Teilanwendungsgebiet A)	191
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse des direkten Vergleiches und daraus abgeleiteter Zusatznutzen (Teilanwendungsgebiet B)	194
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	197
Tabelle 4-81: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	200
Tabelle 4-82: Suchstrategie der bibliografischen Literaturrecherchen (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	207
Tabelle 4-83: Suchstrategie der bibliografischen Literaturrecherchen (RCT für indirekte Vergleiche)	209
Tabelle 4-84: Suchstrategie der bibliografischen Literaturrecherchen (Nicht-RCT für indirekte Vergleiche gegenüber Fumaderm®).....	214
Tabelle 4-85: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	219
Tabelle 4-86: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern (RCT für indirekte Vergleiche)	221
Tabelle 4-87: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern (Weitere Untersuchungen) .	223

Tabelle 4-88: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (bibliografische Recherche).....	225
Tabelle 4-89: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach Studien mit Tildrakizumab und dem Fumarsäureester Fumaderm® für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich (bibliografische Recherche)	227
Tabelle 4-90: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienregisterrecherche).....	228
Tabelle 4-91: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche für adjustierte indirekte Vergleiche mit Etanercept als Brückenkompator (Studienregisterrecherche).....	231
Tabelle 4-92: Studiendesign und -methodik für die Studie P010	422
Tabelle 4-93: Studiendesign und -methodik für die Studie P011	444
Tabelle 4-94: Studiendesign und -methodik für die PRIME-Studie	464
Tabelle 4-95: Studiendesign und -methodik für die RHBZ-Studie.....	476
Tabelle 4-96: Studiendesign und -methodik für die POLARIS-Studie.....	492
Tabelle 4-97: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P011.....	513
Tabelle 4-98: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P011.....	520
Tabelle 4-99: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PRIME.....	527
Tabelle 4-100: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RHBZ	539
Tabelle 4-101: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie POLARIS	557

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Abbildung 4-2: Design der P011-Studie	63
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit Etanercept als Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich (a: Suche nach Studien mit Tildrakizumab, b: Suche nach Studien mit einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien aus dem Teilanwendungsgebiet A)	116
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit Tildrakizumab und dem Fumarsäureester Fumaderm [®] für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich	117
Abbildung 4-6: Schematische Darstellung des indirekten Vergleichs	122
Abbildung 4-7: Patientenfluss-Diagramm Studie P010	443
Abbildung 4-8: Patientenfluss-Diagramm Studie P011	463
Abbildung 4-9: Flussdiagramm der Patienten in der PRIME-Studie	475
Abbildung 4-10: CONSORT-Diagramm des Patientenflusses in der RHBZ Studie	491
Abbildung 4-11: Flow Chart der Studie POLARIS	511

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Anti-Drug Antibody
AESI	Adverse Event of Special Interest
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
BSA	Body Surface Area
CMH	Cochran–Mantel–Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
CTD	Common Technical Document
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
FAE	Fumarsäureester
FAS	Full Analysis Set
FDA	Federal Drug Agency
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBV	Hepatitis B Virus
ICH	International Conference on Harmonization
IGA	Investigator Global Assessment
IL	Interleukin
ITT	Intention to treat
IVRS/IWRS	Interactive Voice/Web Response-System
IXE	Ixekizumab
LOCF	Last Observation Carried Forward
MACE	Major Adverse Cardiac Events
mBOCF	modified Baseline Observation Carried Forward
mg	Milligramm

MI	Multiple Imputation
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
NAPPA	Nail Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NB-UV-B	Narrow-band Ultraviolett B
NRI	Non-responder Imputation
NSAID	Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug
OR	Odds-Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PBI	Patient Benefit Index
PGA	Physician's Global Assessment
PK	Pharmakokinetik
PP	Per Protocol
PPASI	Palmoplantar Psoriasis Severity Index
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index
PUVA	Psoralen Ultraviolett A
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
STAQ	Systemic Treatment Adherence Questionnaire
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
(S)UE	(Schwerwiegende) Unerwünschte Ereignisse
TB	Tuberkulose
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visual Analog Scale
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Tildrakizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1].

Für die zwei vom G-BA festgelegten Teilanwendungsgebiete ergeben sich daraus die folgenden Fragestellungen:

Teilanwendungsgebiet A:

Dieses Teilanwendungsgebiet beinhaltet erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, mit einer solchen allerdings bisher nicht behandelt wurden.

Aus Sicht von Almirall Hermal lautet die zweckmäßigen Vergleichstherapie für dieses Teilanwendungsgebiet:

Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab¹

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen².

Da zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers keine direkt-vergleichende Evidenz von Tildrakizumab gegenüber einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien vorliegt, soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen mit Hilfe eines indirekten Vergleich, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit, gegen die zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester (Fumaderm[®]) dargestellt werden.

Beim Fumarsäureester handelt es sich um die am häufigsten verordnete systemische Erstlinientherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Zudem liegt für das Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] die bestverfügbare Evidenz für das Teilanwendungsgebiet A vor. Diese basiert auf drei Studien, die speziell für die frühe Nutzenbewertung in diesem Teilanwendungsgebiet konzipiert und bereits vom G-BA in den entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren zu Secukinumab (PRIME), Ixekizumab (RHBZ) und Guselkumab (POLARIS) zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen worden sind. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich werden die gepoolten Ergebnisse der Tildrakizumab-Arme aus den beiden Phase-III-Studien des pharmazeutischen Unternehmers

¹ Der G-BA definiert zusätzlich zu den hier aufgelisteten systemischen Therapien auch die Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet A [2]. Diese Ansicht teilt Almirall Hermal aus den in Modul 3A (Abschnitt 3.1) dargelegten Gründen nicht.

² Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass Ciclosporin und Methotrexat für den G-BA ausweislich der Liste der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel nur für Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen sind. Darüber hinaus ist Ciclosporin für die Langzeittherapie kontraindiziert [3].

(P010 und P011) gegen die gepoolten Ergebnisse der Fumaderm[®]-Arme aus den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS verglichen.

Fragestellung Teilanwendungsgebiet A

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Tildrakizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber mit einer solchen noch nicht behandelt wurden, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester (Fumaderm[®]) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz zu bewerten?

Teilanwendungsgebiet B:

Sämtliche erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, gehören zum Teilanwendungsgebiet B. Es handelt sich dabei also um alle Patienten, bei denen mindestens eine vorherige systemische Therapie versagt hatte. Neben den bereits erwähnten Therapien Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA gehören dazu auch die ebenfalls zugelassenen Biologika sowie die systemischen Therapien Acitretin, Apremilast und Kortikosteroide.

Aus Sicht von Almirall Hermal lautet die zweckmäßigen Vergleichstherapien für dieses Teilanwendungsgebiet:

Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab oder Etanercept

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Aus Sicht von Almirall Hermal erfüllt auch Etanercept alle Kriterien für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie laut der Verfahrensordnung des G-BA (eine ausführliche Begründung für die Wahl von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie befindet sich in Modul 3, Abschnitt 3.1). Für den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wird daher direktvergleichende Evidenz der randomisierten klinischen Studie P011 herangezogen. Diese vergleicht Tildrakizumab über einen Zeitraum von 28 Wochen gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Etanercept. Es werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Fragestellung Teilanwendungsgebiet B

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Tildrakizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett-A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz zu bewerten?

Datenquellen

Eine systematische Literaturrecherche nach RCT (sowohl direkter als auch indirekter Vergleich) und nicht RCT (nur für den indirekten Vergleich) mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 01.10.2018 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken (jeweils über die Suchoberfläche Ovid) durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 04. und 08.10.2018 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- clinicaltrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der Fragestellungen der Teilanwendungsgebiete A und B geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Studienendpunkte sowie das Studiendesign.

Die Studienpopulation sollte erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Behandlung in Frage kommen, umfassen.

Es wurden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen eingeschlossen, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt untersucht wurde, und für die ein ausführlicher Ergebnisbericht in Form einer Volltextpublikation oder Studienbericht vorlag.

Hinsichtlich der Intervention und Vergleichstherapien sowie des Studientyps wurden für die Suchen nach Studien für direkte und indirekte Vergleiche unterschiedliche Kriterien definiert; eine Übersicht dazu befindet sich in den Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-3.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß der Vorgaben des G-BA dokumentiert. Zur Extraktion der Angaben wurde sofern

verfügbar der jeweilige klinische Studienbericht (*clinical study report*, CSR) der eingeschlossenen Studien herangezogen. Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene wurden nach den Vorgaben der Modulvorlage in Anhang 4-F bewertet. Für die Studien, für die kein CSR zur Verfügung stand, wurden die entsprechenden Angaben zu Verzerrungsaspekten aus dem jeweiligen Nutzenbewertungsdossier übernommen.

Ausgehend von der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene. Dafür wurden die Kategorien gemäß des IQWiG-Methodenpapiers angewendet [4].

Im Anschluss an die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im Methodenpapier des IQWiG [4].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Teilanwendungsgebiet A:

Der medizinische Zusatznutzen von Tildrakizumab³ im Vergleich zum Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] wird für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber noch nicht mit einer solchen behandelt wurden, mit Hilfe eines nicht-adjustierten indirekten Vergleiches bewertet. Dafür werden die gepoolten Ergebnisse der Tildrakizumab-Studienarme der Studien P010 und P011 gegen die gepoolten Ergebnisse der Fumaderm[®]-Arme aus den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS verglichen. Aus allen Studien liegen Ergebnisse für verschiedene Auswertungen des PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), des DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) sowie zu unerwünschten Ereignissen nach 24 bzw. 28 Wochen Behandlung vor.

Mortalität

Die Ergebnisse zur Mortalität werden im Abschnitt Sicherheit und Verträglichkeit zusammengefasst.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

PASI

Die Ergebnisse bezüglich des PASI zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®].

³ Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Standard-Dosierung von 100 mg dargestellt. Die Auswertung der Ergebnisse für die 200mg-Dosierung liefert vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der im Folgenden dargestellten Endpunkte [5].

Die Hauptanalyse mittels *non-responder imputation* (NRI) zeigt für alle Ausprägungen der Responder-Analysen (PASI 75 /PASI 90 /PASI 100) eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich des relativen Risikos von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm[®]. So liegt das relative Risiko für das Erreichen eines PASI 100 (was einer Remission entspricht) bei 7,77 (95 % KI [3,46; 17,44]; p-Wert 0,0001) für den Vergleich Tildrakizumab vs. Fumaderm[®]. Dies stellt laut IQWiG-Methodenpapier einen „dramatischen“ Effekt dar, der als „nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen“ ist.

Für die Responder-Analysen PASI 75 und PASI 90 liegen ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Tildrakizumab gegenüber Fumaderm[®] vor (RR = 2,90 (95 % KI [2,27; 3,79]; p-Wert < 0,0001) bzw. RR = 3,73 (95 % KI [2,61; 5,32]; p-Wert < 0,0001)). Die Größe der relativen Risiken rechtfertigen jedoch keine Einstufung als dramatische Effekte im Sinne des IQWiG-Methodenpapiers. Die Sensitivitätsanalysen mittels multipler Imputation und *as-observed*-Analyse liefern vergleichbare Ergebnisse und bestätigten damit die Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] hinsichtlich der durchgeführten Responder-Analysen.

DLQI

Die Ergebnisse bezüglich des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens DLQI zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] bezüglich der Verbesserung der vom Patienten empfundenen Lebensqualität.

Die Hauptanalyse DLQI 0/1 mittels NRI zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich des relativen Risikos von Tildrakizumab 100 mg gegenüber Fumaderm[®]. So liegt das relative Risiko für das Erreichen eines DLQI 0/1 bei 2,63 (95 % KI [1,95; 3,57]; p-Wert < 0,0001) für den Vergleich Tildrakizumab vs. Fumaderm[®]. Die Sensitivitätsanalysen mittels multipler Imputation und *as-observed*-Analyse zeigen vergleichbare Ergebnisse.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] bezüglich der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten. So liegt das relative Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses im Vergleich Tildrakizumab vs. Fumaderm[®] bei 0,66 (95 % KI [0,60; 0,72]; p-Wert < 0,0001). Für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, liegt das relative Risiko bei 0,04 (95 % KI [0,015; 0,09]; p-Wert < 0,0001). Das relative Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zu einem Studienabbruch führt, ist somit 25 mal höher unter einer Behandlung mit Fumaderm[®] als unter der Behandlung mit Tildrakizumab. Dies stellt laut IQWiG-Methodenpapier einen „dramatischen“ Effekt dar, der als „nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen“ ist.

Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, zeigt sich kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Im Tildrakizumab-Arm der Studie P011 kam es zu einem unerwünschten Ereignis mit Todesfolge. Ursache hierfür war eine alkoholbedingte Kardiomyopathie, die nicht mit der Behandlung im Zusammenhang stand [6].

Subgruppenanalysen

Für die Vergleichsstudien mit den Fumaderm®-Armen (PRIME, RHBZ, POLARIS) aus den jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren liegen detaillierte Daten zu den Ausprägungen der jeweiligen Subgruppen nur dann vor, wenn für diese eine Effektmodifikation vorlag (Interaktions-p-Wert < 0,05). In den Studien traten jedoch nur vereinzelt Effektmodifikationen auf, so dass für keinen Endpunkt und kein Subgruppenmerkmal detaillierte Auswertungen von Subgruppen aus mehr als einer Studie verfügbar sind.

Teilanwendungsgebiet B:

Der medizinische Zusatznutzen von Tildrakizumab⁴ im Vergleich zu Etanercept wird anhand der P011-Studie für erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, bewertet.

Mortalität

In der P011-Studie traten sowohl unter Tildrakizumab (Patienten des Teilanwendungsgebietes B) als auch unter Etanercept keine Todesfälle auf.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

PASI

Die Ergebnisse bezüglich des PASI zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept.

Die Hauptanalyse mittels NRI zeigt für alle Ausprägungen der Responder-Analysen (PASI 75 / PASI 90 / PASI 100 nach 28 Wochen) eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich des relativen Risikos von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. So liegt das relative Risiko für das Erreichen eines PASI 100 (was einer Remission entspricht) bei 1,18 (95 % KI [1,08; 1,30]; p-Wert 0,0003) für den Vergleich Tildrakizumab vs. Etanercept. Noch deutlichere Ergebnisse für das relative Risiko liegen für die Responder-Analysen PASI 75 und PASI 90 vor (RR = 1,89 (95 % KI [1,42; 2,53]; p-Wert < 0,0001) bzw. RR = 1,58 (95 % KI [1,30; 1,91]; p-Wert < 0,0001)). Die Sensitivitätsanalysen mittels LOCF und *as-observed*-Analyse liefern

⁴ Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Standard-Dosierung von 100 mg dargestellt. Die Auswertung der Ergebnisse für die 200mg-Dosierung liefert vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der im Folgenden dargestellten Endpunkte [5].

vergleichbare Ergebnisse und bestätigten damit die Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept hinsichtlich der durchgeführten Responder-Analysen.

Auch bezüglich der Veränderung des PASI-Score vom Ausgangswert zu Woche 28 (gegenüber dem Ausgangswert) zeigt sich bei der Auswertung der Mittelwertsänderung mittels LSMD (*least square mean difference*) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. Die LSMD für den Vergleich betrug -3,05 bei einer Standardabweichung von 0,65 (95 % KI [-4,33; -1,77]; $p < 0,0001$).

PGA

Die Ergebnisse bezüglich des Morbiditätsendpunktes PGA zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept bezüglich der Verbesserung der Hautsymptomatik nach Ermessen des untersuchenden Arztes.

Die Hauptanalyse PGA 0/1 mittels NRI zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich des relativen Risikos von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. So liegt das relative Risiko für das Erreichen eines PGA 0/1 nach 28 Wochen Behandlung bei 1,52 (95 % KI [1,21; 1,92]; p -Wert $< 0,0001$) für den Vergleich Tildrakizumab vs. Etanercept. Die Sensitivitätsanalysen mittels LOCF und *as-observed*-Analyse zeigen vergleichbare Ergebnisse. Dies bedeutet, dass unter Behandlung mit Tildrakizumab mehr Patienten ein „erscheinungsfreies“ bzw. „fast erscheinungsfreies“ Hautbild erreichen (dies entspricht einem PGA von 0 bzw. 1) als unter einer Behandlung mit Etanercept.

DLQI

Die Ergebnisse bezüglich des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens DLQI zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept bezüglich der Verbesserung der vom Patienten empfundenen Lebensqualität.

Die Hauptanalyse DLQI 0/1 mittels NRI zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich des relativen Risikos von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. So liegt das relative Risiko für das Erreichen eines DLQI 0/1 nach 28 Wochen Behandlung bei 1,51 (95 % KI [1,24; 1,85]; p -Wert $< 0,0001$) für den Vergleich Tildrakizumab vs. Etanercept. Die Sensitivitätsanalysen mittels LOCF und *as-observed*-Analyse zeigen vergleichbare Ergebnisse.

Auch bezüglich der Veränderung des DLQI-Score gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 28 zeigt sich bei der Auswertung der Mittelwertsänderung mittels LSMD eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. Die LSMD für den Vergleich beträgt -3,07 bei einer Standardabweichung von 0,59 (95 % KI [-4,24; -1,90]; $p < 0,0001$).

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept bezüglich der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. So liegt das relative Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses im Vergleich Tildrakizumab

vs. Etanercept bei 0,63 (95 % KI [0,43; 0,93]; p-Wert 0,017). Betrachtet man das Auftreten unerwünschter Ereignisse genauer auf Ebene einzelner Systemorganklassen (SOC), so zeigt sich ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab bei der Vermeidung von allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingter Komplikationen (RR = 0,86 (95 % KI [0,76; 0,97]; p-Wert 0,009) bzw. RR = 0,93 (95 % KI [0,86; 0,988]; p-Wert 0,0497)). Für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen liegt das relative Risiko bei 0,94 (95 % KI [0,89; 0,99]; p-Wert 0,021). Dabei ist zu erwähnen, dass im Etanercept-Arm fünf der insgesamt 13 aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf benigne und maligne Neoplasien zurückzuführen sind. Im Tildrakizumab-Arm traten dagegen keine Neoplasien auf. Hier verteilen sich die vier aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf verschiedene Systemorganklassen.

Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigen jeweils einen Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich der Merkmale Alter, Krankheitsschwere und vorherige Biologikatherapie.

Für das Subgruppenmerkmal Alter (< 65 / ≥ 65) liegt für das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse eine Effektmodifikation vor. Eine genauere Betrachtung der Ergebnisse für die beiden Merkmalsausprägungen zeigt, dass für beide Alterskategorien ein deutlicher numerischer Vorteil von Tildrakizumab gegenüber Etanercept vorliegt. Der Behandlungsunterschied ist jedoch in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant (< 65 Jahre: RR = 0,37 (95 % KI [0,10; 1,37]; p-Wert 0,135) bzw. ≥ 65 Jahre: RR = 0,25 (95 % KI [0,03; 1,87]; p-Wert 0,179).

Beim Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere (PASI < 20 / PASI ≥ 20) zeigt sich hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil von Tildrakizumab gegenüber Etanercept nur für die Patienten mit einem PASI ≥ 20 (RR = 0,19 (95 % KI [0,04; 0,83]; p-Wert 0,028)). Patienten mit einem PASI < 20 haben lediglich einen numerischen (statistisch aber nicht signifikanten) Vorteil von einer Behandlung mit Tildrakizumab (RR = 0,69 (95 % KI [0,12; 4,03]; p-Wert 0,681)).

Ähnliches gilt auch für das Subgruppenmerkmal vorherige Behandlung mit einem Biologikum. Auch hier haben nur Patienten ohne vorherige Biologika-Therapie einen statistisch signifikanten Vorteil unter Tildrakizumab gegenüber Etanercept hinsichtlich des Auftretens eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (RR = 0,11 (95 % KI [0,01; 0,89]; p-Wert 0,038). Für Patienten, die bereits mit einem Biologikum behandelt wurden liegt dagegen ein lediglich numerischer Vorteil vor (RR = 0,69 (95 % KI [0,17; 2,80]; p-Wert 0,608).

Die gezeigten Subgruppenanalysen lassen keine statistisch belastbaren Rückschlüsse auf eine endpunktübergreifende Effektmodifikation zu. Daher wird nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch eines der Subgruppenmerkmale ausgegangen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Teilanwendungsgebiet A

Morbidität

Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm[®] hinsichtlich der Endpunkte PASI 75, PASI 90 und PASI 100.

Unter Tildrakizumab erreichen statistisch signifikant mehr Patienten als unter Fumaderm[®] einen PASI 75, einen PASI 90 und auch eine Remission entsprechend einem PASI 100. Für den PASI 100 ergibt die Betrachtung der Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für das relative Risiko einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Ergebnisse des Endpunktes PASI 100 zeigen einen **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Fumaderm[®] im Hinblick auf die Verringerung schwerwiegender krankheitsbedingter Symptome.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm[®] hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels krankheitsspezifischem Fragebogen DLQI.

Unter Tildrakizumab erreichen statistisch signifikant mehr Patienten einen DLQI 0/1 und damit eine durch ihre Erkrankung nicht beeinträchtigte Lebensqualität. Da es sich hier nicht um einen dramatischen Effekt handelt, wird auf eine Ableitung eines Zusatznutzens anhand des Endpunktes DLQI 0/1 verzichtet.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumaderm[®] hinsichtlich der Vermeidung unerwünschter Ereignisse.

Unter Tildrakizumab erleiden statistisch signifikant weniger Patienten ein unerwünschtes Ereignis, das zum Studienabbruch führt, als unter Fumaderm[®]. Hierfür ergibt die Betrachtung

der Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für das relative Risiko einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Ergebnisse der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen zeigen einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Fumaderm® im Hinblick auf die Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen.

Subgruppenanalysen

Für den indirekten Vergleich konnten wie in Abschnitt 4.3.2.1.3.4 beschrieben keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für das Teilanwendungsgebiet A

In der Zusammenfassung zeigt Tildrakizumab im Vergleich mit Fumaderm® eine Überlegenheit bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Hautsymptome, eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem zeigt Tildrakizumab auch eine statistisch signifikante Vermeidung von unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten.

Die Ergebnisse in den Kategorien Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit zeigen insgesamt einen **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Fumaderm®.

Teilanwendungsgebiet B

Morbidität

Die Ergebnisse der Studie P011 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept hinsichtlich der Endpunkte PASI und PGA.

Unter Tildrakizumab erreichen statistisch signifikant mehr Patienten als unter Etanercept einen PASI 75, einen PASI 90 und auch eine Remission entsprechend einem PASI 100. Auch der Anteil an Patienten, die einen PGA 0/1 erreichen, ist unter Tildrakizumab höher als unter Etanercept. Ein PGA 0/1 entspricht dabei einem „fast erscheinungsfreien“ bzw. „erscheinungsfreien“ Hautbild und damit ebenfalls einer fast kompletten Abheilung der schwerwiegenden Hautsymptome.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Morbidität zeigen konsistente und robuste Ergebnisse zugunsten von Tildrakizumab im Vergleich zu Etanercept. In der Gesamtschau ergeben sich für Tildrakizumab Hinweise für einen Zusatznutzen im Hinblick auf die Verringerung schwerwiegender krankheitsbedingter Symptome von geringem Ausmaß auf Basis des Endpunktes PASI 100. Für die Endpunkte PASI 90 und PGA 0/1 ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für den Endpunkt PASI 75 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studie P011 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels krankheitsspezifischem Fragebogen DLQI.

Unter Tildrakizumab erreichen statistisch signifikant mehr Patienten einen DLQI 0/1 und damit eine durch ihre Erkrankung nicht beeinträchtigte Lebensqualität. Für den DLQI 0/1 ergibt die Betrachtung der Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für das relative Risiko einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die robusten Ergebnisse des Endpunktes DLQI zeigen einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Etanercept im Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Ergebnisse der Studie P011 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept hinsichtlich der Vermeidung unerwünschter Ereignisse.

Unter Tildrakizumab erleiden statistisch signifikant weniger Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als unter Etanercept (siehe Tabelle 4-79). Auch treten seltener Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort unter Behandlung mit Tildrakizumab auf. Für diese und die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergibt die Betrachtung der Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle für das relative Risiko jeweils einen geringen Zusatznutzen.

Die Ergebnisse der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen zeigen insgesamt einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Etanercept im Hinblick auf die Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Subgruppenanalysen

Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch demographische und krankheitsspezifische Charakteristika sowie durch die medizinische Vorgeschichte und aktuelle Diagnose der Patienten kann ausgeschlossen werden, da nur Interaktionen bezüglich einzelner Endpunkte vorlagen, die als Zufallsbefunde angesehen werden können. Somit besteht der Zusatznutzen von Tildrakizumab ohne Einschränkung durch eventuelle Effektmodifikatoren.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für das Teilanwendungsgebiet B

In der Zusammenfassung zeigt Tildrakizumab im Vergleich mit Etanercept eine Überlegenheit bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Hautsymptome, eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem zeigt Tildrakizumab auch eine statistisch signifikante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Die konsistenten und robusten Ergebnisse in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit zeigen insgesamt einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Etanercept.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Tildrakizumab bei der Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dargestellt werden.

Teilanwendungsgebiet A

Dieses Teilanwendungsgebiet beinhaltet erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, mit einer solchen allerdings bisher nicht behandelt wurden.

Aus Sicht von Almirall Hermal lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Teilanwendungsgebiet:

Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab⁵

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen⁶.

Da zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers keine direkt-vergleichende Evidenz von Tildrakizumab gegenüber einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien vorliegt, soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen mit Hilfe eines indirekten Vergleich, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit, gegen die zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester (Fumaderm[®]) dargestellt werden.

Fragestellung Teilanwendungsgebiet A

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Tildrakizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber mit einer solchen noch nicht behandelt wurden, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester (Fumaderm[®]) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz zu bewerten?

Teilanwendungsgebiet B

Sämtliche erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, gehören zum Teilanwendungsgebiet B. Es handelt sich dabei also um alle Patienten, bei denen mindestens eine vorherige systemische Therapie versagt hatte. Neben den bereits erwähnten Therapien Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA gehören dazu auch die ebenfalls zugelassenen Biologika sowie die systemischen Therapien Acitretin, Apremilast und Kortikosteroide.

⁵ Der G-BA definiert zusätzlich zu den hier aufgelisteten systemischen Therapien auch die Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet A [2]. Diese Ansicht teilt Almirall Hermal aus den in Modul 3A (Abschnitt 3.1) dargelegten Gründen nicht.

⁶ Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass Ciclosporin und Methotrexat für den G-BA ausweislich der Liste der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel nur für Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen sind. Darüber hinaus ist Ciclosporin für die Langzeittherapie kontraindiziert [3].

Aus Sicht von Amirall Hermal lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Teilanwendungsgebiet:

Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab oder Etanercept

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Aus Sicht von Amirall Hermal erfüllt auch Etanercept alle Kriterien für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie laut der Verfahrensordnung des G-BA (eine ausführliche Begründung für die Wahl von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie befindet sich in Modul 3, Abschnitt 3.1). Für den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wird daher direktvergleichende Evidenz der randomisierten klinischen Studie P011 herangezogen. Diese vergleicht Tildrakizumab über einen Zeitraum von 28 Wochen gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Etanercept. Es werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Fragestellung Teilanwendungsgebiet B

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Tildrakizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett-A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz zu bewerten?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (direkter Vergleich)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien (Ausschlussgrund für Informationsbeschaffung)	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Behandlung in Frage kommen.	Population nicht wie definiert (A1)	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Intervention und Dosierung	Tildrakizumab 100 mg / 200 mg s.c. in den Wochen 0, 4 und danach alle 12 Wochen	Abweichende Intervention, abweichende Dosierung (A2)	Verabreichung und Dosierung gemäß Fachinformation
Studienkomparator	Teilanwendungsgebiet A: Fumarsäureester (Fumaderm®) oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab Teilanwendungsgebiet B: Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab oder Etanercept	Abweichende Vergleichstherapie (A3)	Festlegung der zVT durch den G-BA Für Teilanwendungsgebiet B weicht Almirall Hermal von der Meinung des G-BA ab und definiert auch Etanercept als zVT (detaillierte Begründung siehe Modul 3 Kapitel 3.2)
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit	Kein patientenrelevanter Endpunkt erhoben (A4)	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerFO G-BA
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen (A5)	Festlegung gemäß G-BA Beratungsgespräch
Studientyp	RCT	Anderer Studientyp (A6)	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenzstufe.
Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder andere ausführliche Ergebnisdarstellung	Anderer Publikationstyp (A7)	Siehe Anforderungen gemäß Abschnitt 4.2.2

Da für das Teilanwendungsgebiet A keine geeigneten Studien für einen direkten Vergleich vorliegen, erfolgt eine Suche nach Studien sowohl für einen adjustierten als auch für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit Hilfe der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3. Die Suchstrategie für Studien für indirekte Vergleiche wird in den Abschnitten 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3 sowie in Anhang 4-A und Anhang 4-B detailliert dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (adjustierter indirekter Vergleich, Teilanwendungsgebiet A)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien (Ausschlussgrund für Informationsbeschaffung	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Behandlung in Frage kommen	Population nicht wie definiert (A1)	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Intervention	Tildrakizumab 100 mg / 200 mg s.c. in den Wochen 0, 4 und danach alle 12 Wochen oder Fumarsäureester (Fumaderm®) oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab	Abweichende Intervention (A2)	Verabreichung und Dosierung gemäß Fachinformation Festlegung der zVT durch den G-BA
Studienkomparator	geeigneter Brückenkomparator (Etanercept)	Vergleichstherapie ist kein geeigneter Brückenkomparator (A3)	Auf Seiten der Tildrakizumab-Studien steht einzig Etanercept als Brückenkomparator zur Verfügung
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit	Kein patientenrelevanter Endpunkt erhoben (A4)	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 Verfo G-BA
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen (A5)	Festlegung gemäß G-BA Beratungsgespräch
Studientyp	RCT	Anderer Studientyp (A6)	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenzstufe.
Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder andere ausführliche Ergebnisdarstellung	Anderer Publikationstyp (A7)	Siehe Anforderungen gemäß Abschnitt 4.2.2

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzen und Zusatznutzen (nicht-adjustierter indirekter Vergleich, Teilanwendungsgebiet A)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien (Ausschlussgrund für Informationsbeschaffung	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Behandlung in Frage kommen	Population nicht wie definiert (A1)	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Intervention	Tildrakizumab 100 mg / 200 mg s.c. in den Wochen 0, 4 und danach alle 12 Wochen oder Fumarsäureester (Fumaderm®)	Abweichende Intervention (A2)	Verabreichung und Dosierung gemäß Fachinformation Für die gewählte zVT liegen bereits drei nutzenbewertete Studien im Anwendungsgebiet vor. Diese wurden zur Beantwortung der Fragestellung im Teilanwendungsgebiet A vom G-BA akzeptiert.
Studienkomparator	keine Einschränkung	-	-
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (vergleichbare Auswertungen zum PASI, DLQI und unerwünschten Ereignissen)	Kein patientenrelevanter Endpunkt erhoben oder die Auswertungen bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte PASI, DLQI und unerwünschter Ereignisse sind nicht vergleichbar (A4)	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 Verfo G-BA
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen (A5)	Festlegung gemäß G-BA Beratungsgespräch
Studientyp	Klinische Studie	Nicht-klinische Studien, Fallberichte (A6)	-
Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	Anderer Publikationstyp (A7)	Siehe Anforderungen gemäß Abschnitt 4.2.2

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 01.10.2018 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Weiterhin wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-A detailliert beschrieben ist. Für die Suche wurden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittel Tildrakizumab als Freitext- oder ggf. als MeSH-Begriffe verwendet. Eine Einschränkung auf die Indikation mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis wurde vorgenommen. Auch hier wurde die Suche nach Plaque-Psoriasis mit Freitext- und MeSH-Begriffen verknüpft.

Zusätzlich wurde eine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich für das Teilanwendungsgebiet A durchgeführt. Die hierfür verwendete Suchstrategie ist in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 und Anhang 4-A dargestellt. Für die Suche wurden neben den Synonymen für Tildrakizumab Synonyme der zVT-Wirkstoffe Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin und Secukinumab als Freitext- und ggf. als MeSH-Begriffe verwendet. Des Weiteren wurde eine Einschränkung auf die Indikation Plaque-Psoriasis mittels Freitext- und MeSH-Begriffen vorgenommen.

Darüber hinaus erfolgte auch eine Suche nach nicht-kontrollierten Studien mit den Synonymen für Tildrakizumab und Fumarsäureester als Freitext- und ggf. als MeSH-Begriffe. Die hierfür verwendete Suchstrategie ist ebenfalls in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 und Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurde am 04.10. und 08.10.2018 eine Suche nach Studien in den Studienregistern ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>), dem EU Clinical Trials Register (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und im Register des PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt.

Die verwendeten Suchbegriffe bezogen sich auf Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels Tildrakizumab verknüpft mit Synonymen der Indikation Plaque-Psoriasis. Für Teilanwendungsgebiet A wurde zusätzlich nach Studien mit einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien für einen indirekten Vergleich gesucht. Die verwendeten Suchbegriffe bezogen sich dafür auf Synonyme für Tildrakizumab sowie die zVT-Wirkstoffe Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin und Secukinumab, verknüpft mit Synonymen der Indikation Plaque-Psoriasis.

Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B sowohl für den direkten Vergleich und den indirekten Vergleich dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte auf Basis der unter Abschnitt 4.2.2 angegebenen Einschlusskriterien durch zwei Personen unabhängig voneinander. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde durch Diskussion aufgelöst und ein Konsens gebildet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß obenstehender Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde sofern verfügbar der jeweilige klinische Studienbericht (*clinical study report*, CSR) der eingeschlossenen Studien verwendet. Für die Studien, für die kein CSR zur Verfügung stand, wurden die entsprechenden Angaben zu Verzerrungsaspekten aus dem jeweiligen Nutzenbewertungsdossier übernommen. Die Bewertung erfolgte für folgende endpunktübergreifende und endpunkt-spezifische Aspekte:

Verzerrungsaspekte auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern,
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene

Bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden nach den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Aspekte bewertet:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips,
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- Sonstige Aspekte

Einstufung des Verzerrungspotenzials

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG-Methodenpapier herangezogen [4]:

- Hohe Ergebnissicherheit

Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial

- Mäßige Ergebnissicherheit

Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial

- Geringe Ergebnissicherheit

Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie

Gemäß dieser Klassifizierung sind die Ergebnisse aus nicht-adjustierten indirekten Vergleichen mit einer geringeren Ergebnissicherheit behaftet.

Die Darstellung des Verzerrungspotenzials der einzelnen Studien befindet sich in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁷. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁸ bzw. STROBE-Statements⁹ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

⁷ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁸ 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.

⁹ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Literaturrecherche identifizierte die Studie P011 des pharmazeutischen Unternehmers, die lediglich für das Teilanwendungsgebiet B für einen direkten Vergleich herangezogen werden kann. Für das Teilanwendungsgebiet A steht keine direkt-vergleichende Evidenz zur Verfügung.

Für einen indirekten Vergleich für Teilanwendungsgebiet A sind die Studien P010 und P011 des pharmazeutischen Unternehmers potentiell geeignet. Zusätzlich wurden die Studien PRIME, RHBZ und POLARIS, die alle einen Fumaderm[®]-Arm enthielten, identifiziert.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der randomisierten klinischen Studien erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden den Studienprotokollen und deren Amendments (Studie P010 und P011) [6, 7] sowie den Nutzendossiers zu Secukinumab (PRIME), Ixekizumab (RHBZ) und Guselkumab (POLARIS) entnommen [8-10]. Die ausführlichen Darstellungen pro Item befinden sich in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.2.1.2 bzw. im Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika zu Beginn der Studie liegen in den eingeschlossenen Studien P010 und P011 für die Teilanwendungsgebiete A und B vor:

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Dauer der Psoriasis-Erkrankung in Jahren oder Zeit seit der ersten Diagnose
- Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis
- *Body Surface Area* (BSA)
- *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)
- *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)
- Ethnie

Für die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien PRIME, RHBZ und POLARIS liegen die aufgelisteten Angaben zu Patientencharakteristika nur teilweise vor (siehe Tabelle 4-51).

Endpunkte

Zu den patientenrelevanten Endpunkten zählen sowohl beabsichtigte als auch unbeabsichtigte Effekte einer Intervention, die Einfluss darauf haben, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob er diese Intervention überlebt [4]. Die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich in die Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit unterteilen.

Im Folgenden werden die in den verwendeten Studien erhobenen Endpunkte benannt. Zusätzlich wird auch die Patientenrelevanz, Validität und gegebenenfalls auch Unterschiede bei der Operationalisierung zwischen den einzelnen Studien dargestellt. Eine genaue Beschreibung, welche patientenrelevanten Endpunkte in welcher der verwendeten Studien erhoben worden sind findet sich in den Abschnitten 4.3.1.3.1 und 4.3.2.1.3.

Mortalität

Die Mortalität, gemessen an der Gesamtanzahl aufgetretener Todesfälle, bildet das Überleben der Patienten in den Studien ab und ist somit patientenrelevant [11]. Die Erhebung erfolgt im Rahmen der Auflistung von unerwünschten Ereignissen.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Beim PASI handelt es sich um einen Index zur Ermittlung des Schweregrades der Erkrankung. Dabei werden neben dem patientenrelevanten Parameter der befallenen Gesamtkörperoberfläche auch die Plaque-Psoriasis im Hinblick auf die Stärke des Erythem, der

Infiltration sowie der Schuppung in den verschiedenen Körperregionen beurteilt [12]. Die Symptomausprägungen werden dabei gewichtet nach Körperregionen und dem Anteil an der Gesamtoberfläche zusammengeführt. Der PASI kann Werte zwischen 0 und 72 annehmen und kann somit auch kleinere Änderungen der Schwere der Erkrankung gut widerspiegeln. Somit ist der PASI ein geeigneter Index zur Messung der Morbidität der Psoriasis und als patientenrelevant einzustufen. Zudem korreliert eine Verbesserung des PASI oft auch mit einer Verbesserung der Lebensqualität gemessen durch den *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) [13].

Die CHMP-Guideline und auch die deutsche S3-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis empfehlen den PASI zur Bewertung in klinischen Studien und im Falle der S3-Leitlinie auch zur Anwendung im Versorgungsalltag [14, 15]. Die prozentuale Verbesserung des PASI wird standardmäßig in klinischen Studien zur Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie herangezogen. Dabei haben sich folgende Abstufungen der Verbesserung etabliert:

- Eine PASI 50-Response kann gemäß deutscher Leitlinie bereits ein Minimalziel der Psoriasistherapie darstellen, sofern zugleich auch ein ausreichendes Ansprechen hinsichtlich der Lebensqualität, gemessen an einem DLQI von höchstens 5, vorliegt [15].
- Eine PASI 75-Response ist das Therapieziel gemäß Leitlinie für alle Patienten, auch wenn der DLQI nicht auf höchstens 5 gesenkt werden konnte [15].
- Eine PASI 90-Response entspricht einer fast symptomfreien Haut und geht über die aktuellen Therapieziele gemäß Leitlinie hinaus [15]. Zudem geht die PASI 90 Response mit einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität gegenüber PASI 75 einher [16, 17].
- Eine PASI 100-Response (Remission) entspricht einer symptomfreien Haut.

Eine mindestens 75%-ige Verbesserung des äußeren Erscheinungsbildes – ermittelt durch den PASI 75 – kann als Verbesserung des Gesundheitszustands im Sinne § 2 Abs. 3 AM-NutzenV aufgefasst werden und ist damit patientenrelevant.

In allen für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien (P010, P011, PRIME, RHBZ, POLARIS) wurde der Endpunkt PASI als Responderanalyse in verschiedenen Ausprägungen (PASI 75 / PASI 90 / PASI 100) erhoben. Dabei wurde in allen Studien dieselbe Operationalisierung verwendet (siehe 4.3.2.1.3.1).

Physician's Global Assessment (PGA)

Die globale Einschätzung des Arztes (PGA) zur Schwere der Erkrankung wird in klinischen Studien oft zusätzlich für eine standardisierte Beurteilung zum Ansprechen der Therapie herangezogen [15]. Es handelt sich um eine 6-Punkte-Skala zur Ermittlung des Schweregrades auf Basis der Induration, Schuppung und Rötung der Läsion. Ein maximaler PGA-Score von 5 beschreibt die Symptomatik der Patienten mit einer schweren Psoriasis, die eine sehr auffällige

Induration und Schuppung aufweisen. Im Rahmen der Studien P010 und P011 wurde der Anteil der Patienten bestimmt, die nach der Behandlung mit Tildrakizumab einen PGA-Score von 0 („erscheinungsfrei“) oder 1 („fast erscheinungsfrei“) aufwiesen. Eine solche Verbesserung des äußeren Erscheinungsbildes – ermittelt durch den PGA – kann als Verbesserung des Gesundheitszustands im Sinne § 2 Abs. 3 AM-NutzenV aufgefasst werden und ist damit patientenrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Verfahrensordnung des G-BA definiert die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanten Endpunkt [11]. Die Psoriasis hat auf Grund ihrer körperlichen Symptome (Juckreiz, Schuppung der Haut usw.) und der gesellschaftlichen Stigmatisierung, in Kombination mit einem chronischen Verlauf, einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten [18]. Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt dabei hauptsächlich in Form von Fragebögen, in denen die Patienten ihren Gesundheitszustand und dessen Auswirkung auf ihre Lebensqualität bewerten. Hierfür wurde in den herangezogenen Studien folgender Fragebogen benutzt:

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Der DLQI ist ein validiertes und sensitives Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Hauterkrankungen [19, 20]. Der DLQI wurde bereits in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Plaque-Psoriasis durch den G-BA als patientenrelevant anerkannt [21].

Der DLQI berechnet sich aus der Beantwortung von 10 verschiedenen Items, welche sich auf die Domänen Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung verteilen. Der Index kann dabei Werte von 0 bis 30 annehmen, wobei der Wert 30 eine sehr starke Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellt. In klinischen Studien wird häufig eine Responderanalyse von Patienten, die einen DLQI von 0 oder 1, also eine nicht mehr durch die Hauterkrankung eingeschränkte Lebensqualität, erreichen [22]. Das Erreichen eines DLQI 0/1 ist zudem in der S3-Leitlinie als angestrebtes Therapieziel definiert [15].

In allen für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien (P010, P011, PRIME, RHBZ, POLARIS) wurde der Endpunkt DLQI als Responderanalyse (DLQI 0 oder 1) erhoben. Dabei wurde in allen Studien dieselbe Operationalisierung verwendet (siehe 4.3.2.1.3.2).

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse oder Nebenwirkungen während einer Therapie wird vom G-BA als patientenrelevant erachtet.

In allen im Dossier herangezogenen Studien wurde die Gesamtrate unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse dargestellt. Auch die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, wurde erfasst. Zusätzlich wurden die unerwünschten Ereignisse gemäß internationaler Standards mittels MedDRA-Kodierung erfasst und ergänzend zur detaillierten Darstellung nach SOC bzw. PT ausgewertet. Die

jeweiligen Ereignisse wurden dabei verschiedenen Stufen zugeordnet für die jeweils unterschiedliche statistische Analysen durchgeführt wurden. Eine detaillierte Darstellung der Operationalisierung befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.

In allen für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien (P010, P011, PRIME, RHBZ, POLARIS) wurden bezüglich der Sicherheit die Gesamtraten unerwünschter bzw. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie die unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, erhoben. Dabei wurde in allen Studien dieselbe Operationalisierung verwendet (siehe 0).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten¹⁰ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹¹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹² erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt

¹⁰ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹¹ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹² Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Teilanwendungsgebiet A

Für das Teilanwendungsgebiet A mit erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, werden für die Ableitung eines Zusatznutzens mehrere Studien innerhalb eines nicht-adjustierten indirekten Vergleiches miteinander verglichen. Die dafür verwendete Methodik ist ausführlich in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben.

Teilanwendungsgebiet B

Für das Teilanwendungsgebiet B mit erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, wird nur eine Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Daher sind hier keine Meta-Analysen notwendig.

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.

Teilanwendungsgebiet A

Die Hauptauswertung des nicht-adjustierten indirekten Vergleiches für das Teilanwendungsgebiet A erfolgte für alle dargestellten Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte mittels *non-responder imputation* (NRI). Als Sensitivitätsanalysen wurden die folgenden Imputationsverfahren angewendet:

As observed

Bei der *as-observed*-Analyse werden fehlende Werte zu den einzelnen Endpunkten nicht imputiert und nur die tatsächlich beobachteten Werte dargestellt.

Multiple Imputation (MI)

Bei der multiplen Imputation werden zur Schätzung von plausiblen Werten für die fehlenden Werte die tatsächlich beobachteten Werte verwendet [23]. Unter der Annahme, dass die fehlenden Werte der dichotomen Endpunkte (Responder-Analysen) nur von den beobachteten Werten abhängen (*missing at random*, MAR), können die fehlenden Daten aus ihrer zu erwartenden Zufallsverteilung abgeleitet werden. Es wird somit für jede Imputation ein vollständiger Datensatz erzeugt. Im vorliegenden Dossier wurde ein Verfahren mit 10 Imputationen verwendet.

Ausschluss der Studie P010

Da in der Studie P010 ein deutlich höherer Anteil an Patienten eine Psoriasis-Arthritis als in den Studien P011 und PRIME aufwies, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der P010-Studie durchgeführt [24].

Teilanwendungsgebiet B

Die Hauptanalyse der Ergebnisse zum Teilanwendungsgebiet B erfolgte für alle dargestellten Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte mittels der Ersetzungsstrategie NRI. Als Sensitivitätsanalysen wurden die unter Teilanwendungsgebiet A aufgelisteten Imputationsverfahren (*as-observed*-Analyse und Multiple Imputation) sowie das nachfolgend beschriebene Verfahren *Last observation carried forward* (LOCF) angewendet.

Last observation carried forward (LOCF)

Bei der LOCF-Methode werden die fehlenden Werte der dichotomen (Responder-Analysen) und kontinuierlichen (Mittelwertänderungen) Endpunkte durch die zuletzt beobachteten Werte fortgeschrieben.

Die verwendeten Sensitivitätsanalysen sollen die Robustheit der gezeigten Ergebnisse, unabhängig von der gewählten Ersetzungsstrategie, bestätigen. Bei den oben beschriebenen Ersetzungsstrategien handelt es sich um etablierte Methoden, die häufig in klinischen Studien angewendet werden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden.

Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Teilanwendungsgebiet A

Für das Teilanwendungsgebiet A mit erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, wird von einer Darstellung von Subgruppenanalysen abgesehen. Dies liegt daran, dass die geforderten Subgruppenanalysen (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium und Zentrums- und Ländereffekte) in den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien entweder gar nicht erhoben worden sind, sich die Ausprägungen der jeweiligen Subgruppenmerkmale zwischen den Studien unterscheiden oder auf Grund fehlender Belege für Effektmodifikationen in den jeweiligen Nutzendossiers keine Detailergebnisse zu den Subgruppenanalysen dargestellt wurden (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.4).

Teilanwendungsgebiet B

Für das Teilanwendungsgebiet B wurden in der P011-Studie folgende Subgruppenanalysen *a priori* im statistischen Analyseplan geplant:

- Gewicht (≤ 90 kg, >90 kg)
- Vorherige Therapie der Psoriasis mit einem Biologikum (Ja, Nein)

- Versagen mindestens einer traditionellen systemischen Therapie (Methotrexat, Ciclosporin, Phototherapie) (Ja, Nein)

Auf die Darstellung der Subgruppe „Versagen mindestens einer traditionellen systemischen Therapie (Methotrexat, Ciclosporin, Phototherapie)“ wird aus folgendem Grund verzichtet: Für die frühe Nutzenbewertung wurde die Gesamtpopulation der P011-Studie, die sowohl Patienten mit einer systemischen Vortherapie als auch Patienten ohne eine systemische Vortherapie umfasst, entsprechend den beiden vom G-BA definierten Teilanwendungsgebieten aufgeteilt. Eine Darstellung der erwähnten Subgruppe innerhalb des Teilanwendungsgebietes B, welches bereits Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolet A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist somit nicht sinnvoll.

Laut statistischem Analyseplan der Studie P011 wurde zusätzlich die Konsistenz des Behandlungseffektes über die folgenden Subgruppen, deskriptiv für den primären und die sekundären Endpunkte, erhoben:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männlich, Weiblich)
- Ethnie (Kaukasier, Nicht-Kaukasier)
- Region (Nordamerika, Europa)
- Psoriasis-Arthritis (Ja, Nein)
- Ansprechen auf TNF-alpha-Antagonisten unter den Patienten, die bereits gegen Psoriasis behandelt wurden (ja/nein)

Für die frühe Nutzenbewertung wurden darüber hinaus Ergebnisse für die folgende, vom G-BA standardmäßig geforderte, Subgruppe dargestellt:

- Krankheitsschwere (PASI < 20, PASI ≥ 20)

Die oben genannten Subgruppenanalysen werden für das Teilanwendungsgebiet B mit erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolet A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt [25]. Im Rahmen dieser Darstellung wird im vorliegenden Dossier zuerst auf Effektmodifikation bezüglich der Effektmodifikatoren mit Hilfe des Interaktions-p-Werts geprüft. Dabei werden die Interaktions-p-Werte tabellarisch dargestellt. Beim Vorliegen einer Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert < 0,05) werden die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen im nächsten Schritt ausführlich präsentiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹³. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁴, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁵ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁶, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁷.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.[26-29] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁸.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

¹³ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁶ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹⁷ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁸ 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.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Teilanwendungsgebiet A

Für das Teilanwendungsgebiet A, das erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, mit einer solchen allerdings bisher nicht behandelt wurden, einschließt, liegt für keinen Wirkstoff aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie direkt vergleichende Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens innerhalb der frühen Nutzenbewertung vor. Eine Prüfung möglicher adjustierter indirekter Vergleiche über einen Brückenkomparator ergab, dass keine Studien mit geeigneten Patientenpopulationen für einen solchen Vergleich vorhanden waren. Ein adjustierter indirekter Vergleich über zwei Brückenkomparatoren wurde nicht in Betracht gezogen.

Zur Durchführung eines nicht-adjustierten indirekten Vergleiches lag dagegen verwertbare Evidenz für das Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] vor (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Daher wird für dieses Teilanwendungsgebiet auf einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tildrakizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester (Fumaderm[®]) zurückgegriffen. Bei diesem werden die gepoolten Ergebnisse der Tildrakizumab-Studienarme der Studien P010 und P011 gegen die gepoolten Ergebnisse der Fumaderm[®]-Arme aus den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS verglichen. Da es sich um ein nicht-adjustiertes Verfahren handelt, wird kein Brückenkomparator benötigt und die Vergleichsarmer der eingeschlossenen Studien werden für den indirekten Vergleich von Tildrakizumab mit Fumaderm[®] nicht berücksichtigt.

Bei den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS handelt es sich um speziell für die frühe Nutzenbewertung aufgesetzte Studien gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Fumarsäureester (Fumaderm[®]). Daher ist es sinnvoll, die Ergebnisse dieser Studien für den indirekten Vergleich heranzuziehen. Eine detaillierte Beschreibung der Vergleichbarkeit der Studien befindet sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

Eine Prüfung auf Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche mittels gängiger Verfahren (I², Cochran's Q-Test) ist nicht möglich, da beim nicht-adjustierten indirekten

Vergleich nur einzelne Studienarme herangezogen werden. Auch eine Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche konnte nicht durchgeführt werden, da für das Teilanwendungsgebiet A nur indirekt vergleichende Evidenz vorlag.

Für die Berechnung des indirekten Vergleiches wurde das Programm R in der Version 3.4.1 verwendet. Die Effektschätzer (OR, RR, RD) wurden mittels der Funktion „metabin“ aus dem Paket „meta“ berechnet.

Neben der Hauptanalyse des indirekten Vergleiches mittels *non-responder imputation* (NRI) wurden weitere Ersetzungsstrategien zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse des indirekten Vergleiches dargestellt. Zu diesen zählen die Analyse der tatsächlich beobachteten Ergebnisse (*as observed*) und eine Auswertung mittels multipler Imputation (MI). Für die Auswertungen der *as-observed*-Analyse und der MI-Analyse lagen nur in den Studien P010, P011, PRIME und POLARIS verwertbare Daten vor (siehe Tabelle 4-54). Daher wurde für diese Sensitivitätsanalysen nur ein Vergleich der Tildrakizumab-Arme aus den Studien P010 und P011 gegen die Fumaderm[®]-Arme aus den Studien PRIME und POLARIS durchgeführt.

Teilanwendungsgebiet B

Für das Teilanwendungsgebiet B wird direkt-vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1). Eine Darstellung indirekter Vergleiche ist somit nicht erforderlich.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P05495	ja	ja	abgeschlossen	76 Wochen Teil 1 bis Woche 16 ^a , Teil 2 bis Woche 52 Teil 3 bis Woche 72	Tildrakizumab 5 mg Tildrakizumab 25 mg Tildrakizumab 100 mg Tildrakizumab 200 mg Placebo (nur bis Woche 16)
P010	ja	ja	Basisstudie abgeschlossen, Langzeit-Sicherheits- Extensionsphase läuft noch	216 Wochen Basisstudie: Teil 1 bis Woche 12, Teil 2 bis Woche 28 Teil 3 bis Woche 64	Tildrakizumab 100 mg Tildrakizumab 200 mg Placebo (nur bis Woche 12)
P011	ja	ja	Basisstudie abgeschlossen, Langzeit-Sicherheits- Extensionsphase läuft noch	258 Wochen Basisstudie: Teil 1 bis Woche 12, Teil 2 bis Woche 28 Teil 3 bis Woche 52	Tildrakizumab 100 mg Tildrakizumab 200 mg Etanercept (nur bis Woche 28) Placebo (nur bis Woche 12)
^a Nach Woche 16 erfolgte eine erneute Randomisierung bestimmter Patienten. So erfolgte in den Studienarmen mit Tildrakizumab 100 mg und 200 mg nach Woche 16 eine Randomisierung der Responder (mindestens PASI 75) auf verschiedene Dosierungen. Nicht-Responder der 100mg-Dosierung wurden zudem ab Woche 16 mit der höheren 200mg-Dosierung weiterbehandelt.					

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

Stand der Information: 01.10.2018

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P05495	Abweichende Vergleichstherapie (Placebo), Studiendauer zu kurz (16 Wochen gegen Placebo)
P010	Abweichende Vergleichstherapie (Placebo)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

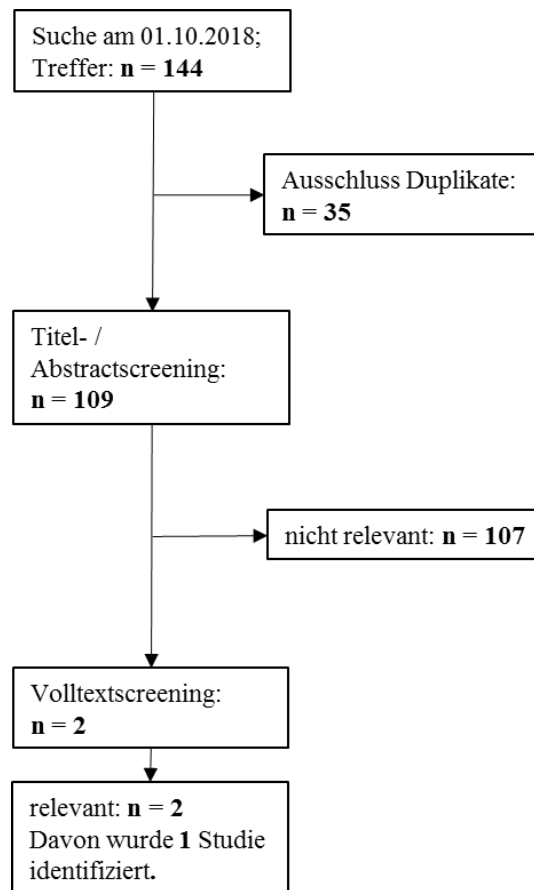


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der identifizierten Studie handelt es sich um die Studie P011 des pharmazeutischen Unternehmers aus Tabelle 4-4.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
P011	clinicaltrials.gov [30]: NCT01729754 EudraCT [31]: 2012-001377-88 ICTRP [32]: NCT01729754 PharmNet.Bund [33]: 2012- 001377-88	ja	ja	Basisstudie abgeschlossen, Langzeit- Sicherheits- Extensionsphase läuft noch
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 04.10.2018

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie (Etanercept)						
P011	ja	ja	nein	ja [6]	ja [30-33]	ja [34]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Die in Tabelle 4-7 aufgelistete Studie P011 wird als direkt-vergleichende Evidenz für den Nachweis des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet B verwendet.

Für das Teilanwendungsgebiet A liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine direkt-vergleichende Evidenz vor. Daher werden zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens hier indirekte Vergleiche herangezogen. Die dafür verwendeten Studien sind in Abschnitt 4.3.2.1 aufgelistet und beschrieben.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
P011	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten, mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis	Tildrakizumab 100 mg (n=307) Tildrakizumab 200 mg ^a (n=314) Etanercept (n=313) Placebo ^b (n=156) Relevante Teilpopulation (Teilanwendungs- gebiet B): Tildrakizumab 100 mg (n=146) Tildrakizumab 200 mg ^a (n=149) Etanercept (n=147)	Screening: 4 Wochen Basisstudie: 52 Wochen Teil 1 bis Woche 12 Teil 2 bis Woche 28 Teil 3 bis Woche 52 Langzeit- Sicherheit- Extensionsphase: 4 Jahre	<u>Weltweit in 132 Zentren:</u> Deutschland (39) USA (29) Italien (16) Kanada (12) Frankreich (7) Belgien (6) Österreich und Polen (5) Israel (4) Dänemark und Ungarn (3) Tschechische Republik (2) Niederlande (1)	Primärer Endpunkt: PASI 75-Responder und PGA von „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ bei einer Reduktion um mindestens zwei Grade zu Woche 12 patientenrelevante sekundäre Endpunkte: PASI 75- / PASI 90- / PASI 100- Responder PGA von „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ bei einer Reduktion um mindestens zwei Grade DLQI von 0 oder 1 Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen
<p>^a Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Auswertungen für die 200mg-Dosierung Tildrakizumab liegen ebenfalls vor [5], werden aber im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>^b Der Placebo-Arm wird nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Daher wird im Folgenden auf eine Darstellung dieses Studienarmes verzichtet.</p>						

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

Studie	Tildrakizumab 100 mg ^a	Etanercept
P011	Basisstudie: Tildrakizumab 100 mg s.c. in den Wochen 0, 4 und danach alle 12 Wochen	Basisstudie: Etanercept 50 mg s.c. zweimal wöchentlich (Woche 0-12) dann einmal wöchentlich (Woche 12-28)
^a Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Auswertungen für die 200mg-Dosierung Tildrakizumab liegen ebenfalls vor [5], werden aber im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.		

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Gesamtstudienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (P011)

Gesamtstudienpopulation		
Studie	Tildrakizumab 100 mg	Etanercept
P011		
Anzahl Patienten	N=307	N=313
Geschlecht, n (%)		
Männlich	220 (71,7)	222 (70,9)
Weiblich	87 (28,3)	91 (29,1)
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	44,6 (13,59)	45,8 (13,97)
Median (Min, Max)	44 (19, 80)	48 (19, 81)
Gewicht in kg		
Mittelwert (SD)	89,4 (22,1)	88,0 (21,5)
Median (Min, Max)	87,5 (49,5, 194,7)	85,7 (46,3, 160,0)
Ethnie, n (%)		
Weiß	279 (90,0)	289 (92,3)
Schwarz	7 (2,3)	8 (2,6)
Asiatisch	9 (2,9)	10 (3,2)
Andere	8 (3,5)	4 (1,3)
Unbekannt	4 (1,3)	2 (0,6)
Psoriasis-Arthritis		
Ja	48 (15,6)	41 (13,1)
Nein	259 (84,4)	272 (86,9)
PASI-Score		
Mittelwert (SD)	20,5 (7,63)	20,2 (7,36)
Median (Min, Max)	18,4 (8,4, 54,8)	18,4 (8,4, 52,5)

Gesamtstudienpopulation		
Studie P011	Tildrakizumab 100 mg	Etanercept
Anzahl Patienten	N=307	N=313
Schweregrad (PGA), n (%)		
PGA < 3	11 (3,6)	7 (2,2)
PGA = 3	196 (63,8)	193 (61,7)
PGA = 4	95 (30,9)	103 (32,9)
PGA = 5	5 (1,6)	7 (2,2)
BSA, %		
Mittelwert (SD)	34,2 (18,44)	31,6 (16,58)
Median (Min, Max)	30,0 (10, 96)	28,0 (5, 89)

Die Gesamtpopulation der P011-Studie wurde für die frühe Nutzenbewertung gemäß den Definitionen des G-BA für die beiden Teilanwendungsgebiete aufgeteilt. Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber mit einer solchen nicht behandelt wurden, befinden sich in Teilanwendungsgebiet A (Charakterisierung in Tabelle 4-11). Die Patienten, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, befinden sich in Teilanwendungsgebiet B (Charakterisierung in Tabelle 4-12).

Tabelle 4-11: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulation (Teilanwendungsgebiet A) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (P011)

Teilanwendungsgebiet A		
Studie P011	Tildrakizumab 100mg	Etanercept
Anzahl Patienten	N=161	N=166
Geschlecht, n (%)		
Männlich	108 (67,1)	116 (69,9)
Weiblich	53 (32,9)	50 (30,1)
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	44,8 (14,6)	45,7 (14,2)
Median (Min, Max)	44 (19, 80)	48 (19, 81)
Gewicht in kg		
Mittelwert (SD)	88,5 (22,5)	87,8 (22,1)
Median (Min, Max)	86,3 (49,5, 194,7)	85,9 (51,0, 158,4)

Teilanwendungsgebiet A		
Studie	Tildrakizumab 100mg	Etanercept
P011		
Anzahl Patienten	N=161	N=166
Ethnie, n (%)		
Weiß	142 (88,2)	148 (89,2)
Schwarz	7 (4,4)	8 (4,8)
Asiatisch	6 (3,7)	7 (4,2)
Andere	6 (3,7)	3 (1,8)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
Psoriasis-Arthritis		
Ja	17 (10,6)	17 (10,2)
Nein	144 (89,4)	149 (89,8)
PASI-Score		
Mittelwert (SD)	19,6 (6,3)	20,1 (7,7)
Median (Min, Max)	17,9 (8,4, 41,1)	18,1 (8,4 52,5)
Schweregrad (PGA), n (%)		
PGA < 3	3 (1,9)	3 (1,8)
PGA = 3	110 (68,3)	97 (58,8)
PGA = 4	46 (28,6)	61 (37,0)
PGA = 5	2 (1,2)	4 (2,4)
BSA, %		
Mittelwert (SD)	31,7 (16,7)	30,9 (17,0)
Median (Min, Max)	27,0 (10,0, 96,0)	26,0 (5,0, 89,0)
Dauer der Psoriasis-Erkrankung in Jahren		
Mittelwert (SD)	14,0 (11,6)	16,2 (12,0)
Median (Min, Max)	11,0 (1,0, 62,0)	13,5 (1,0 57,0)

Tabelle 4-12: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulation (Teilanwendungsgebiet B – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (P011))

Teilanwendungsgebiet B		
Studie	Tildrakizumab 100 mg	Etanercept
P011		
Anzahl Patienten	N=146	N=147
Geschlecht, n (%)		
Männlich	112 (76,7)	106 (72,1)
Weiblich	34 (23,3)	41 (27,9)

Teilanwendungsgebiet B		
Studie	Tildrakizumab 100 mg	Etanercept
P011		
Anzahl Patienten	N=146	N=147
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	44,3 (12,4)	46,0 (13,0)
Median (Min, Max)	44 (19, 76)	48 (19, 80)
Gewicht in kg		
Mittelwert (SD)	90,3 (21,7)	88,1 (20,8)
Median (Min, Max)	88,4 (49,5, 162,5)	85,0 (46,3, 160,0)
Ethnie, n (%)		
Weiß	137 (93,8)	141 (95,9)
Schwarz	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	3 (2,1)	3 (2,0)
Andere	2 (1,4)	1 (0,7)
Unbekannt	4 (2,7)	2 (1,4)
Psoriasis-Arthritis		
Ja	31 (21,2)	24 (15,9)
Nein	115 (78,8)	123 (83,7)
PASI-Score		
Mittelwert (SD)	21,4 (8,8)	20,2 (7,0)
Median (Min, Max)	18,7 (11,5, 54,8)	18,7 (9,8, 50,4)
Schweregrad (PGA), n (%)		
PGA < 3	4 (5,2)	8 (5,4)
PGA = 3	86 (58,9)	96 (66,2)
PGA = 4	49 (33,6)	42 (29,0)
PGA = 5	3 (2,1)	3 (2,1)
BSA, %		
Mittelwert (SD)	37,1 (19,9)	32,4 (16,1)
Median (Min, Max)	33,0 (10,0, 87,0)	30,0 (8,0, 83,0)
Dauer der Psoriasis-Erkrankung in Jahren		
Mittelwert (SD)	20,0 (12,3)	20,1 (12,4)
Median (Min, Max)	19,0 (1,0, 62,0)	18,0 (2,0 53,0)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Bei der P011-Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Parallel-Design Studie zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie in Frage kommen. Das Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit / Verträglichkeit von Tildrakizumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Die Studie enthielt zwei verschiedene Dosierungen von Tildrakizumab, einen aktiven Komparator (Etanercept) und einen Placebo-Arm. Die Gesamtdauer der Basis-Studie betrug 52 Wochen mit einer möglichen anschließenden Langzeit-Extensionsstudie von bis zu weiteren 4 Jahren.

Durchgeführt wurde die Studie mit 1090 Patienten, verteilt auf 132 Studienzentren weltweit. Davon befanden sich 80 Studienzentren (690 Patienten) in Europa. Mit 401 Patienten in 39 Studienzentren kam der größte Anteil der Studie dabei aus Deutschland.

An der Studie nahmen männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis teil, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie in Frage kamen. Die Erkrankung musste seit mindestens sechs Monaten diagnostiziert und durch folgende Charakteristika gekennzeichnet sein:

- $BSA \geq 10\%$
- PASI-Score ≥ 12
- $PGA \geq 3$ (mindestens eine moderate Erkrankung)

Von den insgesamt 1090 Patienten hatten bereits 47,8% der Patienten (520 Patienten) eine Vorbehandlung mit einer konventionellen systemischen Therapie und / oder einer Phototherapie und wurden somit zu den Patienten für das Teilanwendungsgebiet B gezählt. Die Patientencharakteristika zeigten hinsichtlich der wichtigsten Baseline-Parameter (Geschlecht, Alter, Ethnie, PASI, BSA, PGA und dem Vorhandensein einer gleichzeitigen Psoriasis-Arthritis) eine gleichmäßige Verteilung über die vier Studienarme (Tabelle 4-10).

Es wurden Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität (Gesamtmortalität), Morbidität (PASI 75 / 90 / 100), Lebensqualität (DLQI) und Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse) erhoben.

Die Randomisierung der eingeschlossenen Patienten auf die vier Studienarme erfolgte in einem Verhältnis von 2:2:1:2 (Tildrakizumab 100 mg : Tildrakizumab 200 mg : Placebo : Etanercept) (Abbildung 4-2). Die Dosierung der verschiedenen Therapiearme (Tildrakizumab und Etanercept) entspricht der jeweiligen aktuellen Fachinformation und für Etanercept auch den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis. Die Randomisierung erfolgte nach Region (Nordamerika und Europa) und stratifiziert nach den folgenden Faktoren:

- Gewicht: ≤ 90 kg oder > 90 kg
- Vorherige Therapie der Psoriasis mit einem Biologikum: Ja oder Nein

- Versagen mindestens einer traditionellen systemischen Therapie (Methotrexat, Ciclosporin, Phototherapie): Ja oder Nein

Die Basisstudie enthielt insgesamt drei Teile: Teil 1 bis Woche 12 (Ende der Placebo-Behandlung), Teil 2 bis Woche 28 (Ende der Etanercept-Behandlung) und Teil 3 bis Woche 52. An diese Basisstudie schloss sich eine optionale Langzeit-Sicherheits-Extensionsstudie bis zu Woche 254 an (siehe Abbildung 4-2). Patienten unter Placebo-Behandlung wechselten nach 12 Wochen zu einer Behandlung mit Tildrakizumab (100 mg oder 200 mg). Die Patienten aus dem Etanercept-Arm wechselten nach Woche 28 entweder auf Tildrakizumab 200 mg (*non-responder* oder *partial responder*) oder beendeten die Studie (*responder*). Als partielle Responder wurden Patienten eingestuft, die mindestens einen PASI 50, aber keinen PASI 75 erreicht hatten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der modifizierten FAS-Population (*modified Full Analysis Set*; modFAS) dargestellt. Diese ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.

Auf Grund des hohen Anteils an Patienten aus Deutschland und der Dosierung gemäß der entsprechenden Fachinformationen und der deutschen S3-Leitlinie, sind die Ergebnisse der P011-Studie grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

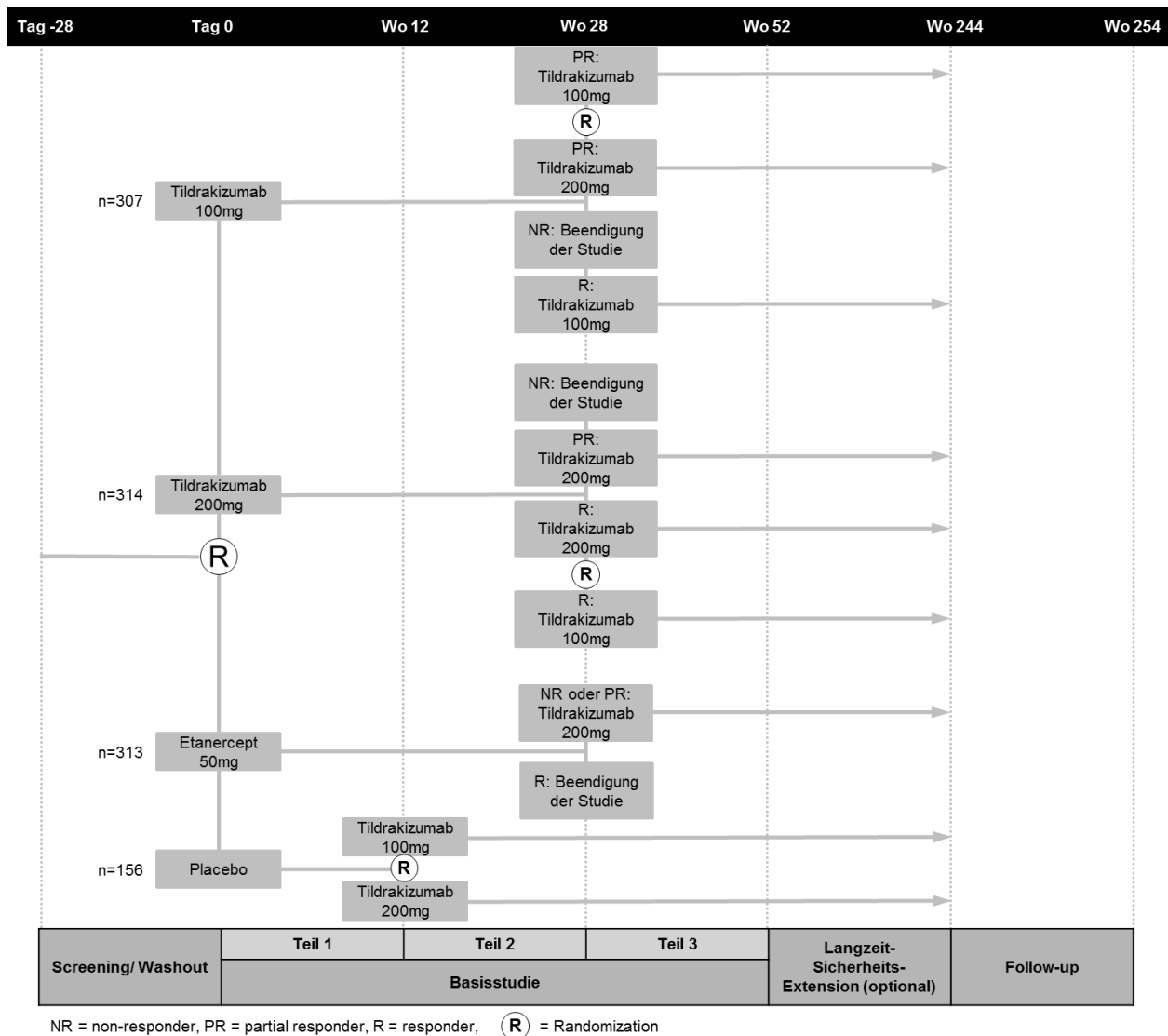


Abbildung 4-2: Design der P011-Studie

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
P011	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der P011-Studie handelt es sich um eine randomisierte klinische Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Die Verteilung auf die Behandlungsarme erfolgte verdeckt und sämtliche im Studienprotokoll *a priori* aufgeführten Endpunkte wurden auch im finalen Studienreport dargestellt. Des Weiteren gab es keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können. Somit ergibt sich in der Gesamtschau ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	Bezeichnung des Endpunkts	P011
Mortalität	Gesamtmortalität (dargestellt unter Unerwünschte Ereignisse)	•
Morbidität	Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	•
	Physician's Global Assessment (PGA)	•
Lebensqualität	Dermatology Life Quality Index (DLQI)	•
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	•

4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

In der P011-Studie wurden zwei Dosierungen von Tildrakizumab verwendet (100 mg und 200 mg). Die laut Fachinformation empfohlene Standarddosis beträgt 100 mg mittels subkutaner Injektion. Darüber hinaus gibt die Fachinformation einen Hinweis darauf, dass bei Patienten mit bestimmten Merkmalen (z.B. hohe Krankheitslast, Körpergewicht ≥ 90 kg) die 200mg-Dosierung eine höhere Wirksamkeit aufweisen könnte [1]. Diese bestimmten Merkmale wie zum Beispiel die hohe Krankheitslast sind nicht eindeutig und zudem nicht abschließend definiert. Des Weiteren stellt die Behandlung mit 200 mg Tildrakizumab lediglich eine Option dar, d. h. das Vorliegen bestimmter Merkmale wie beispielsweise eines Körpergewichts von ≥ 90 kg erfordert nicht zwingend eine Behandlung mit 200 mg Tildrakizumab.

Im Folgenden werden für jeden Endpunkt die Ergebnisse für die Standarddosierung 100 mg¹⁹ Tildrakizumab für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Teilanwendungsgebiet B), dargestellt.

4.3.1.3.1.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT

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

¹⁹ Auswertungen für die 200mg-Dosierung Tildrakizumab liegen ebenfalls vor [5], werden aber im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, da laut Fachinformation die empfohlene Dosierung von der EMA auf 100 mg festgelegt wurde. Im Folgenden sind aus Gründen der Lesbarkeit mit „Tildrakizumab“ immer die Ergebnisse der Standard-Dosierung von 100 mg gemeint.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von PASI

Studie	Operationalisierung
P011	<p>Um den Schweregrad der Psoriasis mit Hilfe des PASI zu ermitteln, werden die Schwere der Rötung (E, Erythem), der Dicke (I, Induration) und der Schuppung (D, Desquamation) jeweils für die Körperregionen Kopf (K), Rumpf (R), Arme (A) und Beine (B) vom Prüfarzt mit Hilfe eines Scores bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 = keine Symptomatik • 1 = leichte Symptomatik • 2 = mittelschwere Symptomatik • 3 = auffällige Symptomatik • 4 = sehr auffällige Symptomatik <p>Zusätzlich wird der Anteil der betroffenen Körperoberfläche (A) durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Dazu wird der Anteil der betroffenen Körperoberfläche in einen Score (Wert null bis sechs) übersetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 = < 10 % • 2 = 10 – 29 % • 3 = 30 – 49 % • 4 = 50 – 69 % • 5 = 70 – 89 % • 6 = 90 – 100 % <p>Der PASI-Score wird auf Basis folgender Formel berechnet:</p> $\text{PASI} = 0,1(\text{EK} + \text{IK} + \text{DK})\text{AK} + 0,2(\text{ER} + \text{IR} + \text{DR})\text{AR} + 0,3(\text{EA} + \text{IA} + \text{DA})\text{AA} + 0,4(\text{EB} + \text{IB} + \text{DB})\text{AB}$ <p>Somit wird die Schwere der gesamten Symptomatik pro Körperregion summiert und mit dem Anteil der betroffenen Körperoberfläche multipliziert. Weiterhin wird der Anteil der Körperabschnitte Kopf (10 %), Rumpf (20 %), Arme (30 %) und Beine (40 %) an der Gesamtkörperoberfläche berücksichtigt. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe über alle Körperregionen.</p> <p>Der PASI-Score kann Werte von 0 (keine Psoriasis-Symptomatik) bis maximal 72 erreichen. Eine Verringerung des PASI-Scores entspricht somit einer Verbesserung der Erkrankung.</p> <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 100-Responder: Verbesserung PASI um 100 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 90-Responder: Verbesserung PASI um mindestens 90 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 75-Responder: Verbesserung PASI um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert • Veränderungen des PASI: Mittlere Änderung des PASI gegenüber dem Baseline-Wert. <p>Die Analyse basiert auf der modFAS (<i>modified Full Analysis Set</i>)-Population zum Zeitpunkt 28 Wochen nach Start der Therapie.</p> <p>Die modFAS-Population besteht aus allen randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Dosis der Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.</p>

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die P011-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PASI insgesamt als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab auch ansonsten keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PASI als niedrig eingestuft.

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.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt PASI werden im Folgenden zunächst die Anteile an Patienten, die einen PASI 75, PASI 90 oder PASI 100 nach 28 Wochen erreicht haben, dargestellt (NRI). Anschließend erfolgt eine Betrachtung der Veränderung des PASI-Scores der Patienten zu Woche 28 (LOCF). Abschließend erfolgt eine Darstellung des Anteils an Patienten, die einen PASI 75, PASI 90 oder PASI 100 nach 28 Wochen erreicht haben sowohl für Patienten mit vorliegenden Werten zu Baseline und zu Woche 28 (*as observed*) als auch unter Verwendung der Ersetzungsstrategie LOCF.

Hauptanalyse mittels *non-responder imputation* (NRI)

Tabelle 4-17: Ergebnisse für die Endpunkte PASI 75, PASI 90 und PASI 100 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NRI)

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	RD ^a [95%-KI] p-Wert
Population: modFAS ^b Ersetzungsstrategie: NRI					
Anteil Patienten mit einem PASI 75 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	103 (70,6)	65 (44,2)	3,02 [1,87; 4,90] < 0,0001	1,89 [1,42; 2,53] < 0,0001	0,26 [0,15; 0,37] < 0,0001
Anteil Patienten mit einem PASI 90 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	76 (52,1)	36 (24,5)	3,35 [2,04; 5,50] < 0,0001	1,58 [1,30; 1,91] < 0,0001	0,28 [0,17; 0,38] < 0,0001
Anteil Patienten mit einem PASI 100 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	31 (21,2)	10 (6,8)	3,69 [1,74; 7,86] 0,0003	1,18 [1,08; 1,30] 0,0003	0,14 [0,07; 0,22] 0,0003
modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i> ; N: Anzahl Patienten in der modFAS; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; NRI: <i>Non-responder Imputation</i> ; SD: Standardabweichung; PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ^a Die p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und 95%-KI wurden ohne Adjustierung berechnet. ^b Die modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.					

Die Analyse mittels *non-responder imputation* zeigt zu Woche 28 einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit PASI 75, PASI 90 und PASI 100 unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Etanercept. Die Effektschätzer zeigen somit eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Etanercept. Das in der deutschen S3-Leitlinie definierte Behandlungsziel (PASI 75) erreichen unter Tildrakizumab etwa 70 % der Patienten gegenüber 44 % der Patienten unter Etanercept [15]. Eine Remission (PASI 100) wird von etwa 21 % der Patienten unter Tildrakizumab und knapp 7 % unter Etanercept erreicht.

Veränderung des PASI-Score (LOCF)

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt PASI-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mittelwertdifferenz, LOCF)

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Differenz Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept	
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	LSMD ^a (SE)	[95%-KI] ^a p-Wert
Population: modFAS ^b Ersetzungsstrategie: LOCF				
Veränderung des PASI-Score zu Woche 28 (gegenüber dem Ausgangswert)				
Ausgangswert	n	146	146	
	MW (SD)	21,45 (8,77)	20,20 (7,00)	
Wert in Woche 28	n	146	147 ^c	
	MW (SD)	4,01 (5,33)	6,63 (6,48)	
Behandlungsdifferenz	n	146	146	-3,05 (0,65)
	MW (SD)	-17,44 (8,87)	-13,59 (7,91)	[-4,33; -1,770] < 0,0001
modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i> ; N: Anzahl Patienten in der modFAS; n: Patienten mit Daten; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; <i>Least Square</i> Mittelwertdifferenz; PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ^a Es wurde eine ANCOVA mit den fixen Effektfaktoren Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg), vorherige Psoriasis- Therapie mit Biologika (ja; nein) und Behandlung durchgeführt. Als Kovariate wurde der Ausgangs-PASI- Score verwendet. ^b Die modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben. ^c Für einen Patienten lag kein PASI-Score zu Baseline vor.				

Die Analyse mittels LOCF zeigt eine stärkere Reduktion des PASI-Score bis Woche 28 unter Tildrakizumab als unter einer Behandlung mit Etanercept. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 28 war statistisch signifikant und entspricht einer stärkeren Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere unter Tildrakizumab.

Sensitivitätsanalyse *as observed*

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Endpunkte PASI 75, PASI 90 und PASI 100 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*as observed*)

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=141	Etanercept N=134	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	RD ^a [95%-KI] p-Wert
Population: modFAS ^b Ersetzungsstrategie: <i>as observed</i>					
Anteil Patienten mit einem PASI 75 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	103 (73,1)	65 (48,5)	2,88 [1,74; 4,76] < 0,0001	1,91 [1,39; 2,63] < 0,0001	0,25 [0,13; 0,36] < 0,0001
Anteil Patienten mit einem PASI 90 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	76 (53,9)	36 (26,9)	3,18 [1,92; 5,28] < 0,0001	1,59 [1,29; 1,95] < 0,0001	0,27 [0,16; 0,38] < 0,0001
Anteil Patienten mit einem PASI 100 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	31 (22,0)	10 (7,5)	3,50 [1,64; 7,45] 0,0005	1,19 [1,07; 1,31] 0,0005	0,14 [0,06; 0,23] 0,0005
modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i> ; N: Anzahl Patienten in der modFAS; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; SD: Standardabweichung; PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ^a Die p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet. ^b Die modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.					

Die Ergebnisse der *as-observed*-Analyse stützen die Hauptanalyse. Zu Woche 28 zeigt sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit PASI 75, PASI 90 und PASI 100 unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Etanercept. Die Effektschätzer zeigen somit eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Etanercept.

Sensitivitätsanalyse mittels LOCF

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Endpunkte PASI 75, PASI 90 und PASI 100 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF)

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	RD ^a [95%-KI] p-Wert
Population: modFAS ^b Ersetzungsstrategie: LOCF					
Anteil Patienten mit einem PASI 75 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	105 (71,9)	68 (46,2)	2,98 [1,83; 4,83] < 0,0001	1,91 [1,42; 2,58] < 0,0001	0,26 [0,15; 0,37] < 0,0001
Anteil Patienten mit einem PASI 90 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	76 (52,1)	37 (25,2)	3,23 [2,00; 5,29] < 0,0001	1,56 [1,29; 1,89] < 0,0001	0,27 [0,16; 0,38] < 0,0001
Anteil Patienten mit einem PASI 100 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	31 (21,2)	10 (6,8)	3,69 [1,74; 7,86] 0,0003	1,18 [1,08; 1,30] 0,0003	0,14 [0,07; 0,22] 0,0003
<p>modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i>; N: Anzahl Patienten in der modFAS; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; LOCF: <i>Last observation carried forward</i>; SD: Standardabweichung; PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i></p> <p>^aDie p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet.</p> <p>^bDie modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.</p>					

Die Ergebnisse der LOCF-Analyse stützen die Hauptanalyse. Zu Woche 28 zeigt sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit PASI 75, PASI 90 und PASI 100 unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Etanercept. Die Effektschätzer zeigen somit eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitschwere gegenüber Etanercept.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt PASI

In allen Analysen zeigt sich konsistent die Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. Daher ist gezeigt, dass die Therapie mit Tildrakizumab der Therapie mit Etanercept

in Bezug auf die Verbesserung der Psoriasis-Schwere und -Symptomatik gemessen anhand des PASI überlegen ist²⁰.

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zum Endpunkt PASI sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe 4.3.1.2.1).

²⁰ Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Die Auswertungen der P011-Studie für die Patienten des Teilanwendungsgebiet B zeigten auch für die 200mg-Dosierung vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des PASI [5].

4.3.1.3.1.2 Physician's Global Assessment (PGA) – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von PGA

Studie	Operationalisierung
P011	<p>Es handelt sich beim <i>Physician's Global Assessment</i> (PGA) um eine 6-Punkte-Skala zur Ermittlung des Schweregrades der Erkrankung auf Basis der Rötung (Erythem), der Dicke (Induration) und der Schuppung (Desquamation) der Läsionen.</p> <p>Die 6-Punkte-Skala setzt sich wie folgt zusammen:</p> <p>0 = erscheinungsfrei (keine Symptomatik)</p> <p>1 = fast erscheinungsfrei (Übergangsform zwischen leichter Psoriasis und klarem Hautbild)</p> <p>2 = leichte Psoriasis (leichte Induration, Schuppung oder Rötung)</p> <p>3 = mittelschwere Psoriasis (Mittelschwere Induration, Schuppung)</p> <p>4 = mittelschwere bis schwere Psoriasis (Auffällige Induration, Schuppung)</p> <p>5 = schwere Psoriasis (Sehr auffällige Induration, Schuppung)</p> <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • PGA 0/1-Responder zu Woche 28 Anteil an Patienten, die einen PGA von 0 („erscheinungsfrei“) oder 1 („fast erscheinungsfrei“) erreichen bei einer Reduzierung des Wertes um mindestens zwei Punkte. <p>Die Analyse basiert auf der modFAS (modified <i>Full Analysis Set</i>)-Population zum Zeitpunkt 28 Wochen nach Start der Therapie.</p> <p>Die modFAS-Population besteht aus allen randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Dosis der Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.</p>

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGA 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
P011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die P011-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGA insgesamt als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab auch ansonsten keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGA als niedrig eingestuft.

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

Für die Ergebnisse zum Endpunkt PGA werden im Folgenden zunächst die Anteile an Patienten, die einen PGA 0/1 nach 28 Wochen erreicht haben, dargestellt (NRI). Abschließend erfolgt eine Darstellung des Anteils an Patienten, die einen PGA 0/1 nach 28 Wochen erreicht haben sowohl für Patienten mit vorliegenden Werten zu Baseline und zu Woche 28 (*as observed*) als auch unter Verwendung der Ersetzungsstrategie LOCF.

Hauptanalyse mittels *non-responder imputation* (NRI)

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt PGA 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NRI)

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	RD ^a [95%-KI] p-Wert
Population: modFAS ^b					
Ersetzungsstrategie: NRI					
Anteil Patienten mit einem PGA von 0 oder 1 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	86 (58,9)	55 (37,4)	2,40 [1,50; 3,83] < 0,0001	1,52 [1,21; 1,92] < 0,0001	0,22 [0,10; 0,33] < 0,0001
modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i> ; N: Anzahl Patienten in der modFAS; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; NRI: <i>Non-responder Imputation</i> ; SD: Standardabweichung; PGA: <i>Physician's Global Assessment</i>					
^a Die p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet.					
^b Die modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.					

Die Analyse mittels *non-responder imputation* zeigt zu Woche 28 einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit PGA 0/1 unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Etanercept. Die Effektschätzer zeigen somit eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Etanercept. Einen PGA 0/1 erreichen unter Tildrakizumab etwa 59 % der Patienten gegenüber 37 % der Patienten unter Etanercept.

Sensitivitätsanalyse *as observed*Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt PGA 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*as observed*)

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=141	Etanercept N=133	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	RD ^a [95%-KI] p-Wert
Population: modFAS ^b Ersetzungsstrategie: <i>as observed</i>					
Anteil Patienten mit einem PGA von 0 oder 1 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	86 (60,1)	55 (41,4)	2,22 [1,37; 3,60] 0,0001	1,50 [1,17; 1,93] 0,0001	0,20 [0,08; 0,31] 0,0001
<p>modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i>; N: Anzahl Patienten in der modFAS; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; SD: Standardabweichung; PGA: <i>Physician's Global Assessment</i></p> <p>^aDie p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet.</p> <p>^bDie modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.</p>					

Die Ergebnisse der *as-observed*-Analyse stützen die Hauptanalyse. Zu Woche 28 zeigt sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit PGA 0/1 unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Etanercept. Die Effektschätzer zeigen somit eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Etanercept.

Sensitivitätsanalyse mittels LOCF

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt PGA 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF)

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	RD ^a [95%-KI] p-Wert
Population: modFAS ^b Ersetzungsstrategie: LOCF					
Anteil Patienten mit einem PGA von 0 oder 1 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	86 (58,9)	58 (39,5)	2,20 [1,38; 3,51] 0,0002	1,47 [1,17; 1,86] 0,0002	0,19 [0,08; 0,31] 0,0002
modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i> ; N: Anzahl Patienten in der modFAS; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; SD: Standardabweichung; PGA: <i>Physician's Global Assessment</i> ^a Die p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Model berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet. ^b Die modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.					

Die Ergebnisse der LOCF-Analyse stützen die Hauptanalyse. Zu Woche 28 zeigt sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit PGA 0/1 unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Etanercept. Die Effektschätzer zeigen somit eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Etanercept.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt PGA

In allen Analysen zeigt sich konsistent die Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. Daher ist gezeigt, dass die Therapie mit Tildrakizumab der Therapie mit Etanercept in Bezug auf die Verbesserung der Psoriasis-Schwere und -Symptomatik gemessen anhand des PGA überlegen ist²¹.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

²¹ Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Die Auswertungen der P011-Studie für die Patienten des Teilanwendungsgebiet B zeigten auch für die 200mg-Dosierung vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des PGA [5].

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zum Endpunkt PGA sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von DLQI

Studie	Operationalisierung
P011	<p>Der <i>Dermatology Life Quality Index</i> (DLQI) ist ein Fragebogen mit 10 Fragen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Hauterkrankungen wie Psoriasis vulgaris. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt.</p> <p>Die 10 Fragen beziehen sich auf folgende sechs Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung.</p> <p>Jede Frage hat vier Antwortkategorien:</p> <p>0 = gar nicht (und falls „nicht relevant“ als Antwortmöglichkeit oder keine Antwort vergeben wurde)</p> <p>1 = etwas</p> <p>2 = stark</p> <p>3 = sehr stark</p> <p>Der DLQ-Score kann Werte von 0 bis 30 annehmen und ergibt sich aus der Summe der Antwortkategorien der zehn Fragen. Je höher der Score ist, desto größer ist die Beeinträchtigung in der krankheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Der Score kann wie folgt interpretiert werden:</p> <p>0-1 = keine Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>2-5 = geringe Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>6-10 = moderate Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>11-20 = bedeutende Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>21-30 = äußerst bedeutende Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil DLQI 0/1-Responder zu Woche 28: Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 28. • Veränderung des DLQI-Scores zu Woche 28: Mittlere Änderung des DLQI von Baseline zu Woche 28. <p>Die Analyse basiert auf der modFAS (modified <i>Full Analysis Set</i>)-Population zum Zeitpunkt 28 Wochen nach Start der Therapie.</p> <p>Die modFAS-Population besteht aus allen randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Dosis der Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.</p>

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
P011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die P011-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI insgesamt als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab auch ansonsten keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI als niedrig eingestuft.

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

Die Rücklaufquoten der DLQI-Befragung zu Woche 28 betragen für die Patienten im Tildrakizumab-Arm 96,6% (141 von 146) und im Etanercept-Arm 93,2% (137 von 147).

Für die Ergebnisse zum Endpunkt DLQI werden im Folgenden zunächst die Anteile an Patienten, die einen DLQI 0/1 nach 28 Wochen erreicht haben, dargestellt (NRI). Anschließend erfolgt eine Betrachtung der Veränderung des DLQI-Scores der Patienten zu Woche 28 (LOCF). Abschließend erfolgt eine Darstellung des Anteils an Patienten, die einen DLQI 0/1 nach 28 Wochen erreicht haben sowohl für Patienten mit vorliegenden Werten zu Baseline und zu Woche 28 (*as observed*) als auch unter Verwendung der Ersetzungsstrategie LOCF.

Hauptanalyse mittels *non-responder imputation* (NRI)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NRI)

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	RD ^a [95%-KI] p-Wert
Population: modFAS ^b Ersetzungsstrategie: NRI					
Anteil Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	77 (52,7)	42 (28,6)	2,79 [1,72; 4,52] < 0,0001	1,51 [1,24; 1,85] < 0,0001	0,24 [0,13; 0,35] < 0,0001
modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i> ; N: Anzahl Patienten in der modFAS; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; NRI: <i>Non-responder Imputation</i> ; SD: Standardabweichung; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ^a Die p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet. ^b Die modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Dosis der Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.					

Die Analyse mittels *non-responder imputation* zeigt zu Woche 28 einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit DLQI 0/1 unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Etanercept. Die Effektschätzer zeigen somit eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber

Etanercept. Einen DLQI 0/1 erreichen unter Tildrakizumab etwa 53 % der Patienten gegenüber 29 % der Patienten unter Etanercept.

Veränderung des DLQI-Score (LOCF)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mittelwertdifferenz, LOCF)

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Differenz Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept	
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	LSMD ^a (SE)	[95%-KI] p-Wert
Population: modFAS ^b Ersetzungsstrategie: LOCF				
Veränderung des DLQI-Score zu Woche 28 (gegenüber dem Ausgangswert)				
Ausgangswert	n	146	146	
	MW (SD)	14,99 (7,55)	15,12 (7,36)	
Wert in Woche 28	n	144	147	
	MW (SD)	2,83 (3,95)	5,97 (6,34)	
Behandlungsdifferenz	n	146	146	
	MW (SD)	-11,96 (7,65)	-9,23 (8,10)	-3,07 (0,59) [-4,24; -1,90] < 0,0001
<p>modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i>; N: Anzahl Patienten in der modFAS; n: Patienten mit Daten; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i>; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; <i>Least Square</i> Mittelwertdifferenz; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ^aEs wurde eine ANCOVA mit den fixen Effektfaktoren Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg), vorherige Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein) und Behandlung durchgeführt. Als Kovariate wurde der Ausgangs-DLQI-Score verwendet. ^bDie modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.</p>				

Die Analyse mittels LOCF zeigt eine stärkere Reduktion des DLQI-Score bis Woche 28 unter Tildrakizumab als unter einer Behandlung mit Etanercept. Der Unterschied zu Woche 28 war statistisch signifikant und entspricht einer stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Tildrakizumab.

Sensitivitätsanalyse *as observed*

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*as observed*)

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=141	Etanercept N=137	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	RD ^a [95%-KI] p-Wert
Population: modFAS ^b Ersetzungsstrategie: <i>as observed</i>					
Anteil Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	77 (54,6)	42 (30,7)	2,72 [1,66; 4,45] < 0,0001	1,53 [1,24; 1,89] < 0,0001	0,24 [0,13; 0,35] < 0,0001
<p>modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i>; N: Anzahl Patienten in der modFAS; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; SD: Standardabweichung; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i></p> <p>^aDie p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet.</p> <p>^bDie modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.</p>					

Die Ergebnisse der *as-observed*-Analyse stützen die Hauptanalyse. Zu Woche 28 zeigt sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit DLQI 0/1 unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Etanercept. Die Effektschätzer zeigen somit eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Etanercept.

Sensitivitätsanalyse mittels LOCF

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI 0/1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF)

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	RD ^a [95%-KI] p-Wert
Population: modFAS ^b Ersetzungsstrategie: LOCF					
Anteil Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 nach 28 Wochen					
Responder n (%)	77 (52,7)	42 (28,6)	2,79 [1,72; 4,52] < 0,0001	1,51 [1,24; 1,85] < 0,0001	0,24 [0,13; 0,35] < 0,0001
modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i> ; N: Anzahl Patienten in der modFAS; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; LOCF: <i>Last observation carried forward</i> ; SD: Standardabweichung; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ^a Die p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Model berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet. ^b Die modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.					

Die Ergebnisse der LOCF-Analyse stützen die Hauptanalyse. Zu Woche 28 zeigt sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit DLQI 0/1 unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Etanercept. Die Effektschätzer zeigen somit eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Etanercept.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt DLQI

In allen Analysen zeigt sich konsistent die Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. Daher ist gezeigt, dass die Therapie mit Tildrakizumab der Therapie mit Etanercept in Bezug auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des DLQI überlegen ist²².

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

²² Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Die Auswertungen der P011-Studie für die Patienten des Teilanwendungsgebiet B zeigten auch für die 200mg-Dosierung vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des DLQI [5].

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zum Endpunkt DLQI sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
P011	<p>Nach Definition der <i>International Conference on Harmonization (ICH)</i> ist ein unerwünschtes Ereignis definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis an einem Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Studie, der mit einem pharmazeutischen Produkt behandelt wurde und welches nicht zwangsläufig einen kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung haben muss.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA codiert und dokumentiert. Neben der Gesamtrate an UE wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE mit Todesfolge sowie UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, erhoben.</p> <p>Es wurde die Intensität der UE vom untersuchenden Arzt wie folgt eingestuft:</p> <p>Intensität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mild (Symptome werden bemerkt, jedoch keine merkliche Beeinträchtigung des Patienten) • moderat (Symptome führen zu einer leichten Beeinträchtigung des Patienten bei täglichen Aktivitäten (beispielsweise Arbeit)) • schwer (Symptome hindern den Patienten an der Durchführung täglicher Aktivitäten (beispielsweise Arbeit)) <p>Dargestellte Analysen</p> <p>Hier dargestellt sind die UE, die im Behandlungszeitraum auftraten, d.h. von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation + 30 Tage (treatment-emergent adverse events = hier UE).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • UE mit Todesfolge • UE, die zum Studienabbruch führten • Deskriptive Darstellung der UE auf SOC / PT-Ebene (kodiert nach MedDRA) bei einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ in mindestens einer der Behandlungsgruppen <p>Die Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit basierten auf den Daten der ASaT-Population (<i>All Subjects as treated</i>).</p>

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse 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
P011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für P011-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse insgesamt als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab auch ansonsten keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

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

Für die Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse werden zunächst die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten und unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten, dargestellt. Anschließend erfolgt eine genauere Betrachtung der unerwünschten Ereignisse aufgeteilt nach SOC (*system organ class*). Die Darstellung erfolgt für die sogenannte ASaT-Population (*All Subjects as Treated*).

Eine Auflistung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten nach SOC und PT ist auf Grund der sehr geringen Fallzahlen nicht sinnvoll.

Analyse der ASaT-Population (as observed)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	RD ^a [95%-KI] p-Wert
Population: ASaT ^b <i>as observed</i>					
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	97 (66,4)	116 (78,9)	0,53 [0,31; 0,89] 0,017	0,63 [0,43; 0,93] 0,017	-0,13 [-0,23; -0,02] 0,017
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	4 (2,7)	13 (8,8)	0,29 [0,09; 0,91] 0,021	0,94 [0,89; 0,99] 0,021	-0,06 [-0,11; -0,01] 0,021
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten^c					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	0 ^d (0)	6 ^d (4,1)	0,07 [0,004; 1,33] 0,08	0,08 [0,004; 1,36] 0,08	-0,04 [-0,08; -0,007] 0,02

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	RD ^a [95%-KI] p-Wert
Population: ASaT ^b <i>as observed</i>					
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
<p>ASaT: <i>All Subjects as treated</i>; N: Anzahl Patienten in der ASaT-Population; n: Anzahl Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; SD: Standardabweichung</p> <p>^aDie p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet.</p> <p>^bDie ASaT-Population ist definiert als alle Patienten für die mindestens eine Laboruntersuchung oder Untersuchung der Körperfunktionen nach mindestens einer Dosis der Studienmedikation vorliegt.</p> <p>^cEine Berechnung der Effektschätzer für die unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, war mit dem oben beschriebenen Modell auf Grund der geringen Ereigniszahlen nicht möglich. Daher erfolgte die Berechnung der Effektschätzer und der p-Werte ohne Stratifizierung [35].</p> <p>^dFür die Berechnung der Effektschätzer wurde der Korrekturwert von 0,5 in beiden Armen addiert.</p>					

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zeigen zu Woche 28 einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Etanercept als unter Behandlung mit Tildrakizumab. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führte, zeigt bezüglich der Risikodifferenz einen statistisch signifikanten Vorteil von Tildrakizumab gegenüber Etanercept, wohingegen OR und RR keine statistische Signifikanz erreichen.

Sowohl im Tildrakizumab- als auch im Etanercept-Arm kam es während der Studiendauer zu keinem unerwünschten Ereignis mit Todesfolge.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenz > 5% in einem der Arme)

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	RD ^a [95%-KI] p-Wert
Population: ASaT ^b <i>as observed</i>					
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	97 (66,4)	116 (78,9)	0,53 [0,31; 0,89] 0,017	0,63 [0,43; 0,93] 0,017	-0,13 [-0,23; -0,02] 0,017
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	53 (36,3)	68 (46,3)	0,66 [0,42; 1,6] 0,08	0,84 [0,70; 1,02] 0,08	-0,01 [-0,21; 0,01] 0,08
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	18 (12,3)	22 (15,0)	0,80 [0,41; 1,56] 0,496	0,97 [0,89; 1,06] 0,496	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,496
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	14 (9,6)	19 (12,9)	0,72 [0,34; 1,49] 0,340	0,96 [0,89; 1,05] 0,340	-0,03 [-0,11; 0,04] 0,340
Erkrankungen des Nervensystems					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	20 (13,7)	24 (16,3)	0,81 [0,43; 1,55] 0,551	0,97 [0,88; 1,07] 0,551	-0,03 [-0,11; 0,06] 0,551
Muskuloskelettale Erkrankungen und Erkrankungen des Bindegewebes					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	24 (16,4)	26 (17,7)	0,92 [0,50; 1,68] 0,796	0,99 [0,89; 1,09] 0,796	-0,01 [-0,10; 0,07] 0,796

Studie: P011	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	OR ^a [95%-KI] p-Wert	RR ^a [95%-KI] p-Wert	RD ^a [95%-KI] p-Wert
Population: ASaT ^b <i>as observed</i>					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	23 (15,8)	41 (27,9)	0,48 [0,27; 0,86] 0,009	0,86 [0,76; 0,97] 0,009	-0,12 [-0,22; -0,03] 0,009
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	13 (8,9)	17 (11,6)	0,75 [0,35; 1,60] 0,468	0,97 [0,90; 1,05] 0,468	-0,03 [-0,10; 0,04] 0,468
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	8 (5,5)	18 (12,2)	0,42 [0,18; 0,99] 0,0497	0,93 [0,86; 0,998] 0,0497	-0,07 [-0,13; -0,003] 0,0497
Untersuchungen					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	5 (3,4)	11 (7,5)	0,44 [0,15; 1,30] 0,105	0,96 [0,91; 1,01] 0,105	-0,04 [-0,09; 0,01] 0,105
Gefäßerkrankungen					
Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen n (%)	7 (4,8)	9 (6,1)	0,77 [0,28; 2,13] 0,661	0,99 [0,93; 1,04] 0,661	-0,01 [-0,07; 0,04] 0,661
ASaT: <i>All Subjects as treated</i> ; N: Anzahl Patienten in der ASaT-Population; n: Anzahl Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; SD: Standardabweichung					
^a Die p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet.					
^b Die ASaT-Population ist definiert als alle Patienten für die mindestens eine Laboruntersuchung oder Untersuchung der Körperfunktionen nach mindestens einer Dosis der Studienmedikation vorliegt.					

Bei genauerer Betrachtung der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, aufgeschlüsselt nach *system organ class* (SOC), zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept für die folgenden SOC:

- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für die weiteren Systemorganklassen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen die statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept hinsichtlich der Vermeidung unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich der Vermeidung unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, konnte nur für die Risikodifferenz (RD) gezeigt werden.

Insgesamt ist gezeigt, dass die Therapie mit Tildrakizumab der Therapie mit Etanercept in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit überlegen ist²³.

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe 4.3.1.2.1).

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.

²³ Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Die Auswertungen der P011-Studie für die Patienten des Teilanwendungsgebiet B zeigten auch für die 200mg-Dosierung vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes unerwünschte Ereignisse [5].

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die folgenden Subgruppenanalysen²⁴ werden Subgruppen nur dann dargestellt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Mit einem Ereignis ist hier gemeint, dass dieses im Verlauf einer Beobachtung auftritt und zu Baseline noch nicht eingetreten ist. Diese Vorgehensweise wird vom IQWiG im aktuellen Methodenpapier empfohlen, damit überhaupt eine gewisse Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Effektmodifikation vorliegt [4].

Darüber hinaus werden auch nur Subgruppenanalysen für die jeweiligen Responderanalysen (PASI 75, PASI 90, PASI 100 / DLQI 0/1 / PGA 0/1) dargestellt, da nur diese auch für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine Darstellung der Subgruppenanalyse für die Mittelwertänderungen (PASI-Score / DLQI-Score) ist somit nicht sinnvoll.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

²⁴ Auswertungen der Subgruppenanalysen für die 200mg-Dosierung Tildrakizumab liegen ebenfalls vor [5], werden aber im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da laut Fachinformation die empfohlene Dosierung von der EMA auf 100 mg festgelegt wurde.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT

Da in der P011-Studie weder unter Tildrakizumab (Patienten des Teilanwendungsgebietes B) noch unter Etanercept Todesfälle auftraten, werden keine Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt durchgeführt.

4.3.1.3.2.2 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT**Ergebnisse der Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt PASI – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen

Non-responder imputation (NRI)		
P011-Studie modFAS ^a	Interaktions-p-Wert ^b	Interaktion
Subgruppenmerkmal: Geschlecht (männlich/weiblich)		
PASI 75	0,982	-
PASI 90	0,326	-
PASI 100	0,693	-
Subgruppenmerkmal: Alter (< 65/≥ 65)		
PASI 75	0,106	-
PASI 90	0,140	-
PASI 100	0,967	-
Subgruppenmerkmal: Krankheitsschwere (PASI < 20/PASI ≥ 20)		
PASI 75	0,570	-
PASI 90	0,603	-
PASI 100	0,429	-
Subgruppenmerkmal: Region (Nordamerika/Europa)		
PASI 75	0,512	-
PASI 90	0,388	-
PASI 100	0,802	-
Subgruppenmerkmal: Gewicht (≤ 90 kg/> 90 kg)		
PASI 75	0,577	-

Non-responder imputation (NRI)		
P011-Studie modFAS ^a	Interaktions-p-Wert ^b	Interaktion
PASI 90	0,892	-
PASI 100	0,789	-
Subgruppenmerkmal: Vorherige Behandlung mit einem Biologikum (ja/nein)		
PASI 75	0,117	-
PASI 90	0,358	-
PASI 100	0,848	-
Subgruppenmerkmal: Ansprechen auf TNF-alpha-Antagonisten unter den Patienten, die bereits gegen Psoriasis behandelt wurden (ja/nein)		
PASI 75	0,608	-
PASI 90	0,212	-
PASI 100	0,413	-
Subgruppenmerkmal: Psoriasis-Arthritis (ja/nein)		
PASI 75	0,084	-
PASI 90	0,930	-
PASI 100	0,589	-
Subgruppenmerkmal: Ethnie (Kaukasier/Nicht-Kaukasier)		
PASI 75	0,481	-
PASI 90	0,551	-
PASI 100	0,380	-
<p>modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i>; PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>; NRI: <i>non-responder imputation</i></p> <p>^aDie modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab 100 mg oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.</p> <p>^bDie Interaktions-p-Werte wurden mittels logistischer Regression berechnet. In das Model wurden die Parameter Körpergewicht (≤ 90 kg/> 90 kg), vorherige Biologika-Behandlung (ja/nein), die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und der Interaktionsterm <i>Behandlung* Subgruppe</i> einbezogen.</p>		

Für keine der dargestellten Subgruppen liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.3 Physician's Global Assessment (PGA) – RCT

Ergebnisse der Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt PGA – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen

<i>Non-responder imputation (NRI)</i>		
P011-Studie modFAS ^a	Interaktions-p-Wert ^b	Interaktion
Subgruppenmerkmal: Geschlecht (männlich/weiblich)		
PGA 0/1	0,084	-
Subgruppenmerkmal: Alter (< 65/≥ 65)		
PGA 0/1	0,277	-
Subgruppenmerkmal: Krankheitsschwere (PASI < 20/PASI ≥ 20)		
PGA 0/1	0,294	-
Subgruppenmerkmal: Region (Nordamerika/Europa)		
PGA 0/1	0,606	-
Subgruppenmerkmal: Gewicht (≤ 90 kg/> 90 kg)		
PGA 0/1	0,067	-
Subgruppenmerkmal: Vorherige Behandlung mit einem Biologikum (ja/nein)		
PGA 0/1	0,998	-
Subgruppenmerkmal: Ansprechen auf TNF-alpha-Antagonisten unter den Patienten, die bereits gegen Psoriasis behandelt wurden (ja/nein)		
PGA 0/1	0,990	-
Subgruppenmerkmal: Psoriasis-Arthritis (ja/nein)		
PGA 0/1	0,736	-
Subgruppenmerkmal: Ethnie (Kaukasier/Nicht-Kaukasier)		
PGA 0/1	0,837	-

Non-responder imputation (NRI)		
P011-Studie modFAS ^a	Interaktions-p-Wert ^b	Interaktion
modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; NRI: <i>non-responder imputation</i>		
^a Die modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab 100 mg oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.		
^b Die Interaktions-p-Werte wurden mittels logistischer Regression berechnet. In das Model wurden die Parameter Körpergewicht (≤ 90 kg/ > 90 kg), vorherige Biologika-Behandlung (ja/nein), die Behandlung das Subgruppenmerkmal und der Interaktionsterm Behandlung* Subgruppe einbezogen.		

Für keine der dargestellten Subgruppen liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.4 Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT

Ergebnisse der Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt DLQI – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen

Non-responder imputation (NRI)		
P011-Studie modFAS ^a	Interaktions-p-Wert ^b	Interaktion
Subgruppenmerkmal: Geschlecht (männlich/weiblich)		
DLQI 0/1	0,713	-
Subgruppenmerkmal: Alter (< 65/≥ 65)		
DLQI 0/1	0,807	-
Subgruppenmerkmal: Krankheitsschwere (PASI < 20/PASI ≥ 20)		
DLQI 0/1	0,592	-
Subgruppenmerkmal: Region (Nordamerika/Europa)		
DLQI 0/1	0,884	-

Non-responder imputation (NRI)		
P011-Studie modFAS ^a	Interaktions-p-Wert ^b	Interaktion
Subgruppenmerkmal: Gewicht (≤ 90 kg/> 90 kg)		
DLQI 0/1	0,581	-
Subgruppenmerkmal: Vorherige Behandlung mit einem Biologikum (ja/nein)		
DLQI 0/1	0,430	-
Subgruppenmerkmal: Ansprechen auf TNF-alpha-Antagonisten unter den Patienten, die bereits gegen Psoriasis behandelt wurden (ja/nein)		
DLQI 0/1	0,970	-
Subgruppenmerkmal: Psoriasis-Arthritis (ja/nein)		
DLQI 0/1	0,694	-
Subgruppenmerkmal: Ethnie (Kaukasier/Nicht-Kaukasier)		
DLQI 0/1	0,357	-
modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i> ; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; NRI: <i>non-responder imputation</i>		
^a Die modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab 100 mg oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.		
^b Die Interaktions-p-Werte wurden mittels logistischer Regression berechnet. In das Model wurden die Parameter Körpergewicht (≤ 90 kg/ > 90 kg), vorherige Biologika-Behandlung (ja/nein), die Behandlung das Subgruppenmerkmal und der Interaktionsterm Behandlung* Subgruppe einbezogen.		

Für keine der dargestellten Subgruppen liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Ergebnisse der Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen

P011-Studie ASaT^a	Interaktions-p-Wert^b	Interaktion
Subgruppenmerkmal: Geschlecht (männlich/weiblich)		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,678	-
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ^c	0,414	-
Subgruppenmerkmal: Alter (< 65/≥ 65)		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,526	-
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ^c	0,0005	ja
Subgruppenmerkmal: Krankheitsschwere (PASI < 20/PASI ≥ 20)		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,900	-
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ^c	0,015	ja
Subgruppenmerkmal: Region (Nordamerika/Europa)		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,245	-
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ^c	0,498	-
Subgruppenmerkmal: Gewicht (≤ 90 kg/> 90 kg)		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,140	-
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ^c	0,142	-
Subgruppenmerkmal: Vorherige Behandlung mit einem Biologikum (ja/nein)		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,224	-
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ^c	0,011	ja

P011-Studie ASaT^a	Interaktions-p-Wert^b	Interaktion
Subgruppenmerkmal: Ansprechen auf TNF-alpha-Antagonisten unter den Patienten, die bereits gegen Psoriasis behandelt wurden (ja/nein)		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,926	-
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ^c	0,054	-
Subgruppenmerkmal: Psoriasis-Arthritis (ja/nein)		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,264	-
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ^c	0,187	-
Subgruppenmerkmal: Ethnie (Kaukasier/Nicht-Kaukasier)		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,306	-
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ^c	0,992	-
^a Die ASaT-Population ist definiert als alle Patienten für die mindestens eine Laboruntersuchung oder Untersuchung der Körperfunktionen nach mindestens einer Dosis der Studienmedikation vorliegt. ^b Die Interaktions-p-Werte wurden mittels logistischer Regression berechnet. In das Model wurden die Parameter Körpergewicht (≤ 90 kg/ > 90 kg), vorherige Biologika-Behandlung (ja/nein), die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und der Interaktionsterm Behandlung* Subgruppe einbezogen. ^c Eine Berechnung der Effektschätzer für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war mit dem oben beschriebenen Model auf Grund der geringen Ereigniszahlen nicht möglich. Daher erfolgte die Berechnung der Effektschätzer und der p-Werte mittels logistischer Regression nur unter Einbezug der jeweiligen Subgruppe und der Behandlung [25].		

Die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Tabelle 4-39 zeigen jeweils einen Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich der Merkmale Alter, Krankheitsschwere und vorherige Biologikatherapie. Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Subgruppen mit einem Beleg der Effektmodifikation werden im Folgenden dargestellt.

Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Sicherheitsendpunkte für die Subgruppen mit einem Beleg der Effektmodifikation

Studie: P011 ASaT ^a	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	OR ^b [95%-KI] p-Wert	RR ^b [95%-KI] p-Wert	RD ^b [95%-KI] p-Wert
Anteil Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis^c					
Subgruppenmerkmal Alter (< 65/≥ 65)					
Interaktions-p-Wert:			p = 0,0005		
< 65	N=135	N=133	0,36 [0,09; 1,37]	0,37 [0,10; 1,36]	-0,04 [-0,09; 0,01]
n (%)	3 (2,2)	8 (6,0)	0,133	0,135	0,117
≥ 65	N=11	N=14	0,18 [0,02; 1,85]	0,25 [0,03; 1,87]	-0,27 [-0,57; 0,04]
n (%)	1 (9,1)	5 (35,7)	0,149	0,179	0,085
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere (PASI < 20/PASI ≥ 20)					
Interaktions-p-Wert:			p = 0,015		
PASI < 20	N=84	N=87	0,68 [0,11; 4,19]	0,69 [0,12; 4,03]	-0,01 [-0,06; 0,04]
n (%)	2 (2,4)	3 (3,5)	0,680	0,681	0,678
PASI ≥ 20	N=62	N=59	0,16 [0,03; 0,78]	0,19 [0,04; 0,83]	-0,14 [-0,24; -0,03]
n (%)	2 (3,2)	10 (17,0)	0,023	0,028	0,01
Subgruppenmerkmal Vorherige Behandlung mit einem Biologikum (ja/nein)					
Interaktions-p-Wert:			p = 0,011		
ja	N=27	N=25	0,66 [0,13; 3,27]	0,69 [0,17; 2,80]	-0,05 [-0,23; 0,14]
n (%)	3 (11,1)	4 (16,0)	0,608	0,608	0,607
nein	N=119	N=122	0,11 [0,01; 0,85]	0,11 [0,01; 0,89]	-0,07 [-0,11; -0,02]
n (%)	1 (0,8)	9 (7,4)	0,035	0,038	0,009

Studie: P011 ASaT ^a	Behandlungsgruppen		Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept		
	Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	OR ^b [95%-KI] p-Wert	RR ^b [95%-KI] p-Wert	RD ^b [95%-KI] p-Wert
<p>ASaT: <i>All Subjects as Treated</i>; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; SD: Standardabweichung</p> <p>^aDie ASaT-Population ist definiert als alle Patienten für die mindestens eine Laboruntersuchung oder Untersuchung der Körperfunktionen nach mindestens einer Dosis der Studienmedikation vorliegt.</p> <p>^bDie p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet.</p> <p>^cEine Berechnung der Effektschätzer für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war mit dem oben beschriebenen Modell auf Grund der geringen Ereigniszahlen nicht möglich. Daher erfolgte die Berechnung der Effektschätzer und der p-Werte mittels logistischer Regression nur unter Einbezug der jeweiligen Subgruppe und der Behandlung [25].</p>					

Für das Subgruppenmerkmal Alter (< 65 / ≥ 65) liegt für das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse eine Effektmodifikation vor. Eine genauere Betrachtung der Ergebnisse für die beiden Merkmalsausprägungen zeigt, dass für beide Alterskategorien ein deutlicher numerischer Vorteil von Tildrakizumab gegenüber Etanercept vorliegt. Der Behandlungsunterschied ist jedoch in beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant (< 65 Jahre: RR = 0,37 (95 % KI [0,10; 1,37]; p-Wert 0,135) bzw. ≥ 65 Jahre: RR = 0,25 (95 % KI [0,03; 1,87]; p-Wert 0,179)).

Beim Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere (PASI < 20 / PASI ≥ 20) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Tildrakizumab gegenüber Etanercept nur für die Patienten mit einem PASI ≥ 20 (RR = 0,19 (95 % KI [0,04; 0,83]; p-Wert 0,028)). Patienten mit einem PASI < 20 haben lediglich einen numerischen (statistisch aber nicht signifikanten) Vorteil von einer Behandlung mit Tildrakizumab (RR = 0,69 (95 % KI [0,12; 4,03]; p-Wert 0,681)).

Ähnliches gilt auch für das Subgruppenmerkmal vorherige Behandlung mit einem Biologikum. Auch hier haben nur Patienten ohne vorherige Biologika-Therapie einen statistisch signifikanten Vorteil unter Tildrakizumab gegenüber Etanercept hinsichtlich des Auftretens eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (RR = 0,11 (95 % KI [0,01; 0,89]; p-Wert 0,038)). Für Patienten, die bereits mit einem Biologikum behandelt wurden liegt dagegen ein lediglich numerischer Vorteil vor (RR = 0,69 (95 % KI [0,17; 2,80]; p-Wert 0,608)).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Auf Grund der sehr unterschiedlichen Verteilung der Patienten innerhalb der Subgruppen Alter und vorherige Biologika-Therapie und der insgesamt niedrigen Ereigniszahlen lässt sich keine statistisch belastbare Aussage aus diesen Subgruppenanalysen ableiten. Auch in der

Subgruppenanalyse zum Merkmal Krankheits schwere traten sehr geringe Ereigniszahlen auf, sodass auch hier nicht auf eine tatsächliche Effektmodifikation geschlossen werden kann.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse werden somit nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Teilanwendungsgebiet A:

Es liegen keine direkt-vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab für Patienten, die für eine erstmalige systemische Therapie in Frage kommen vor. Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches befinden sich in Abschnitt 4.3.2.1.3.

Teilanwendungsgebiet B:

Der medizinische Zusatznutzen von Tildrakizumab²⁵ im Vergleich zu Etanercept wird anhand der P011-Studie für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, bewertet.

Für die im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ergeben sich folgende Ergebnisse:

²⁵ Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Die Auswertungen der P011-Studie für die Patienten des Teilanwendungsgebiet B zeigten auch für die 200mg-Dosierung vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der hier dargestellten Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit [5].

Mortalität

In der P011-Studie traten sowohl unter Tildrakizumab (Patienten des Teilanwendungsgebietes B) als auch unter Etanercept keine Todesfälle auf.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden verschiedene Auswertungen des PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), PGA (*Physician Global Assessment*) (beide Morbidität) und DLQI (*Dermatology Life Quality Index*; Lebensqualität) dargestellt. Der Endpunkt PASI wird zum einen als Responder-Analyse mit verschiedenen Ausprägungen (PASI 75 / PASI 90 / PASI 100) und zum anderen als Veränderung des PASI-Score nach 28 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwertsänderung) dargestellt. Für den Endpunkt DLQI erfolgt ebenfalls eine Darstellung als Responder-Analyse (DLQI 0/1 nach 28 Wochen) und der Mittelwertsänderung zu Woche 28. Der PGA wird nur als Responder-Analyse (PGA 0/1 nach 28 Wochen) dargestellt. Alle Responder-Analysen werden mit verschiedenen Strategien zur Ersetzung fehlender Werte durchgeführt: *non-responder imputation* (NRI) als Hauptanalyse sowie *as-observed*-Analyse und LOCF (*last observation carried forward*) jeweils als Sensitivitäts-Analysen. Für die Darstellung der Mittelwertsänderung des PASI und DLQI erfolgt eine Auswertung nur mittels LOCF-Ersetzungsstrategie.

Tabelle 4-41: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität und Lebensqualität (Responder-Analysen)

Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept				
P011-Studie modFAS^a	OR^b [95%-KI]	RR^b [95%-KI]	RD^b [95%-KI]	p-Wert^b
Morbidität				
PASI 75				
NRI	3,02 [1,87; 4,90]	1,89 [1,42; 2,53]	0,26 [0,15; 0,37]	< 0,0001
<i>As observed</i>	2,88 [1,74; 4,76]	1,91 [1,39; 2,63]	0,25 [0,13; 0,36]	< 0,0001
LOCF	2,98 [1,83; 4,83]	1,91 [1,42; 2,58]	0,26 [0,15; 0,37]	< 0,0001
PASI 90				
NRI	3,35 [2,04; 5,50]	1,58 [1,30; 1,91]	0,28 [0,17; 0,38]	< 0,0001
<i>As observed</i>	3,18 [1,92; 5,28]	1,59 [1,29; 1,95]	0,27 [0,16; 0,38]	< 0,0001
LOCF	3,23 [2,00; 5,29]	1,56 [1,29; 1,89]	0,27 [0,16; 0,38]	< 0,0001

Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept				
P011-Studie modFAS^a	OR^b [95%-KI]	RR^b [95%-KI]	RD^b [95%-KI]	p-Wert^b
PASI 100				
NRI	3,69 [1,74; 7,86]	1,18 [1,08; 1,30]	0,14 [0,07; 0,22]	0,0003
<i>As observed</i>	3,50 [1,64; 7,45]	1,19 [1,07; 1,31]	0,14 [0,06; 0,23]	0,0005
LOCF	3,69 [1,74; 7,86]	1,18 [1,08; 1,30]	0,14 [0,07; 0,22]	0,0003
PGA 0/1				
NRI	2,40 [1,50; 3,83]	1,52 [1,21; 1,92]	0,22 [0,10; 0,33]	< 0,0001
<i>As observed</i>	2,22 [1,37; 3,60]	1,50 [1,17; 1,93]	0,20 [0,08; 0,31]	0,0001
LOCF	2,20 [1,38; 3,51]	1,47 [1,17; 1,86]	0,19 [0,08; 0,31]	0,0002
Lebensqualität				
DLQI 0/1				
NRI	2,79 [1,72; 4,52]	1,51 [1,24; 1,85]	0,24 [0,13; 0,35]	< 0,0001
<i>As observed</i>	2,72 [1,66; 4,45]	1,53 [1,24; 1,89]	0,24 [0,13; 0,35]	< 0,0001
LOCF	2,79 [1,72; 4,52]	1,51 [1,24; 1,85]	0,24 [0,13; 0,35]	< 0,0001
<p>modFAS: modified Full Analysis Set; N: Anzahl Patienten in der modFAS; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; NRI: Non-responder Imputation; SD: Standardabweichung</p> <p>^aDie modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab 100 mg oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.</p> <p>^bDie p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet.</p>				

Tabelle 4-42: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität und Lebensqualität (Mittelwertänderungen)

Studie: P011		Behandlungsgruppen		Differenz Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept	
		Tildrakizumab 100 mg N=146	Etanercept N=147	LSMD ^a (SE)	[95%-KI] p-Wert ^a
Population: modFAS ^b Ersetzungsstrategie: LOCF					
Morbidität					
Veränderung des PASI-Score zu Woche 28 (gegenüber dem Ausgangswert)					
Behandlungsdifferenz	n	146	146	-3,05 (0,65)	[-4,33; -1,770] < 0,0001
	MW (SD)	-17,44 (8,87)	-13,59 (7,91)		
Lebensqualität					
Veränderung des DLQI-Score zu Woche 28 (gegenüber dem Ausgangswert)					
Behandlungsdifferenz	n	146	146	-3,07 (0,59)	[-4,24; -1,90] < 0,0001
	MW (SD)	-11,96 (7,65)	-9,23 (8,10)		
<p>modFAS: <i>modified Full Analysis Set</i>; N: Anzahl Patienten in der modFAS; n: Patienten mit Daten; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last observation carried forward</i>; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; <i>Least Square</i> Mittelwertdifferenz</p> <p>^aEs wurde eine ANCOVA mit den fixen Effektfaktoren Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg), vorherige Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein) und Behandlung durchgeführt. Als Kovariate wurde der Ausgangs-PASI-Score bzw. DLQI-Score verwendet.</p> <p>^bDie modFAS ist definiert als alle randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab 100 mg oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.</p>					

PASI

Die Ergebnisse bezüglich des PASI zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept.

Die Hauptanalyse mittels NRI zeigt für alle Ausprägungen der Responder-Analysen (PASI 75 / PASI 90 / PASI 100 nach 28 Wochen) eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich des relativen Risikos von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. So liegt das relative Risiko für das Erreichen eines PASI 100 (was einer Remission entspricht) bei 1,18 (95 % KI [1,08; 1,30]; p-Wert 0,0003) für den Vergleich Tildrakizumab vs. Etanercept. Noch deutlichere Ergebnisse für das relative Risiko liegen für die Responder-Analysen PASI 75 und PASI 90 vor (RR = 1,89 (95 % KI [1,42; 2,53]; p-Wert < 0,0001) bzw. RR = 1,58 (95 % KI [1,30; 1,91]; p-Wert < 0,0001)). Die Sensitivitätsanalysen mittels LOCF und *as-observed*-Analyse liefern

vergleichbare Ergebnisse und bestätigten damit die Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept hinsichtlich der durchgeführten Responder-Analysen.

Auch bezüglich der Veränderung des PASI-Score vom Ausgangswert zu Woche 28 (gegenüber dem Ausgangswert) zeigt sich bei der Auswertung der Mittelwertsänderung mittels LSMD (*least square mean difference*) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. Die LSMD für den Vergleich betrug -3,05 bei einer Standardabweichung von 0,65 (95 % KI [-4,33; -1,77]; $p < 0,0001$).

Zusammenfassend erreichen Patienten unter Tildrakizumab statistisch signifikant häufiger als mit Etanercept eine Remission (PASI 100) und auch eine Reduktion des PASI um 75 bzw. 90 %. Auch führt die Behandlung mit Tildrakizumab insgesamt zu einer stärkeren Reduktion des PASI-Score als eine Behandlung mit Etanercept

PGA

Die Ergebnisse bezüglich des Morbiditätsendpunktes PGA zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept bezüglich der Verbesserung der Hautsymptomatik nach Ermessen des untersuchenden Arztes.

Die Hauptanalyse PGA 0/1 mittels NRI zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich des relativen Risikos von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. So liegt das relative Risiko für das Erreichen eines PGA 0/1 nach 28 Wochen Behandlung bei 1,52 (95 % KI [1,21; 1,92]; p -Wert $< 0,0001$) für den Vergleich Tildrakizumab vs. Etanercept. Die Sensitivitätsanalysen mittels LOCF und *as-observed*-Analyse zeigen vergleichbare Ergebnisse. Dies bedeutet, dass unter Behandlung mit Tildrakizumab mehr Patienten ein „erscheinungsfreies“ bzw. „fast erscheinungsfreies“ Hautbild erreichen (dies entspricht einem PGA von 0 bzw. 1) als unter einer Behandlung mit Etanercept.

Somit führt eine Behandlung mit Tildrakizumab zu einer stärkeren Verbesserung der Hautsymptomatik gemessen mittels PGA als die Behandlung mit Etanercept.

DLQI

Die Ergebnisse bezüglich des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens DLQI zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept bezüglich der Verbesserung der vom Patienten empfundenen Lebensqualität.

Die Hauptanalyse DLQI 0/1 mittels NRI zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich des relativen Risikos von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. So liegt das relative Risiko für das Erreichen eines DLQI 0/1 nach 28 Wochen Behandlung bei 1,51 (95 % KI [1,24; 1,85]; p -Wert $< 0,0001$) für den Vergleich Tildrakizumab vs. Etanercept. Die Sensitivitätsanalysen mittels LOCF und *as-observed*-Analyse zeigen vergleichbare Ergebnisse.

Auch bezüglich der Veränderung des DLQI-Score gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 28 zeigt sich bei der Auswertung der Mittelwertsänderung mittels LSMD eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. Die LSMD für den

Vergleich beträgt -3,07 bei einer Standardabweichung von 0,59 (95 % KI [-4,24; -1,90]; $p < 0,0001$).

Somit führt eine Behandlung mit Tildrakizumab zu einer stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen durch den DLQI als die Behandlung mit Etanercept.

Sicherheit und Verträglichkeit

Für die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Tildrakizumab werden die Gesamtraten unerwünschter bzw. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, dargestellt. Dafür wurde die sogenannte ASaT-Population (*All Subjects as Treated*) herangezogen. Zusätzlich zur Darstellung der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse erfolgt auch eine Darstellung dieser aufgeschlüsselt nach SOC/PT (*system organ class/preferred term*).

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheit

Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept				
P011-Studie ASaT^a	OR^b [95%-KI]	RR^b [95%-KI]	RD^b [95%-KI]	p-Wert^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse				
<i>As observed</i>	0,53 [0,31; 0,89]	0,63 [0,43; 0,93]	-0,13 [-0,23; -0,02]	0,017
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
<i>As observed</i>	0,48 [0,27; 0,86]	0,86 [0,76; 0,97]	-0,12 [-0,22; -0,03]	0,009
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
<i>As observed</i>	0,42 [0,18; 0,99]	0,93 [0,86; 0,998]	-0,07 [-0,13; -0,003]	0,0497
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse				
<i>As observed</i>	0,29 [0,09; 0,91]	0,94 [0,89; 0,99]	-0,06 [-0,11; -0,01]	0,021
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten^c				
<i>As observed</i>	0,07 [0,004; 1,33]	0,08 [0,004; 1,36]	-0,04 [-0,08; -0,007]	0,08
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge^d				
<i>As observed</i>	-	-	-	-

Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept				
P011-Studie ASaT ^a	OR ^b [95%-KI]	RR ^b [95%-KI]	RD ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
<p>ASaT: <i>All Subjects as treated</i>; N: Anzahl Patienten in der ASaT-Population; n: Anzahl Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; NRI: <i>Non-responder Imputation</i>; SD: Standardabweichung</p> <p>^aDie ASaT-Population ist definiert als alle Patienten für die mindestens eine Laboruntersuchung oder Untersuchung der Körperfunktionen nach mindestens einer Dosis der Studienmedikation vorliegt.</p> <p>^bDie p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet.</p> <p>^cEine Berechnung der Effektschätzer für die unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, war mit dem oben beschriebenen Modell auf Grund der geringen Ereigniszahlen nicht möglich. Daher erfolgte die Berechnung der Effektschätzer und der p-Werte ohne Stratifizierung [35].</p> <p>^dIn der Studie P011 kam es bei den Patienten des Teilanwendungsgebietes B nicht zu unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge.</p>				

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept bezüglich der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. So liegt das relative Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses im Vergleich Tildrakizumab vs. Etanercept bei 0,63 (95 % KI [0,43; 0,93]; p-Wert 0,017). Betrachtet man das Auftreten unerwünschter Ereignisse genauer auf Ebene einzelner Systemorganklassen (SOC), so zeigt sich ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab bei der Vermeidung von allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingter Komplikationen (RR = 0,86 (95 % KI [0,76; 0,97]; p-Wert 0,009) bzw. RR = 0,93 (95 % KI [0,86; 0,988]; p-Wert 0,0497)). Für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen liegt das relative Risiko bei 0,94 (95 % KI [0,89; 0,99]; p-Wert 0,021). Dabei ist zu erwähnen, dass im Etanercept-Arm fünf der insgesamt 13 aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf benigne und maligne Neoplasien zurückzuführen sind. Im Tildrakizumab-Arm traten dagegen keine Neoplasien auf. Hier verteilen sich die vier aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf verschiedene Systemorganklassen.

Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen.

Zusammenfassend zeigt Tildrakizumab ein überlegenes Sicherheitsprofil im Vergleich zu Etanercept.

Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, werden für alle betrachteten Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass Subgruppenanalysen lediglich zur Prüfung möglicher Effektmodifikationen verwendet werden und nicht für eine Quantifizierung von Therapieeffekten. Dabei dienen Interaktionstests der Identifikation von Effektmodifikationen zwischen den Gruppen, welche durch Einzelanalysen innerhalb der jeweiligen Subgruppe verifiziert werden sollen. Durch die Vielzahl statistischer Tests resultiert eine erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse. Deshalb bietet ein Beleg hinsichtlich eines einzelnen Endpunkts keine hinreichende Beweiskraft für eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal. Hierfür muss ein gesicherter Nachweis eines endpunktübergreifenden konsistenten Musters von Belegen vorliegen. Infolgedessen sind valide Rückschlüsse auf eine Effektmodifikation aufgrund einzelner Belege nur sehr eingeschränkt möglich.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Subgruppenmerkmale mit einem Beleg für eine Effektmodifikation werden in der nachfolgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-44: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse

Endpunkt	Interaktions-p-Wert	Effekte gleichgerichtet	Subgruppenausprägung	
			PASI < 20	PASI ≥ 20
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere			PASI < 20	PASI ≥ 20
Gesamtrate SUE ^a	0,015	ja	=	+
Subgruppenmerkmal Vorherige Behandlung mit einem Biologikum			ja	nein
Gesamtrate SUE ^a	0,011	ja	=	+
Subgruppenmerkmal Alter			≤ 65	> 65
Gesamtrate SUE ^a	0,0005	ja	=	=
<p>SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; +: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tildrakizumab 100 mg vor; =: Für das untersuchte Subgruppenmerkmal liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor</p> <p>^a Eine Berechnung der Effektschätzer für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Model auf Grund der geringen Ereigniszahlen nicht möglich. Daher erfolgte die Berechnung der Effektschätzer und der p-Werte mittels logistischer Regression nur unter Einbezug der jeweiligen Subgruppe und der Behandlung [25].</p>				

Die gezeigten Subgruppenanalysen lassen keine statistisch belastbaren Rückschlüsse auf eine endpunktübergreifende Effektmodifikation zu. Daher wird nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch eines der Subgruppenmerkmale ausgegangen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden somit auch nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 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. Beachtet sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-45: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P05495	ja	ja	abgeschlossen	76 Wochen Teil 1 bis Woche 16 ^a , Teil 2 bis Woche 52 Teil 3 bis Woche 72	Tildrakizumab 5 mg Tildrakizumab 25 mg Tildrakizumab 100 mg Tildrakizumab 200 mg Placebo (nur bis Woche 16)
P010	ja	ja	Basisstudie abgeschlossen, Langzeit-Sicherheits- Extensionsphase läuft noch	216 Wochen Basisstudie: Teil 1 bis Woche 12, Teil 2 bis Woche 28 Teil 3 bis Woche 64	Tildrakizumab 100 mg Tildrakizumab 200 mg Placebo (nur bis Woche 12)
P011	ja	ja	Basisstudie abgeschlossen, Langzeit-Sicherheits- Extensionsphase läuft noch	258 Wochen Basisstudie: Teil 1 bis Woche 12, Teil 2 bis Woche 28 Teil 3 bis Woche 52	Tildrakizumab 100 mg Tildrakizumab 200 mg Etanercept (nur bis Woche 28) Placebo (nur bis Woche 12)
<p>^aNach Woche 16 erfolgte eine erneute Randomisierung bestimmter Patienten. So erfolgte in den Studienarmen mit Tildrakizumab 100 mg und 200 mg nach Woche 16 eine Randomisierung der Responder (mindestens PASI 75) auf verschiedene Dosierungen. Nicht-Responder der 100mg-Dosierung wurden zudem ab Woche 16 mit der höheren 200mg-Dosierung weiterbehandelt.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-45 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 01.10.2018

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-45 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P05495	Studiendauer zu kurz (erneute Randomisierung nach Woche 16 ^a)
^a Nach Woche 16 erfolgte eine erneute Randomisierung bestimmter Patienten. So erfolgte in den Studienarmen mit Tildrakizumab 100 mg und 200 mg nach Woche 16 eine Randomisierung der Responder (mindestens PASI 75) auf verschiedene Dosierungen. Nicht-Responder der 100mg-Dosierung wurden zudem ab Woche 16 mit der höheren 200mg-Dosierung weiterbehandelt.	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien für den indirekten Vergleich im Teilanwendungsgebiet A erfolgte in zwei Schritten:

Suche nach Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich

Da keine direkt vergleichende Evidenz von Tildrakizumab gegenüber einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien des Teilanwendungsgebietes A identifiziert wurde, erfolgte zunächst die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit einem geeigneten Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich.

Durch die Suche nach RCT mit Tildrakizumab (siehe Suche nach direkter Evidenz in den Abschnitten 4.3.1.1.1 bis 4.3.1.1.3) wurden Tildrakizumab-Studien mit Placebo und Etanercept im Vergleichsarm identifiziert, wobei die placebo-kontrollierte Behandlung jeweils nicht die Anforderung an die Mindeststudiendauer von 24 Wochen erfüllte. Deshalb wurde Etanercept als einzig möglicher Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich gewählt.

Folglich wurde nach RCT gesucht, die eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien aus Teilanwendungsgebiet A als Intervention sowie Etanercept im Vergleichsarm enthielten. Bei Vorliegen geeigneter Studien für unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien sollten Studien mit dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] präferiert für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Grund hierfür war, dass im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis bereits für drei neue Biologika (Secukinumab, Ixekizumab und Guselkumab) in ihren jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren Studien mit einem Fumaderm[®]-Vergleichsarm für das Teilanwendungsgebiet A dargestellt und basierend auf diesen Studien ein Zusatznutzen für dieses anerkannt wurde [36-38]. Somit ermöglicht ein Vergleich von Tildrakizumab mit Fumaderm[®] auch eine Abschätzung der Vergleichbarkeit der neuen Biologika-Therapien untereinander.

Die Suche nach Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich mit Etanercept als Brückenkompator ergab keine geeigneten Studien. Ein adjustierter indirekter Vergleich über zwei Brückenkompatoren wurde nicht in Betracht gezogen.

Suche nach Evidenz für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich

Im Folgenden wurde die Suche auf geeignete Studien für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich erweitert. Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, wurden auch nicht-randomisierte bzw. nicht-kontrollierte klinische Studien berücksichtigt. Dabei wurde die Suche auf Studien mit Tildrakizumab oder Fumaderm[®] beschränkt, da über die Suche nach RCT bereits drei geeignete Studien mit Fumaderm[®] identifiziert werden konnten und Fumaderm[®] bevorzugt als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden sollte (siehe oben).

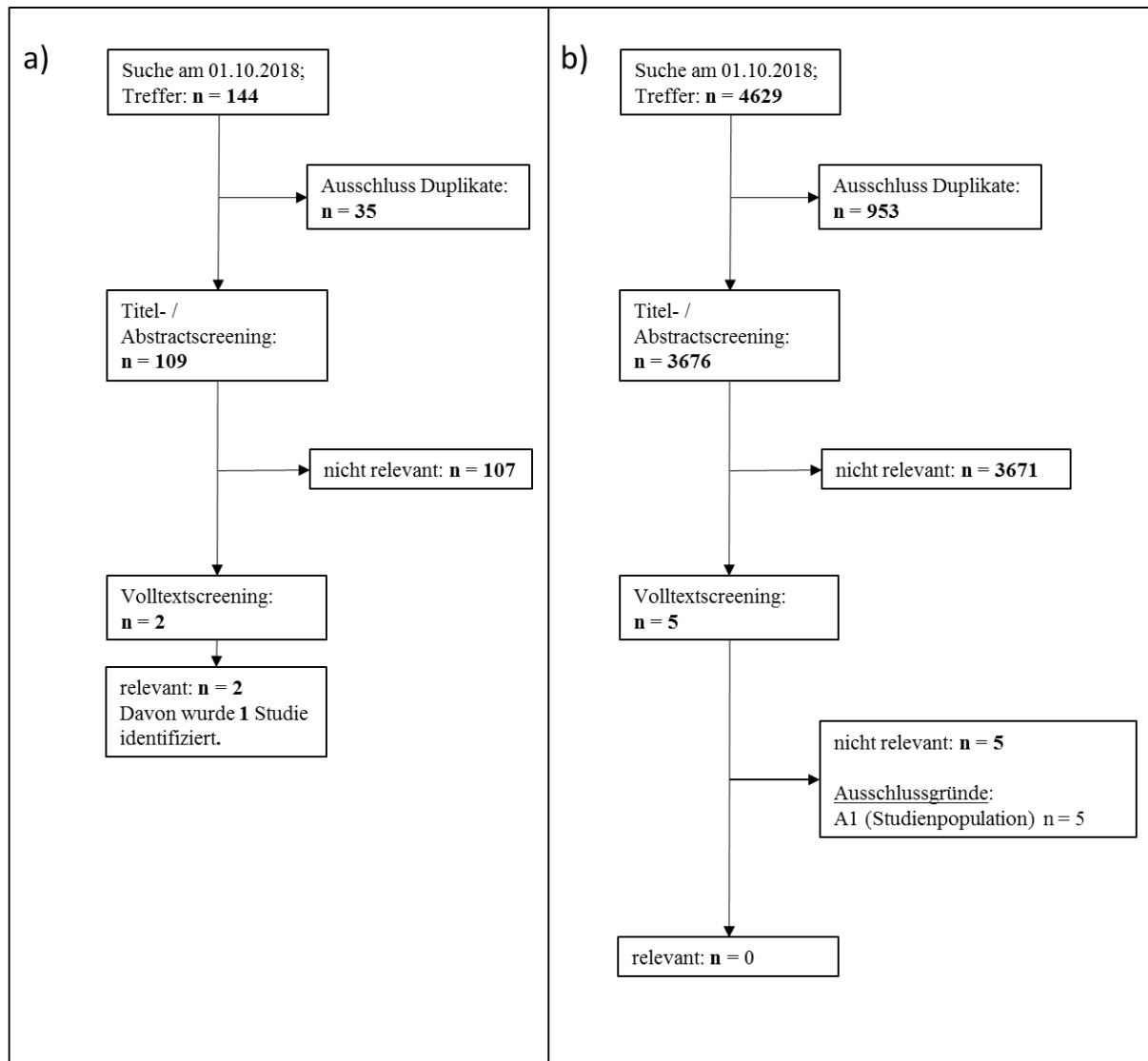


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit Etanercept als Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich (a: Suche nach Studien mit Tildrakizumab, b: Suche nach Studien mit einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien aus dem Teilanwendungsgebiet A)

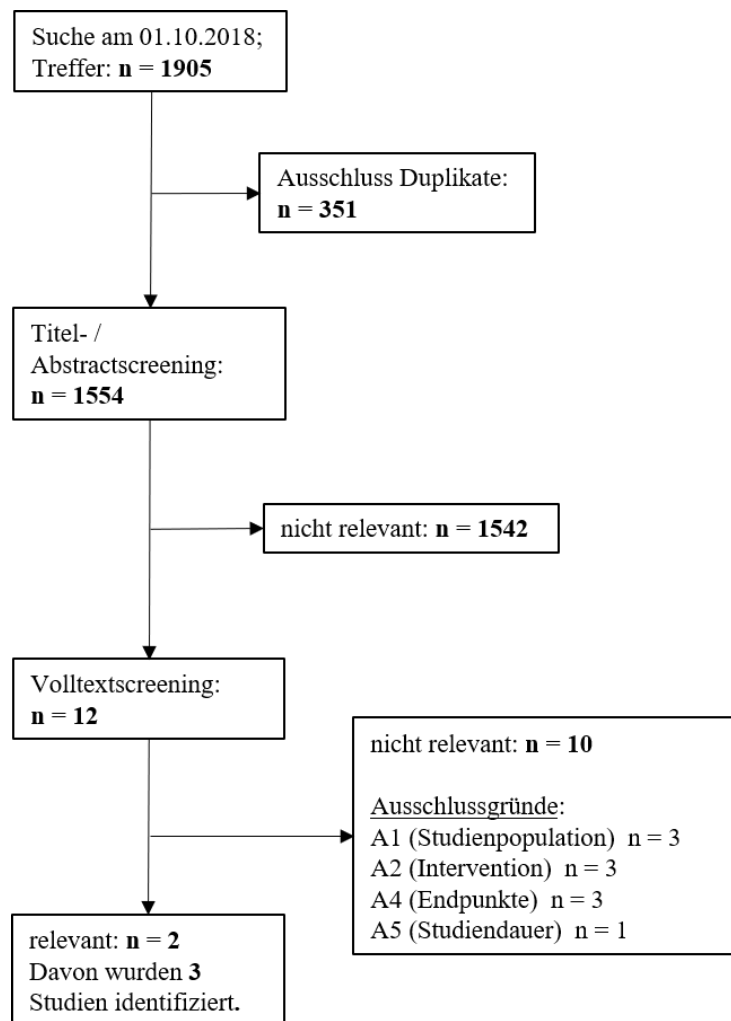


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit Tildrakizumab und dem Fumarsäureester Fumaderm® für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich

Bei den identifizierten Studien handelt es sich zum einen um die Studien P010 und P011 des pharmazeutischen Unternehmers aus Tabelle 4-45. Darüber hinaus wurde auch eine Publikation der Studie PRIME identifiziert. Die Studien P010 und PRIME werden in Abschnitt 4.3.2.1.2 beschrieben. Ein Beschreibung der Studie P011 befindet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

Die verbleibenden 10 ausgeschlossenen Studien sind in Tabelle 4-89 im Anhang 4-C aufgelistet.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 04.10.2018

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-45) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Die Suche in Studienregistern nach Studien für den indirekten Vergleich im Teilanwendungsgebiet A erfolgte in zwei Schritten der Trefferselektion:

Suche nach Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich

Zunächst erfolgte die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit einem geeigneten Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich.

Durch die Suche nach RCT mit Tildrakizumab (siehe Suche nach direkter Evidenz in den Abschnitten 4.3.1.1.1 bis 4.3.1.1.3) wurden Tildrakizumab-Studien mit Placebo und Etanercept im Vergleichsarm identifiziert, wobei die placebokontrollierte Behandlung jeweils nicht die Anforderung an die Mindeststudiendauer von 24 Wochen erfüllte. Deshalb wurde Etanercept als einzig möglicher Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich gewählt.

Folglich wurde nach RCT gesucht, die eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien aus Teilanwendungsgebiet A als Intervention sowie Etanercept im Vergleichsarm enthielten. Bei Vorliegen geeigneter Studien für unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien sollten Studien mit dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] präferiert für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Grund hierfür war, dass im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis bereits für drei neue Biologika (Secukinumab, Ixekizumab und Guselkumab) in ihren jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren Studien mit einem Fumaderm[®]-Vergleichsarm dargestellt und basierend auf diesen Studien ein Zusatznutzen anerkannt wurde [36-38]. Somit ermöglicht ein Vergleich von Tildrakizumab mit Fumaderm[®] auch eine Abschätzung der Vergleichbarkeit der neuen Biologika-Therapien untereinander.

Die Suche nach Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich mit Etanercept als Brückenkomparator ergab keine geeigneten Studien. Ein adjustierter indirekter Vergleich über zwei Brückenkomparatoren wurde nicht in Betracht gezogen.

Suche nach Evidenz für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich

Im Folgenden wurde die Suche auf geeignete Studien für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich erweitert. Dabei wurden auch nicht-randomisierte bzw. nicht-kontrollierte klinische Studien berücksichtigt. Im Rahmen der Studienselektion wurde auf Studien mit Tildrakizumab

oder Fumaderm[®] eingeschränkt, da über die Suche nach RCT bereits drei geeignete Studien mit Fumaderm[®] identifiziert werden konnten und Fumaderm[®] bevorzugt als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden sollte (siehe oben).

Tabelle 4-47: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
P010	clinicaltrials.gov [39]: NCT01722331 EudraCT [40]: 2012-002255-42 ICTRP [41]: NCT01722331	ja	ja	Basisstudie abgeschlossen, Langzeit- Sicherheits- Extensionsphase läuft noch
P011	clinicaltrials.gov [29]: NCT01729754 EudraCT [30]: 2012-001377-88 ICTRP [31]: NCT01729754 PharmNet.Bund [32]: 2012-001377-88	ja	ja	Basisstudie abgeschlossen, Langzeit- Sicherheits- Extensionsphase läuft noch
PRIME	clinicaltrials.gov [42]: NCT02474082 EudraCT [43]: 2014-005258-20 PharmNet.Bund [44]: 2014-005258-20	nein	ja	Abgeschlossen
RHBZ	clinicaltrials.gov [45]: NCT02634801 EudraCT [46]: 2015-002649-69 PharmNet.Bund [46]: 2015-002649-69	nein	ja	Abgeschlossen
POLARIS	clinicaltrials.gov [47]: NCT02951533 EudraCT [48]: 2016-002135-15	nein	ja	Laufend (geplantes Studienende: 14.02.2019)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Bei den identifizierten Studien PRIME, RHBZ und POLARIS handelt es sich jeweils um Studien, die in Deutschland speziell für die frühe Nutzenbewertung in der Indikation Plaque-Psoriasis aufgesetzt wurden. Sie vergleichen das Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] jeweils gegen einen Interleukin-Antagonisten (PRIME: Secukinumab / RHBZ: Ixekizumab / POLARIS: Guselkumab).

Die Studien P010 und P011 sind Phase-III-Studien des pharmazeutischen Unternehmers. Sie vergleichen Tildrakizumab gegenüber Placebo (P010 und P011) bzw. Etanercept (nur P011).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 08.10.2018

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-48: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Tildrakizumab vs. Placebo						
P010	ja	ja	nein	ja [7]	ja [39-41]	ja [34]
Tildrakizumab vs. Etanercept (und Placebo)						
P011	ja	ja	nein	ja [6]	ja [30-33]	ja [34]
Secukinumab vs. Fumaderm[®]						
PRIME	nein	nein	ja	nein	ja [42-44]	ja [49]
Ixekizumab vs. Fumaderm[®] (und Methotrexat)						
RHBZ	nein	nein	ja	nein	ja [45, 46]	nein
Guselkumab vs. Fumaderm[®]						
POLARIS	nein	nein	ja	nein	ja [47, 48]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Für das Teilanwendungsgebiet A liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine direktvergleichende Evidenz gegen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien (Methotrexat oder Ciclosporin oder Fumarsäureester oder Secukinumab) für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis vor. Daher erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens für dieses Teilanwendungsgebiet mit Hilfe eines indirekten Vergleiches. Dabei wird ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich herangezogen. Für einen adjustierten indirekten Vergleich konnte keine geeignete Evidenz identifiziert werden.

Bei den identifizierten Studien PRIME, RHBZ und POLARIS handelt es sich jeweils um Studien, die in Deutschland speziell für die frühe Nutzenbewertung in der Indikation Plaque-Psoriasis aufgesetzt wurden. Sie vergleichen das Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] jeweils gegen einen Interleukin-Antagonisten (PRIME: Secukinumab / RHBZ: Ixekizumab / POLARIS: Guselkumab). Alle Studien liefen innerhalb des Zeitraumes von 2012 bis 2018. Es handelt sich somit um aktuelle Studien mit der gleichen Fragestellung bezüglich der Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (Teilanwendungsgebiet A, siehe Abschnitt 4.2.1).

Bei allen drei Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte klinische Studien hoher Evidenzstufe, die vom G-BA zur Beantwortung der oben genannten Fragestellung für das Teilanwendungsgebiet A herangezogen worden sind und auf deren Basis den zu bewertenden Arzneimitteln jeweils ein Zusatznutzen zugesprochen wurde.

Die Beschreibungen der jeweiligen Studien (PRIME, RHBZ, POLARIS) wurden aus den Nutzendossiers zu Secukinumab (Vorgangsnummer D-276; [9]), Ixekizumab (D-275; [8]) und Guselkumab (D-330; [10]) entnommen.

Die Studien P010 und P011 sind Phase-III-Studien des pharmazeutischen Unternehmers. Sie vergleichen Tildrakizumab gegenüber Placebo (P010 und P011) bzw. Etanercept (nur P011).

Die Studien aus den Nutzenbewertungen und die Studien des pharmazeutischen Unternehmers (P010 und P011) sind hinsichtlich des Studiendesigns, der Studienpopulation und des Durchführungszeitraumes sehr gut miteinander vergleichbar. Eine genaue Beschreibung der jeweiligen Studienpopulationen, des Studiendesigns und der Vergleichbarkeit der Studien für den indirekten Vergleich befindet sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich werden die gepoolten Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten (PASI 75/ PASI 90/ PASI 100), Lebensqualität (DLQI 0/1) und Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse) aus den Tildrakizumab-Armen der Studien P010 und P011 mit den gepoolten Ergebnissen der Fumaderm[®]-Arme aus den Studien PRIME, POLARIS und RHBZ verglichen (Abbildung 4-5).

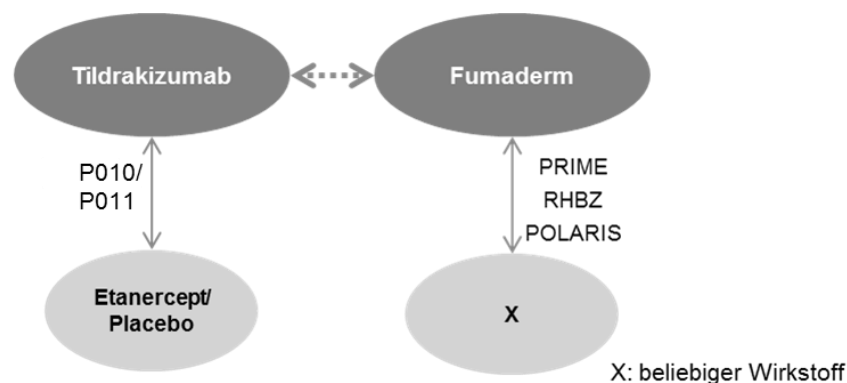


Abbildung 4-5: Schematische Darstellung des indirekten Vergleichs

Eine Beschreibung des indirekten Vergleiches hinsichtlich der verwendeten Methodik befindet sich in Kapitel 4.2.5.6.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-49: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
P010	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	Tildrakizumab 100 mg (n=309) Tildrakizumab 200 mg (n=308) ^b Placebo (n=155) ^c Relevante Teilpopulation (Teilanwendungsgebiet A): Tildrakizumab 100 mg (n=211) Tildrakizumab 200 mg (n=194) ^b	Screening: 4 Wochen Basisstudie: 64 Wochen Langzeit-Sicherheit-Extensionsphase: 4 Jahre	Weltweit in 111 Zentren: Japan (45) USA (40) Kanada (16) Australien (7) Großbritannien (3) Zeitraum der Durchführung: Dezember 2012 bis Oktober 2019	Ko-primäre Zielkriterien: Anzahl Patienten, die einen PASI 75 nach Woche 12 erreichen. Anzahl Patienten, die einen PGA 0/1 (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 12 erreichen. Sekundäre Zielkriterien: Anzahl Patienten, die einen PASI 90, PASI 100 nach Woche 12 erreichen.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>Weitere sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Veränderung des Anfangswertes des PASI zu Woche 12, 28 und während der Extensionsstudie bis Woche 64.</p> <p>Anzahl Patienten, die einen PASI 75, PASI 90, PASI 100 nach Woche 28, 40, 52 und 64 erreichen.</p> <p>Anzahl Patienten, die einen PGA 0/1 (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 28, 40, 52 und 64 erreichen.</p> <p>Veränderung des Anfangswertes des DLQI zu Woche 12, 28, 40, 52 und 64.</p> <p>Anzahl Patienten, die einen DLQI 0/1 erreichen nach Woche 12, 28, 40, 52 und 64.</p> <p>Anzahl der Patienten mit einer Reduktion des DLQI um 5 oder mehr Punkte zu Woche 12, 28, 40, 52 und 64.</p> <p>Anzahl der Patienten, die zu den Woche 28-Respondern gehörten mit einem Rückfall (Reduzierung der maximalen PASI-Antwort um 50%) bis Woche 64.</p> <p>Anzahl der Patienten, die zu den Woche 28-Respondern gehörten mit einem Rebound (Verschlechterung</p>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						der Erkrankung gegenüber Baseline [PASI > 125%]) bis Woche 64. SF-36 Wert und Veränderung des Wertes zu Woche 12, 28, 52 und 64. EQ-5D Wert und Veränderung des Wertes zu Woche 12, 28,40, 52 und 64. Korrelation zwischen PASI und PGA Antwort zu Woche 12. Zielkriterien zur Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse
P011	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	Tildrakizumab 100 mg (n=307) Tildrakizumab 200 mg (n=314) ^b Etanercept (n=313) ^c Placebo (n=156) ^c Relevante Teilpopulation (Teilanwendungsgebiet A): Tildrakizumab 100 mg (n=161) Tildrakizumab 200 mg (n=165) ^b	Screening: 4 Wochen Basisstudie: 52 Wochen Langzeit-Sicherheit- Extensionsphase: 4 Jahre	Weltweit in 132 Zentren: Deutschland (39) USA (29) Italien (16) Kanada (12) Frankreich (7) Belgien (6) Österreich und Polen (5) Israel (4) Dänemark und Ungarn (3) Tschechische Republik (2) Niederlande (1) Zeitraum der Durchführung:	Primärer Endpunkt: PASI 75-Responder und PGA von „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ bei einer Reduktion um mindestens zwei Grade zu Woche 12 patientenrelevante sekundäre Endpunkte: PASI 75- / PASI 90- / PASI 100-Responder zu Woche 28 PGA von „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ bei einer Reduktion um mindestens zwei Grade zu Woche 28 DLQI 0/1 zu Woche 28 Zielkriterien zur Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					August 2014 bis Juni 2019	
PRIME	RCT, offen, verblindete Erhebung klinischer Endpunkte (nur PASI und NAPSI)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	Secukinumab (n=105) ^c Fumaderm® (n= 97)	Screening-Phase: 1-4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	Deutschland (33 Studienzentren) Zeitraum der Durchführung: April 2015 bis Juni 2016	Primärer Endpunkt: PASI 75-Response zu Woche 24 Sekundäre Endpunkte: PASI 75- / PASI 90- / PASI 100- Responder zu Woche 24 Zeit bis zum Erreichen von PASI 75- / PASI 90- / PASI 100-Response NAPSI 75- / NAPSI 90- / NAPSI 100-Responder zu Woche 28 Zeit bis zum Erreichen von NAPSI 75- / NAPSI 90- / NAPSI 100-Response DLQI-Score, DLQI 0/1, SF-36-Score und SF-36-Response jeweils zu Woche 28 Zielkriterien zur Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RHBZ	RCT, offen, parallel, verblindete Erhebung klinischer Endpunkte (PASI, BSA und NAPPA-CLIN)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	Ixezumab (n = 54) ^c Fumaderm® (n = 54) Methotrexat (n = 54) ^c	Screening: bis zu 30 Tage Behandlungsphase: 24 Wochen Optionale Verlängerung der Behandlungsphase: um weitere 36 Wochen ^a Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen	Deutschland (28 Studienzentren) Zeitraum der Durchführung: Februar 2016 bis Dezember 2016	Primärer Endpunkt: PASI 75 in Woche 24 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: PASI 90 und PASI 100 in Woche 24 Betroffene Körperoberfläche (BSA) Juckreiz NRS Hautschmerzen VAS Gesichts- und Hals-Beteiligung Beteiligung des Genitalbereichs Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPPA) Patient Benefit Index (PBI) EQ-5D VAS SF-36, DLQI, NAPPA-QoL Zielkriterien zur Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
POLARIS	RCT, offen, verblindete Erhebung klinischer Endpunkte (PASI, SF-36 und unerwünschte Ereignisse)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis	Guselkumab (n=57) ^c Fumaderm® (n=57)	Studiendauer insgesamt: 32 Wochen Screeningphase: Circa 3 Wochen vor Randomisierung (Woche 0) Open-Label- Behandlungsphase: Woche 0 bis 24 Sicherheits-Follow- up Phase: Woche 24 bis 32	Deutschland (27 Studienzentren) Zeitraum der Durchführung: Dezember 2016 bis Februar 2018	Primärer Endpunkt zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Fumarsäureester: PASI 90 zu Woche 24 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: PASI 75 / PASI 100 zu Woche 24 Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤1 zu Woche 24 DLQI 0/1 zu Woche 24 Veränderung SF-36 zu Woche 24 Veränderung DLQI zu Woche 24 Veränderung PSSD zu Woche 24 IGA 0/1 zu Woche 24 Veränderung BSA zu Woche 24 ssIGA 0/1 zu Woche 24 Zielkriterien zur Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FAE: Fumarsäureester; IXE: Ixekizumab; MTX: Methotrexat; NAPPA: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis; NAPPA-QoL: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Quality of Life; NRS: Numeric Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; QoL: Quality of Life; RCT: Randomized Controlled Trial; SF-36: Lebensqualitäts-Fragebogen Short Form mit 36 Items; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; PSSD: <i>Psoriasis Symptoms and Signs Diary</i>; ssIGA: <i>Scalp Specific Investigator’s Global Assessment</i></p> <p>^a In dieser Studienphase können Patienten in Absprache mit dem Prüfarzt entscheiden, die Behandlung mit Ixekizumab, Methotrexat oder Fumarsäureestern weiterzuführen. Patienten im FAE- und MTX-Arm können nach einem Washout (Dauer: mindestens eine Woche bis ungefähr 2 Wochen) zu Ixekizumab wechseln. Patienten, die die Therapie mit Methotrexat oder Fumarsäureestern fortsetzen, scheiden aus der Studie aus.</p>						

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>^b Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1 (Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien) beschrieben stellt laut Fachinformation die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Auswertungen für die 200mg-Dosierung Tildrakizumab liegen ebenfalls vor [5], werden aber im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>^c Für den indirekten Vergleich wurden nur die Tildrakizumab-Arme der Studien P010 und P011 sowie die Fumaderm[®]-Arme der Studien PRIME, RHBZ und POLARIS herangezogen. In den folgenden Tabellen wird daher auf eine Darstellung der nicht verwendeten Studienarme aus den jeweiligen Studien verzichtet.</p>						

Die Dosierung von Fumaderm® in den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS erfolgte gemäß der deutschen Fachinformation. In der folgenden Tabelle werden nur die Dosierungen derjenigen Studienarme dargestellt, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Interventionen/Vergleichsarm																																																		
P010	Tildrakizumab 100 mg ^a Basisstudie: Tildrakizumab 100 mg s.c. in den Wochen 0, 4, 16, 28, 40, 52 und 64																																																		
P011	Tildrakizumab 100 mg ^a Basisstudie: Tildrakizumab 100 mg s.c. in den Wochen 0, 4, 16, 28, 40 und 52																																																		
PRIME	Fumarsäureester (Fumaderm®) Orale Gabe nach Vorgaben der Fachinformation Fumaderm® initial/Fumaderm®: Anwendungsschema Fumaderm® initial: <table border="1" data-bbox="416 853 663 972"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Woche</th> <th colspan="3">Dosierung</th> </tr> <tr> <th>Morgens</th> <th>Mittags</th> <th>Abends</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1</td> <td>–</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> Anwendungsschema Fumaderm®: <table border="1" data-bbox="416 1025 663 1216"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Woche</th> <th colspan="3">Dosierung</th> </tr> <tr> <th>Morgens</th> <th>Mittags</th> <th>Abends</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1</td> <td>–</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> Die Dosis wurde entsprechend dem Anwendungsschema erhöht, bis der Patient ein ausreichendes klinisches Ansprechen (mindestens PASI 75) erreicht hatte. Die maximale tägliche Dosierung von 3 × 2 Tabletten Fumaderm® durfte nicht überschritten werden. Die Dosierung konnte bei Auftreten einer UE reduziert werden. Nach Erreichen eines adäquaten PASI-Ansprechens (mindestens PASI 75), lag die Entscheidung über eine optimale Dosis, die zu einem für den Patienten optimalen Ansprechen führt, im Ermessen des Prüfarztes.	Woche	Dosierung			Morgens	Mittags	Abends	1	–	–	1	2	1	–	1	3	1	1	1	Woche	Dosierung			Morgens	Mittags	Abends	1	–	–	1	2	1	–	1	3	1	1	1	4	1	1	2	5	2	1	2	6	2	2	2
Woche	Dosierung																																																		
	Morgens	Mittags	Abends																																																
1	–	–	1																																																
2	1	–	1																																																
3	1	1	1																																																
Woche	Dosierung																																																		
	Morgens	Mittags	Abends																																																
1	–	–	1																																																
2	1	–	1																																																
3	1	1	1																																																
4	1	1	2																																																
5	2	1	2																																																
6	2	2	2																																																
RHBZ	Fumarsäureester (Fumaderm®) Die Dosierung von Fumaderm® erfolgte gemäß der deutschen Fachinformation (siehe Titrationsschema oben). Gemäß Fachinformation ist die maximale tägliche Dosierung von 3 x 2 magensaftresistenten Tabletten Fumaderm® häufig nicht erforderlich. Die Dosierung von Fumaderm® sollte gemäß der Fachinformation erfolgen, bis ein adäquates klinisches Ansprechen von mindestens PASI 75 erreicht wurde. Nach dem Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung konnte die tägliche Einnahme auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis (gemäß Fachinformation) mit Fumaderm® langsam reduziert werden. Bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses sollte eine Dosisreduktion nach Ermessen des Prüfarztes und gemäß der Fachinformation in Erwägung gezogen werden.																																																		
POLARIS	Fumarsäureester (Fumaderm®) Die Dosierung von Fumaderm® erfolgte gemäß der deutschen Fachinformation (siehe Titrationsschema oben).																																																		

Studie	Interventionen/Vergleichsarm
	<p>Die Eindosierung von Fumaderm[®] wurde beendet / unterbrochen / reduziert wenn einer der folgenden Gründe eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die maximale Dosierung von täglich 3×2 Tabletten (2-2-2) wurde erreicht • Erreichen des therapeutischen Ziels: Der Patient erreichte eine PASI 90-Response • Unverträglichkeit: Wenn Patienten Nebenwirkungen berichteten (z.B. Gastrointestinale Beschwerden oder Rötung) konnte die Eindosierung von Fumaderm[®] nach Ermessen der Prüfarztes beendet / unterbrochen / reduziert werden. Es konnte notwendig sein die Dosis von Fumaderm[®] zu reduzieren, um die Verträglichkeit wieder zu erhöhen. Zusätzliche Visiten zu Sicherheit / Verträglichkeit konnten angesetzt werden, falls notwendig. Nach dem Nachlassen der Nebenwirkungen / der Erhöhung der Verträglichkeit liegt es im Ermessen der Prüfarztes die Dosierung von Fumaderm[®] (wieder) zu erhöhen, gemäß den oben gemachten Angaben. • Laborergebnisse: Es liegt im Ermessen des Prüfarztes die Eindosierung von Fumaderm[®] aufgrund von Laborergebnissen zu beenden / unterbrechen / reduzieren. Es könnte angemessen / notwendig sein die Dosierung zu reduzieren. Zusätzliche Visiten zu Sicherheit / Verträglichkeit konnten angesetzt werden. Einige Laborergebnisse erfordern eine Reduzierung von Fumaderm[®] oder die Beendigung der Einnahme von Fumaderm[®]. <p>Erhalt / Reduzierung von Fumaderm[®]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach dem Erreichen des therapeutischen Ziels (PASI 90-Response), lag es im Ermessen des Prüfarztes die Dosis von Fumaderm[®] gemäß der erforderlichen Erhaltungsdosis zu reduzieren. Es wurde empfohlen die Nachhaltigkeit der PASI 90-Response an den darauffolgenden Visiten zu verifizieren bevor die Dosis von Fumaderm[®] reduziert wurde außer eine Reduzierung war erforderlich aufgrund von Befunden zur Sicherheit oder Unverträglichkeit. Die Fumaderm[®] Dosis konnte erhalten oder weiter erhöht werden um ein höhere Wirksamkeit zu erzielen (bis maximal 3×2 Tabletten täglich) solange das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv erachtet wurde. Die Gründe die Dosis von Fumaderm[®] nach dem Erreichen einer PASI 90-Response zu beenden / unterbrechen / reduzieren, mussten dokumentiert werden. Ließ die Wirksamkeit nach der Reduzierung der Dosis von Fumaderm[®] nach, konnte die Dosis gemäß der oben beschriebenen Dosierung wieder erhöht werden. • Die Reduzierung der Dosis von Fumaderm[®]- aufgrund von Nebenwirkungen (z.B. Gastrointestinalen Probleme, Rötung, Laborergebnisse) lag im Ermessen des Prüfarztes. Es wurde empfohlen die Dosis um nicht mehr als eine Tablette pro Woche zu verringern. Jedoch lag die Entscheidung beim Prüfarzt die Dosis auch schneller zu reduzieren. Die Gründe für eine Reduzierung mussten dokumentiert werden. Nach dem Nachlassen der Nebenwirkungen konnte die Dosis von Fumaderm[®] gemäß der oben beschriebenen Dosierung wieder erhöht werden. Zusätzliche Visiten zu Sicherheit / Verträglichkeit konnten angesetzt werden. Einige Laborergebnisse konnten eine Reduzierung der Dosis von Fumaderm[®] oder eine Beendigung der Fumaderm[®]-Behandlung erforderlich machen.
<p>PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: unerwünschtes Ereignis. ^a Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Auswertungen für die 200mg-Dosierung Tildrakizumab liegen ebenfalls vor [5], werden aber im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p>	

In der folgenden Tabelle werden die Charakteristika der Patienten zu Beginn der jeweiligen Studie dargestellt. Die Daten zeigen, dass die Grundparameter wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Ethnie und auch die krankheitsspezifischen Parameter wie Baseline-DLQI, Baseline-PASI und die Dauer der Erkrankung sowohl in den Tildrakizumab-Armen als auch in den Fumaderm®-Armen der herangezogenen Studien untereinander vergleichbar sind.

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

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	N	Alter (Jahre) (MW ±SD)	Geschlecht m/w (%)	Gewicht (kg) (MW ±SD)	Ethnie Kaukasier/ andere (%)	Zeit seit der ersten Diagnose (Jahre) (MW ±SD)	Psoriasis- Arthritis n (%)	Baseline DLQI (MW ±SD)	Baseline PASI (MW ±SD)
P010 (Teilanwendungsgebiet A)									
Tildrakizumab 100mg ^a	211	45,6 ± 12,7	66,8 / 33,2	87,9 ± 23,3	69,7 / 30,3	15,3 ± 12,4	86,7	13,3 ± 6,8	19,9 ± 7,9
P011 (Teilanwendungsgebiet A)									
Tildrakizumab 100mg ^a	161	44,8 ± 14,6	67,1 / 32,9	88,5 ± 22,5	88,2 / 11,8	14,0 ± 11,6	10,6	14,7 ± 7,1	19,6 ± 6,3
PRIME									
Fumarsäure- ester (Fumaderm®)	95	42,6 ± 13,1	62,1 / 37,9	90,3 ± 23,7	n.d.	16,6 ± 13,17	8,4	13,3 ± 6,8	18,39 ± 8,72
RHBZ									
Fumarsäure- ester (Fumaderm®)	54	43,1 ± 14,2	79,6 / 20,4	92,8 ± 21,6	81,5 / 18,5	14,0 ± 14,0	n.d.	16,4 ± 6,2	19,8 ± 8,96
POLARIS									
Fumarsäure- ester (Fumaderm®)	59	< 45: 26 (44,1) 45 bis 64: 28 (47,5) ≥ 65: 5 (8,5)	71,2 / 28,8	93,0 ± 20,6	96,6 / 3,4	< 15: 29 (49,2) ≥ 15: 30 (50,8)	n.d.	18,9 ± 5,1	< 20: 42 (71,2) ≥ 20: 17 (28,8)
N: Anzahl Patienten; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; n.d: nicht im jeweiligen Nutzendossier dargestellt									
^a Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Auswertungen für die 200mg-Dosierung Tildrakizumab liegen ebenfalls vor [5], werden aber im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.									

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

P010

Studiendesign

Bei der P010-Studie handelte es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Parallel-Design Studie zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie in Frage kommen. Das Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Tildrakizumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Die Studie enthielt zwei verschiedene Dosierungen von Tildrakizumab und einen Placebo-Arm. Die Gesamtdauer der Basis-Studie betrug 64 Wochen mit einer möglichen anschließenden Langzeit-Extensionstudie von bis zu weiteren 4 Jahren.

Insgesamt 977 Patienten, verteilt auf 111 Studienzentren weltweit, wurden für die Studie ausgesucht. Von diesen wurden 772 Patienten randomisiert und auf die drei Studienarme verteilt. Die Randomisierung der eingeschlossenen Patienten erfolgte dabei in einem Verhältnis von 2:2:1 (Tildrakizumab 100 mg : Tildrakizumab 200 mg : Placebo) (Tabelle 4-49).

Studienpopulation

An der Studie nahmen männliche und weibliche Patienten ab 18 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis teil, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie in Frage kamen. Die Erkrankung musste seit mindestens sechs Monaten diagnostiziert und durch das gleichzeitige Vorliegen der folgenden Charakteristika gekennzeichnet sein:

- PASI-Score ≥ 12
- BSA $\geq 10\%$
- PGA ≥ 3 (mindestens eine moderate Erkrankung)

Von den 617 Patienten, die auf die beiden Tildrakizumab-Arme randomisiert wurden, hatten bereits 34,4 % eine Vorbehandlung mit einer konventionellen systemischen Therapie und / oder einer Phototherapie und gehören somit zu den Patienten des Teilanwendungsgebietes B. Die restlichen 65,6 % aus den beiden Tildrakizumab-Armen wurden für den indirekten Vergleich für das Teilanwendungsgebiet A berücksichtigt.

Patientenrelevante Endpunkte

Es wurden Daten zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten erhoben und für den indirekten Vergleich herangezogen:

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität (PASI 75 / PASI 90 / PASI 100)
- Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)
- Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten)

Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte erhoben, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden konnten (siehe Tabelle 4-53).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Auf Grund des hohen Anteils an kaukasischen Patienten (insgesamt 68,3 %) und der Dosierung gemäß der entsprechenden Fachinformationen, sind die Ergebnisse der P010-Studie grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Auch wurde die Studie nur in Ländern mit einem zum deutschen Versorgungskontext vergleichbar hohem Versorgungsstandard durchgeführt.

P011

Eine detaillierte Beschreibung der P011-Studie befindet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

PRIME

Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, open-label Studie im Parallelgruppendesign mit verblindeter Endpunkterhebung für PASI und NAPS. Das Ziel der Studie war es, die Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zum Fumarsäureester Fumaderm[®] auf Basis des primären Endpunkts PASI 75 Response zu Woche 24 zu zeigen.

Die Studie bestand aus zwei Phasen: der Screening-Phase und der Behandlungsphase. In der Screening-Phase (1 bis 4 Wochen) wurde die Eignung des Patienten für die Studie bestätigt. Danach wurden geeignete Patienten im Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme Secukinumab oder Fumaderm[®] randomisiert und in die 24-wöchige Behandlungsphase eingeschlossen.

Im Fumaderm[®]-Arm wurde Fumaderm[®] initial/Fumaderm[®] entsprechend der Vorgaben der Fachinformation patientenindividuell verabreicht (siehe Tabelle 4-50 und [50]).

Studienpopulation

In die Studie wurden erwachsene Frauen und Männer mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind, eingeschlossen (Tabelle 4-94). Patienten, die dagegen bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt wurden oder die bekannte Kontraindikationen gegen systemische Therapien aufweisen, wurden ausgeschlossen.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung musste eine mittelschwere bis schwere Erkrankung vorliegen, die durch das gleichzeitige Vorliegen der folgenden Kriterien gekennzeichnet war:

- PASI-Score > 10
- BSA \geq 10 %
- DLQI > 10

Zudem musste ein inadäquates Ansprechen, eine Intoleranz oder eine Kontraindikation gegen topische Therapien vorliegen.

Patientenrelevante Endpunkte

Es wurden Daten zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten erhoben und für den indirekten Vergleich herangezogen:

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität (PASI 75 / PASI 90 / PASI 100)
- Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)
- Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten)

Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte erhoben, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden konnten (siehe Tabelle 4-53).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie PRIME wurde für die frühe Nutzenbewertung in Deutschland konzipiert, um direkt vergleichende Evidenz für das vom G-BA definierte Teilanwendungsgebiet A zu generieren. Dieses umfasst alle erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber mit einer solchen noch nicht behandelt wurden.

Die Studie wurde ausschließlich in deutschen Zentren durchgeführt und bildet daher den deutschen Versorgungskontext und die Versorgungsrealität gänzlich ab. Die Behandlung der Plaque-Psoriasis sowie deren Begleiterkrankungen entspricht den Empfehlungen der deutschen Leitlinie [51]. Die Dosierung von Fumaderm[®] stimmt mit der Fachinformation überein [50].

Folglich sind die Ergebnisse der PRIME-Studie vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

RHBZ

Studiendesign

Die Studie RHBZ ist eine nationale, multizentrische, randomisierte, 3-armige, aktiv-kontrollierte, offene Phase IIIb-Studie mit teilweiser verblindeter Erhebung klinischer Endpunkte (PASI, BSA und NAPPA-CLIN) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab im Vergleich zu Fumaderm[®] und Methotrexat bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Im Fumaderm[®]-Arm wurde Fumaderm[®] initial/Fumaderm[®] entsprechend der Vorgaben der Fachinformation patientenindividuell verabreicht (siehe Tabelle 4-50 und [50]).

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden männliche und weibliche erwachsene Patienten mit einer seit mindestens sechs Monaten bestehenden mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis.

In der Studie wurde eine mittelschwere bis schwere Psoriasis über die folgenden Einschlusskriterien definiert:

- PASI-Scores > 10 und DLQI-Scores > 10 zum Screening und zur Baseline oder
- BSA > 10 % und DLQI-Scores > 10 zum Screening und zur Baseline

Patientenrelevante Endpunkte

Es wurden Daten zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten erhoben und für den indirekten Vergleich herangezogen:

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität (PASI 75 / PASI 90 / PASI 100)
- Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)
- Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten)

Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte erhoben, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden konnten (siehe Tabelle 4-53).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie RHBZ wurde für die frühe Nutzenbewertung konzipiert, um direkt vergleichende Evidenz für das vom G-BA definierte Teilanwendungsgebiet A zu generieren. Dieses umfasst alle erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber mit einer solchen noch nicht behandelt wurden.

Die Studie wurde ausschließlich in deutschen Zentren durchgeführt und bildet daher den deutschen Versorgungskontext und die Versorgungsrealität gänzlich ab. Die Behandlung der Psoriasis sowie der Begleiterkrankungen entspricht den Empfehlungen der deutschen Leitlinie [51]. Die Dosierung von Fumaderm[®] stimmt mit der Fachinformation überein [50].

Folglich sind die Ergebnisse der RHBZ-Studie vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

POLARIS

Studiendesign

Bei der Studie POLARIS handelt es sich um eine nationale, multizentrische, Open-Label (verblindete Endpunkterhebung für PASI und SF-36), randomisierte und aktivkontrollierte Phase IIIb-Studie, zur Untersuchung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Guselkumab im Vergleich zu Fumaderm[®] zu Woche 24.

Im Fumaderm[®]-Arm wurde Fumaderm[®] initial/Fumaderm[®] entsprechend der Vorgaben der Fachinformation patientenindividuell oral verabreicht (siehe Tabelle 4-50 und [50]).

Studienpopulation

Die untersuchte Studienpopulation umfasste männliche und weibliche erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber mit einer solchen noch nicht behandelt wurden. Die Erkrankung musste durch folgende gleichzeitig vorliegende Kriterien gekennzeichnet sein:

- PASI > 10 und DLQI > 10 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline oder
- BSA > 10% und DLQI > 10 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline

Patientenrelevante Endpunkte

Es wurden Daten zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten erhoben und für den indirekten Vergleich herangezogen:

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität (PASI 75 / PASI 90 / PASI 100)
- Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)
- Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten)

Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte erhoben, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden konnten (siehe Tabelle 4-53).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie POLARIS wurde für die frühe Nutzenbewertung konzipiert, um direkt vergleichende Evidenz für das vom G-BA definierte Teilanwendungsgebiet A zu generieren. Dieses umfasst alle erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber mit einer solchen noch nicht behandelt wurden.

Die Studie wurde ausschließlich in deutschen Zentren durchgeführt und bildet daher den deutschen Versorgungskontext und die Versorgungsrealität gänzlich ab. Die Behandlung der Psoriasis sowie der Begleiterkrankungen entspricht den Empfehlungen der deutschen Leitlinie [51]. Die Dosierung von Fumaderm[®] stimmt mit der Fachinformation überein [50].

Folglich sind die Ergebnisse der POLARIS-Studie vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Vergleichbarkeit der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien

Da keine geeigneten Studien mit einem möglichen Brückenkomparator identifiziert werden konnten, wurde für das Teilanwendungsgebiet A ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Für diesen konnten insgesamt drei Studien mit passenden Vergleichsarmen (Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®]) identifiziert werden. Dabei handelt es sich um die Studien PRIME, RHBZ und POLARIS.

Im folgenden Abschnitt soll die Vergleichbarkeit aller für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien bezüglich des Studiendesigns, der Patientenpopulation und patientenrelevanter Endpunkte beschrieben werden.

Studiendesign

Bei den Studien P010 und P011 handelt es sich um multizentrische, doppelt verblindete randomisierte klinische Studien mit Studienzentren weltweit. Neben der Erhebung des primären Endpunktes zu Woche 12 wurden auch sekundäre Endpunkte zu Woche 28 erhoben. Diese wurden für den indirekten Vergleich herangezogen. In beiden Studien wurden jeweils zwei verschiedene Dosierungen von Tildrakizumab verwendet (100 mg und 200 mg²⁶). Die Behandlung erfolgte gemäß der Fachinformation in den Wochen 0, 4, 16 und 28 innerhalb der Basisstudie [1].

Die Studien PRIME, RHBZ und POLARIS wurden alle drei eigens für die frühe Nutzenbewertung in Deutschland für das Teilanwendungsgebiet A der Indikation Plaque-Psoriasis aufgesetzt. Bei allen drei Studien handelt es sich um multizentrische, offene (teilweise

²⁶ Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Auswertungen für die 200mg-Dosierung Tildrakizumab liegen ebenfalls vor [5], werden aber im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

verblindete Endpunkterhebung) randomisierte klinische Studien, die nur in Deutschland durchgeführt wurden. Aus den dazugehörigen Nutzendossiers wurden die patientenrelevanten Endpunkte zu Woche 24 für den indirekten Vergleich herangezogen. Die Behandlungen mit Fumaderm® erfolgten in allen drei Studien gemäß dem in der Fachinformation beschriebenen Dosierungsschema.

Die Auswertung der Endpunkte innerhalb der Studien fand zu vergleichbaren Zeitpunkten statt. Alle für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien wurden innerhalb eines Zeitraumes von 6 Jahren durchgeführt, sodass von vergleichbaren Versorgungs- und Therapiestandards ausgegangen werden kann.

Hinsichtlich der Studiendesigns sind die herangezogenen Studien deshalb hinreichend vergleichbar.

Studienpopulation (siehe Tabelle 4-49 und Anhang 4-E)

Eignung als Zielpopulation für das Teilanwendungsgebiet A

In den Studien P010 und P011 wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, eingeschlossen. Die Studien enthielten dabei sowohl Patienten, die bislang noch nicht mit einer systemischen Therapie behandelt wurden (Patienten für das Teilanwendungsgebiet A laut G-BA-Definition), als auch Patienten, die bereits auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Patienten für das Teilanwendungsgebiet B laut G-BA-Definition). Für den indirekten Vergleich für das Teilanwendungsgebiet A wurde eine separate Auswertung nur für die Patienten, die bislang nicht mit einer systemischen Therapie behandelt wurden, durchgeführt.

Die Studien PRIME, RHBZ und POLARIS wurden speziell für die frühe Nutzenbewertung in Deutschland zur Beantwortung der Fragestellung für das Teilanwendungsgebiet A konzipiert. In allen drei Studien wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber mit einer solchen noch nicht behandelt wurden, eingeschlossen.

Demographische Charakteristika zu Baseline (siehe Tabelle 4-51)

Die Patientenpopulationen aller für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind hinsichtlich ihrer demographischen Baseline-Charakteristika vergleichbar. Der überwiegende Anteil der Patienten in allen Studien war kaukasisch (mindestens 70%). Etwa 70 % aller Patienten war männlich, das Durchschnittsalter in allen Studien betrug um die 45 Jahre und das Durchschnittsgewicht lag bei etwa 90 kg.

Krankheitsstadium

Die zu untersuchende Zielpopulation aller für den indirekten Vergleich verwendeten Studien umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine

systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber mit einer solchen noch nicht behandelt wurden. Der europäische Konsensus zur Definition einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis erfordert einen PASI oder BSA > 10 und einen DLQI > 10 [15]. Die Definition der Einschlusskriterien bezüglich des Schweregrades der Erkrankung (mittelschwer bis schwer) erfolgte in den Studien teilweise leicht unterschiedlich:

- P010/P011: PASI \geq 12 und BSA \geq 10 % und PGA \geq 3
- PRIME: PASI > 10 und BSA \geq 10 % und DLQI > 10
- RHBZ: PASI > 10 und DLQI > 10 oder BSA > 10 % und DLQI > 10
- POLARIS: PASI > 10 und DLQI > 10 oder BSA > 10 % und DLQI > 10

So sind in den Studien P010 und P011 Patienten mit einem PASI von 11 nicht mehr eingeschlossen, wo hingegen diese in den anderen Studien noch erlaubt sind. Die Einschlusskriterien bezüglich der Krankheitsschwere sind in allen Studien trotzdem hinreichend vergleichbar. Dies spiegelt sich auch in den durchschnittlichen Baseline-Charakteristika in allen Studien wider. In jeder der fünf Studien lag der Mittelwert zu Baseline für den PASI bei etwa 20 und für den DLQI bei etwa 15. Auch die mittlere Zeit seit der ersten Diagnose lag bei allen Patienten bei durchschnittlich 15 Jahren. Lediglich bei der Komorbidität Psoriasis-Arthritis zeigen sich deutliche Unterschiede. In der Studie P010 wiesen etwa 80 % der Patienten eine gleichzeitige Psoriasis-Arthritis als Komorbidität auf. Bei den Studien P011 und PRIME lag dieser Wert nur bei ca. 10 %. Für die Studien RHBZ und POLARIS lagen dagegen keine Werte bezüglich des Vorhandenseins einer Psoriasis-Arthritis vor. Um einen eventuellen Einfluss dieser Komorbidität auf die Ergebnisse des indirekten Vergleiches auszuschließen, wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Studie P010 durchgeführt. Diese führte zu vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich der in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellten Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Vertraglichkeit wie die Hauptanalyse mit allen Studien [24]. Daher kann ein Einfluss der Komorbidität Psoriasis-Arthritis auf den Behandlungseffekt ausgeschlossen werden.

In allen für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis behandelt. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen mindestens einen PASI von 10, einen DLQI von 10 und/oder einen BSA von 10 % auf.

Hinsichtlich des Krankheitsstadiums sind die Patientenpopulationen der herangezogenen Studien somit vergleichbar.

Vorthérapien

Bei den Patientenpopulationen aller für den indirekten Vergleich verwendeten Studien handelt es sich um erwachsene Patienten, mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber mit einer solchen noch nicht behandelt wurden. Somit durften die Patienten nicht mit einer systemischen Psoriasis-Therapie vor dem Einschluss in die jeweilige Studie behandelt worden sein. Zu diesen systemischen Therapien

gehörten unter anderem Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat und die Phototherapie. Da die Studien PRIME, RHBZ und POLARIS eigens für die Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A konzipiert wurden, enthielten diese Studien hauptsächlich Patienten, die für eine systemische Psoriasis-Therapie naiv waren. Die Studien P010 und P011 enthielten dagegen sowohl für eine systemische Therapie naive Patienten als auch erfahrene Patienten. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die gesamte Studienpopulation jedoch aufgeteilt, gemäß den entsprechenden Definitionen des G-BA für die beiden Teilanwendungsgebiete (siehe Abschnitt 4.2.1). Für den indirekten Vergleich wurde die Patientenpopulation, die bislang noch nicht mit einer systemischen Therapie behandelt wurde, herangezogen.

Hinsichtlich der Vortherapien sind die Patientenpopulationen der herangezogenen Studien somit vergleichbar.

Patientenrelevante Endpunkte

In den verschiedenen Studien wurde eine Vielzahl patientenrelevanter Endpunkte erhoben. Eine Aufzählung der jeweiligen Endpunkte befindet sich in Tabelle 4-53. Für den indirekten Vergleich konnten die Ergebnisse zu den Endpunkten PASI (in den Ausprägungen PASI 75 , PASI 90 und PASI 100), DLQI 0/1 und Auftreten (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, dargestellt werden. In allen herangezogenen Studien wurden die im indirekten Vergleich dargestellten Endpunkte gleich operationalisiert. Eine detaillierte Beschreibung dieser befindet sich in den jeweiligen Abschnitten in 4.3.2.1.3. Es handelt sich hierbei um Standard-Endpunkte, die regelmäßig in klinischen Studien im Bereich Plaque-Psoriasis erhoben werden.

Die erhobenen Endpunkte in den verwendeten Studien sind somit sehr gut vergleichbar.

Gesamtfazit zur Vergleichbarkeit

Alle für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, sowohl die Studien mit Tildrakizumab (P010 und P011) als auch die Studien mit Fumaderm® (PRIME, RHBZ, POLARIS), sind hinsichtlich des Studiendesigns, der Patientenpopulation sowie der patientenrelevanten Endpunkte hinreichend gut vergleichbar und damit geeignet für eine zusammenfassende Darstellung innerhalb eines indirekten Vergleichs.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ^a	Verdeckung der Gruppenzuteilung ^a	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene ^b
			Patient	Behandelnde Personen			
P010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P011	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME ^b	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RHBZ ^b	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
POLARIS ^b	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

^aDie Beurteilung des Verzerrungspotenzials beruht auf der Betrachtung der Gesamtstudie als solche. Da für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich lediglich einzelne Arme aus den Studien für den Vergleich herangezogen werden, ist eine Beurteilung der Randomisierungssequenz und der verdeckten Gruppenzuteilung nicht mehr sinnvoll. Auf Grund der fehlenden Adjustierung liegt für den hier verwendeten indirekten Vergleich prinzipiell ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

^bDie hier dargestellte Einschätzung des Verzerrungspotenzials entspricht der des jeweiligen Herstellers aus den dazugehörigen Nutzendossiers [8-10].

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien P010 und P011 wird als niedrig eingeschätzt, da in allen zwei Studien eine adäquate Randomisierungssequenz erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, sowohl Patienten als auch behandelnde Personen verblindet waren und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorlag.

Auf Grund des Titrationsschemas der Fumaderm[®]-Behandlung wurde für die Studien PRIME, POLARIS und RHBZ ein offenes Design ohne Verblindung der Patienten und behandelnden Personen gewählt. Dies führt in Kombination mit einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer verdeckten Gruppenzuteilung, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und einer verblindeten Endpunkterhebung in der Gesamtschau jedoch trotzdem zu einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Verzerrungspotenzial des indirekten Vergleiches

Da es sich beim dargestellten indirekten Vergleich einzelner Studienarme aus randomisierten klinischen Studien um einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich handelt, muss insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Aus diesem Grund werden für die Herleitung des Zusatznutzens nur Ergebnisse mit einem dramatischen Effekt gemäß der Methodik des IQWiG herangezogen [4]. Dadurch wird gewährleistet, dass das beobachtete relative Risiko der patientenrelevanten Endpunkten nicht allein durch Störgrößeneinflüsse, die durch ein hohes Verzerrungspotenzial gegeben sind, erklärbar ist.

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.

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1 (Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien) beschrieben, werden im Folgenden die Ergebnisse des indirekten Vergleiches der gepoolten Daten der Tildrakizumab-Dosierung 100 mg aus den beiden identifizierten Studien des pharmazeutischen Unternehmers P010 und P011 und den Studien aus den Nutzenbewertungen zu Secukinumab (PRIME), Ixekizumab (RHBZ) und Guselkumab (POLARIS) dargestellt. Im Folgenden sind aus Gründen der Lesbarkeit mit „Tildrakizumab“ immer die Ergebnisse der Standard-Dosierung von 100 mg gemeint.

Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität							Gesundheitsbezogene Lebensqualität				Sicherheit und Verträglichkeit		
		Gesamt-mortalität ^a	Juckreiz NRS	NAPSI	NAPPA	PASI	PGA oder mIGA	Hautschmerz VAS	BSA	DLQI	SF-36	EQ-5D	NAPPA-QoL	UE	SUE
P010	•	-	-	-	•	PGA	-	-	•	•	•	-	•	•	•
P011	•	-	-	-	•	PGA	-	-	•	-	-	-	•	•	•
PRIME	•	-	•	-	•	-	-	-	•	•	-	-	•	•	•
RHBZ	•	•	-	•	•	-	•	•	•	•	•	•	•	•	•
POLARIS	•	-	-	-	•	-	-	-	•	•	-	-	•	•	•

NRS: numeric rating scale; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NAPPA: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician Global Assessment; mIGA: modified Investigator Global Assessment; VAS: visual analog scale; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; QoL: Quality of Life; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse;
 •: Ergebnisse zu diesem Endpunkt liegen vor; -: Ergebnisse zu diesem Endpunkt liegen nicht vor
^aErgebnisse zur Mortalität lagen in allen Studien vor. Die Auswertung erfolgt zusammen mit der Darstellung der unerwünschten Ereignisse in Abschnitt 4.3.2.1.3.3.

Die Tabelle 4-53 zeigt, dass für die Endpunkte Mortalität, PASI, DLQI und die verschiedenen unerwünschten Ereignisse aus allen Studien die Ergebnisse vorliegen.

In der folgenden Tabelle befindet sich eine Auflistung der durchgeführten Haupt- und Sensitivitätsanalysen für die oben beschriebenen Endpunkte und der dafür herangezogenen Studien.

Tabelle 4-54: Übersicht der für den indirekten Vergleich durchgeführten Analysen

		Tildrakizumab		Fumaderm®			Hauptanalyse (HA)/ Sensitivitätsanalyse (SA) des indirekten Vergleiches
Studie		P010	P011	PRIME	RHBZ	POLARIS	
Endpunkt							
PASI	Mittelwerts- änderung	OC	OC	-	-		
		LOCF	LOCF	-	-		
		-	MI	-	-		
		-	-	mBOCF	-		
	Responder- Analyse (PASI 75/ PASI 90/ PASI 100)	OC	OC	-	OC		SA
		LOCF	LOCF	-	-		
		NRI	NRI	NRI	NRI		HA
		MI	MI	-	MI		SA
		-	-	mBOCF	-		
	DLQI	Mittelwerts- änderung	OC	OC	-	-	
LOCF			LOCF	-	-		
-			MI	-	-		
-			-	mBOCF	-		
Responder- Analyse (DLQI 0/1)		OC	OC	-	OC		SA
		LOCF	LOCF	-	-		
		NRI	NRI	NRI	NRI		HA
		MI	MI	-	MI		SA
		-	-	mBOCF	-		

		Tildrakizumab		Fumaderm®			Hauptanalyse (HA)/ Sensitivitätsanalyse (SA) des indirekten Vergleiches
Studie		P010	P011	PRIME	RHBZ	POLARIS	
Sicherheit	UE (Gesamtrate)	OC		OC	OC	OC	HA
	SUE (Gesamtrate)	OC		OC	OC	OC	HA
	UE, die zum Studienabbruch führte (Gesamtrate)	OC		OC	OC	OC	HA
	Gesamt-mortalität	OC		OC	OC	OC	HA

OC: *observed cases*; LOCF: *last observation carried forward*; MI: *multiple imputation*; NRI: *Non-responder Imputation*; mBOCF: *modified baseline observation carried forward*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; HA: Hauptanalyse; SA: Sensitivitätsanalyse; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE (Studienabbruch): unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Die Tabelle 4-54 zeigt, dass nur für die Responder-Analysen PASI 75, PASI 90, PASI 100 und DLQI 0/1 Ergebnisse aus allen Studien, basierend auf einer einheitlichen Ersetzungsstrategie (NRI), vorliegen. Daher wird diese Ersetzungsstrategie im Folgenden für alle Wirksamkeitsendpunkte als Hauptanalyse dargestellt. Ergänzend dazu erfolgt ebenfalls eine Darstellung der *as-observed*-Analyse und der Ersetzungsstrategie mittels multipler Imputation (MI). Diese sind jedoch nur in den Studien P010, P011, PRIME und POLARIS vorhanden.

Für die Mittelwertsänderungen des PASI-Score und des DLQI-Score liegen einheitliche Ersetzungsstrategien nur für die Studien P010, P011 und PRIME vor. Daher wird auf eine Darstellung dieser im vorliegenden Dossier verzichtet.

Die Gesamtraten an unerwünschten bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, liegen in allen Studien als *as-observed*-Analyse vor und werden daher auch als solche für den indirekten Vergleich dargestellt.

4.3.2.1.3.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - PASI

Nicht-adjustierter indirekter Vergleich				
Anzahl Studien	Studie	Art der Analyse	Intervention Tildrakizumab	zVT Fumarsäureester (Fumaderm®)
2	P010 P011	Gepoolte Analyse	•	
3	PRIME RHBZ POLARIS	Gepoolte Analyse		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die Netzwerkstruktur der Endpunkte und des indirekten Vergleichs sind in Abbildung 4-5 und Tabelle 4-53 dargestellt.

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

Beim PASI handelt es sich um ein international anerkanntes Standardmessinstrument zur Erhebung der Schwere der Ausprägung der psoriatischen Läsionen.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von PASI

Studie	Operationalisierung
P010 P011	Um den Schweregrad der Psoriasis mit Hilfe des PASI zu ermitteln, werden die Schwere der Rötung (E, Erythem), der Dicke (I, Induration) und der Schuppung (D, Desquamation) jeweils für die Körperregionen Kopf (K), Rumpf (R), Arme (A) und Beine (B) vom Prüfarzt mit Hilfe eines Scores bewertet: <ul style="list-style-type: none"> • 0 = keine Symptomatik • 1 = leichte Symptomatik • 2 = mittelschwere Symptomatik

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • 3 = auffällige Symptomatik • 4 = sehr auffällige Symptomatik <p>Zusätzlich wird der Anteil der betroffenen Körperoberfläche (A) durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Dazu wird der Anteil der betroffenen Körperoberfläche in einen Score (Wert null bis sechs) übersetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 = < 10 % • 2 = 10 – 29 % • 3 = 30 – 49 % • 4 = 50 – 69 % • 5 = 70 – 89 % • 6 = 90 – 100 % <p>Der PASI-Score wird auf Basis folgender Formel berechnet: $\text{PASI} = 0,1(\text{EK} + \text{IK} + \text{DK})\text{AK} + 0,2(\text{ER} + \text{IR} + \text{DR})\text{AR} + 0,3(\text{EA} + \text{IA} + \text{DA})\text{AA} + 0,4(\text{EB} + \text{IB} + \text{DB})\text{AB}$ Somit wird die Schwere der gesamten Symptomatik pro Körperregion summiert und mit dem Anteil der betroffenen Körperoberfläche multipliziert. Weiterhin wird der Anteil der Körperabschnitte Kopf (10 %), Rumpf (20 %), Arme (30 %) und Beine (40 %) an der Gesamtkörperoberfläche berücksichtigt. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe über alle Körperregionen.</p> <p>Der PASI-Score kann Werte von 0 (keine Psoriasis-Symptomatik) bis maximal 72 erreichen. Eine Verringerung des PASI-Scores entspricht somit einer Verbesserung der Erkrankung.</p> <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 100-Responder: Verbesserung PASI um 100 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 90-Responder: Verbesserung PASI um mindestens 90 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 75-Responder: Verbesserung PASI um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert <p>Die Analyse basiert auf der modFAS (modified <i>Full Analysis Set</i>)-Population zum Zeitpunkt 28 Wochen nach Start der Therapie.</p> <p>Die modFAS-Population besteht aus allen randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab 100 mg oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.</p>
PRIME	<p>Die Operationalisierung erfolgte analog zu den Studien P010 und P011 (siehe oben).</p> <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 100-Responder: Verbesserung PASI um 100 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 90-Responder: Verbesserung PASI um mindestens 90 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 75-Responder: Verbesserung PASI um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert

Studie	Operationalisierung
	Die Analyse basiert auf der FAS-Population (<i>Full Analysis Set</i>) zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Start der Therapie.
RHBZ	<p>Die Operationalisierung erfolgte analog zu den Studien P010 und P011 (siehe oben).</p> <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 100-Responder: Verbesserung PASI um 100 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 90-Responder: Verbesserung PASI um mindestens 90 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 75-Responder: Verbesserung PASI um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert <p>Die Analyse basiert auf der ITT-Population (<i>intention-to-treat</i>) zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Start der Therapie.</p>
POLARIS	<p>Die Operationalisierung erfolgte analog zu den Studien P010 und P011 (siehe oben).</p> <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 100-Responder: Verbesserung PASI um 100 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 90-Responder: Verbesserung PASI um mindestens 90 % im Vergleich zum Ausgangswert • PASI 75-Responder: Verbesserung PASI um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert <p>Die Analyse basiert auf der ITT-Population (<i>intention-to-treat</i>) zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Start der Therapie.</p>

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene ^a	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt ^a
P010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RHBZ ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
POLARIS ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

^aDie Beurteilung des Verzerrungspotenzials beruht auf der Betrachtung des Endpunktes innerhalb der Gesamtstudie als solche. Da für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich lediglich einzelne Arme aus den Studien für den Vergleich herangezogen werden, ist eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte nicht mehr sinnvoll. Auf Grund der fehlenden Adjustierung liegt für den hier verwendeten indirekten Vergleich und alle dargestellten Endpunkte prinzipiell ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

^bDie hier dargestellte Einschätzung des Verzerrungspotenzials entspricht der des jeweiligen Herstellers aus den dazugehörigen Nutzendossiers [8-10].

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

P010 und P011

Für die Studien P010 und P011 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PASI insgesamt als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die in den Studien P010 und P011 verwendete modFAS-Population entspricht der ITT-Population, da beide Populationen die gleiche Anzahl an Patienten umfassen. Auch gab es ansonsten keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PASI als niedrig eingestuft.

PRIME, RHBZ und POLARIS

In den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PASI insgesamt als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig, der Endpunkt PASI wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber bewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden und auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte lagen nicht vor. Zudem waren die Kriterien für die in den PASI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome in den Studienprotokollen a priori definiert. Um dem relevanten Anteil an Studienabbrechern in den Fumaderm[®]-Armen Rechnung zu tragen, wurden verschiedene Ersetzungsstrategien durchgeführt (siehe *Tabelle 4-54*).

Verzerrungspotenzial des indirekten Vergleiches

Auf Grund der Tatsache, dass es sich beim dargestellten indirekten Vergleich um einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich handelt und da die Endpunkterhebung zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgte (24 Wochen in den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS vs. 28 Wochen in den Studien P010 und P011), muss insgesamt für den Endpunkt PASI von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt PASI werden im Folgenden zunächst die Anteile an Patienten, die einen PASI 75, PASI 90 oder PASI 100 nach 24 bzw. 28 Wochen erreicht haben, dargestellt (NRI). Anschließend erfolgt eine Darstellung des Anteils an Patienten, die einen PASI 75, PASI 90 oder PASI 100 nach 24 bzw. 28 Wochen erreicht haben sowohl für Patienten mit vorliegenden Werten zu Baseline und zu Woche 24 bzw. 28 (*as observed*) als auch unter Verwendung einer Ersetzungsstrategie mittels multipler Imputationen (MI).

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

Hauptanalyse mittels *non-responder imputation* (NRI)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für PASI aus RCT für indirekte Vergleiche (NRI)

Behandlungsgruppe										Vergleich		
Tildrakizumab 100 mg					Fumaderm®					OR ^a [95% KI] p-Wert	RR ^a [95% KI] p-Wert	RD ^a [95% KI] p-Wert
Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%	Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%			
Anteil Patienten mit einem PASI 75 nach 24/28 Wochen												
P010	NRI	211	166	78,7	PRIME	NRI	95	24	25,3			
P011	NRI	161	113	70,2	RHBZ ^b	NRI	43	11	25,6			
					POLARIS	NRI	59	16	27,1			
Gesamt		372	279	75,0	Gesamt		197	51	25,9	8,59 [5,78; 12,76] p < 0,0001	2,90 [2,27; 3,70] p < 0,0001	0,49 [0,42; 0,57] p < 0,0001
Anteil Patienten mit einem PASI 90 nach 24/28 Wochen												
P010	NRI	211	112	53,1	PRIME	NRI	95	17	17,9			
P011	NRI	161	85	52,8	RHBZ ^b	NRI	43	3	7			
					POLARIS	NRI	59	8	13,6			
Gesamt		372	197	53,0	Gesamt		197	28	14,2	6,79 [4,34; 10,64] p < 0,0001	3,73 [2,61; 5,32] p < 0,0001	0,39 [0,32; 0,46] p < 0,0001

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

Behandlungsgruppe										Vergleich		
Tildrakizumab 100 mg					Fumaderm®					OR ^a [95% KI] p-Wert	RR ^a [95% KI] p-Wert	RD ^a [95% KI] p-Wert
Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%	Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%			
Anteil Patienten mit einem PASI 100 nach 24/28 Wochen												
P010	NRI	211	53	25,1	PRIME	NRI	95	3	3,2			
P011	NRI	161	35	21,7	RHBZ ^b	NRI	43	1	2,3			
					POLARIS	NRI	59	2	3,4			
Gesamt		372	88	23,7	Gesamt		197	6	3,0	9,86 [4,23; 23,01] p < 0,0001	7,77 [3,46; 17,44] p < 0,0001	0,21 [0,16; 0,26] p < 0,0001
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; NRI: <i>Non-responder Imputation</i> ; PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ^a OR, RR, RD, 95%-KI und p-Wert wurden ohne Adjustierung berechnet. ^b Es wurden die Ergebnisse für die Patientenpopulation aus dem IQWiG-Addendum verwendet. Diese Population beinhaltet keine Patienten, die mit einer PUVA oder unklarer Phototherapie behandelt wurden. Der pharmazeutische Unternehmer stellte im Dossier zu Ixekizumab ursprünglich die gesamte Population der RHBZ-Studie dar. Diese beinhaltet etwa 20% an Patienten mit den oben erwähnten Vortherapien, die für die zu bewertende Fragestellung im Teilanwendungsgebiet A (gemäß der Definition des G-BA) ein Ausschlusskriterium darstellen.												

Die gepoolte Analyse mittels *non-responder imputation* (NRI) zeigt einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit PASI 75, PASI 90 und PASI 100 unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Fumaderm®. Die Effektschätzer zeigen somit eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Fumaderm®. Das in der deutschen S3-Leitlinie definierte Behandlungsziel (PASI 75) erreichen in der gepoolten Analyse unter Tildrakizumab

etwa 75 % der Patienten gegenüber 26 % der Patienten unter Fumaderm® [15]. Eine Remission (PASI 100) wird von etwa 24 % der Patienten unter Tildrakizumab und knapp 3 % unter Etanercept erreicht.

Laut IQWiG-Methodenpapier kann ein beobachtetes relatives Risiko (RR) von 5 bis 10 als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar angesehen werden [4, 52]. Diese Größenordnung dient dem Institut als Richtwert für einen sogenannten dramatischen Effekt und ist von weiteren Faktoren wie z.B. der Qualität der Studie und der Konsistenz der Ergebnisse innerhalb einer Endpunktkategorie abhängig.

Bei allen für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien handelt es sich um randomisierte klinische Studien hoher Evidenzstufe. Zudem zeigen die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes PASI eine konsistente Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm®, sowohl für alle Ausprägungen (PASI 75 / PASI 90 / PASI 100) als auch für alle Effektschätzer (OR / RR / RD).

Für den PASI 100 ergab der indirekte Vergleich ein relatives Risiko von 7,77 (95%-Konfidenzintervall: 3,46 bis 17,44). Dieser Effekt kann daher als dramatischer Effekt, in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier, angesehen werden. Da es sich beim PASI 100 um eine komplette Remission und somit um das härteste Response-Kriterium handelt, kann auf Grund des dramatischen Effektes, auch trotz fehlender Adjustierung des indirekten Vergleiches, von einer Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm® ausgegangen werden.

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

Sensitivitätsanalyse *as observed*

Tabelle 4-59: Ergebnisse für PASI aus RCT für indirekte Vergleiche (Sensitivitätsanalyse: *as observed*)

Behandlungsgruppe										Vergleich		
Tildrakizumab 100 mg					Fumaderm®					OR ^a [95% KI] p-Wert	RR ^a [95% KI] p-Wert	RD ^a [95% KI] p-Wert
Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%	Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%			
Anteil Patienten mit einem PASI 75 nach 24/28 Wochen												
P010	<i>as observed</i>	193	166	86,0	PRIME	<i>as observed</i>	48	24	50			
P011	<i>as observed</i>	149	113	75,8	RHBZ	<i>as observed</i>	n.d.	n.d.	n.d.			
					POLARIS	<i>as observed</i>	36	16	44,4			
Gesamt		342	279	81,6	Gesamt		84	40	47,6	4,87 [2,93; 8,10] p < 0,0001	1,71 [1,36; 2,16] p < 0,0001	0,34 [0,23; 0,45] p < 0,0001
Anteil Patienten mit einem PASI 90 nach 24/28 Wochen												
P010	<i>as observed</i>	193	112	58,0	PRIME	<i>as observed</i>	48	17	35,4			
P011	<i>as observed</i>	149	85	57,1	RHBZ	<i>as observed</i>	n.d.	n.d.	n.d.			
					POLARIS	<i>as observed</i>	36	8	22,2			
Gesamt		342	197	57,6	Gesamt		84	25	29,8	3,21 [1,92; 5,36] p < 0,0001	1,94 [1,38; 2,72] p = 0,0001	0,28 [0,17; 0,39] p < 0,0001

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

Behandlungsgruppe										Vergleich		
Tildrakizumab 100 mg					Fumaderm®					OR ^a [95% KI] p-Wert	RR ^a [95% KI] p-Wert	RD ^a [95% KI] p-Wert
Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%	Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%			
Anteil Patienten mit einem PASI 100 nach 24/28 Wochen												
P010	<i>as observed</i>	193	53	27,5	PRIME	<i>as observed</i>	48	3	6,3			
P011	<i>as observed</i>	149	35	23,5	RHBZ	<i>as observed</i>	n.d.	n.d.	n.d.			
					POLARIS	<i>as observed</i>	36	2	5,6			
Gesamt		342	88	25,7	Gesamt		84	5	6,0	5,47 [2,15; 13,95] p = 0,0004	4,32 [1,81; 10,31] p = 0,001	0,20 [0,13; 0,27] p < 0,0001
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ; n.d.: nicht im Dossier dargestellt ^a OR, RR, RD, 95%-KI und p-Wert wurden ohne Adjustierung berechnet.												

Die Ergebnisse der *as-observed*-Analyse stützen die Hauptanalyse. Auch die gepoolte Analyse der tatsächlich beobachteten Ereignisse zeigt einen signifikant höheren Anteil an PASI 75-, PASI 90-, PASI 100-Respondern unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Fumaderm®. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Fumaderm®.

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

Sensitivitätsanalyse mittels multipler Imputation (MI)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für PASI aus RCT für indirekte Vergleiche (Sensitivitätsanalyse: MI)

Behandlungsgruppe										Vergleich		
Tildrakizumab 100 mg					Fumaderm®					OR ^a [95% KI] p-Wert	RR ^a [95% KI] p-Wert	RD ^a [95% KI] p-Wert
Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%	Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%			
Anteil Patienten mit einem PASI 75 nach 24/28 Wochen												
P010	MI	211	178	84,4	PRIME	MI	95	45,38	47,8			
P011	MI	161	118	73,0	RHBZ	MI	n.d.	n.d.	n.d.			
					POLARIS	MI	59	27,30	46,3			
Gesamt		372	296	79,6	Gesamt		154	72,68	47,2	4,36 [2,91; 6,53] p < 0,0001	1,69 [1,42; 2,01] p < 0,0001	0,32 [0,23; 0,41] p < 0,0001
Anteil Patienten mit einem PASI 90 nach 24/28 Wochen												
P010	MI	211	120	56,9	PRIME	MI	95	29,04	30,6			
P011	MI	161	87	54,3	RHBZ	MI	n.d.	n.d.	n.d.			
					POLARIS	MI	59	13,10	22,2			
Gesamt		372	207	55,6	Gesamt		154	42,1	27,3	3,33 [2,21; 5,01] p < 0,0001	2,03 [1,55; 2,67] p < 0,0001	0,28 [0,20; 0,37] p < 0,0001

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

Behandlungsgruppe										Vergleich		
Tildrakizumab 100 mg					Fumaderm®					OR ^a [95% KI] p-Wert	RR ^a [95% KI] p-Wert	RD ^a [95% KI] p-Wert
Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%	Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%			
Anteil Patienten mit einem PASI 100 nach 24/28 Wochen												
P010	MI	211	58	27,5	PRIME	MI	95	6,08	6,4			
P011	MI	161	36	22,4	RHBZ	MI	n.d.	n.d.	n.d.			
					POLARIS	MI	59	2,9	4,9			
Gesamt		372	94	25,3	Gesamt		154	8,98	5,8	5,46 [2,68; 11,15] p < 0,0001	4,33 [2,24; 8,37] p < 0,0001	0,19 [0,14; 0,25] p < 0,0001
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; MI: <i>Multiple Imputation</i> ; PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ; n.d.: nicht im Dossier dargestellt ^a OR, RR, RD, 95%-KI und p-Wert wurden ohne Adjustierung berechnet.												

Die Ergebnisse der Analyse mittels multipler Imputation (MI) stützen die Hauptanalyse. Auch die gepoolte Analyse mittels multipler Imputation zeigt einen signifikant höheren Anteil an PASI 75-, PASI 90-, PASI 100-Respondern unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Fumaderm®. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber Fumaderm®.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt PASI

In allen Analysen zeigt sich konsistent die Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm®. Bezüglich des Anteils an Patienten, die eine komplette Remission (PASI 100) und somit das härteste Response-Kriterium erreichen, kann auf Grund des dramatischen Effektes, auch trotz fehlender Adjustierung des indirekten Vergleiches, von einer Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm® ausgegangen werden.

Daher ist gezeigt, dass die Therapie mit Tildrakizumab der Therapie mit Fumaderm® in Bezug auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gemessen anhand des PASI überlegen ist²⁷.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Prüfung auf Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche mittels gängiger Verfahren (I², Cochran's Q-Test) und eine metaanalytische Darstellung der Ergebnisse ist nicht möglich, da beim nicht-adjustierten indirekten Vergleich lediglich einzelne Studienarme herangezogen werden. Auch eine Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter

²⁷ Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Die Auswertungen des indirekten Vergleiches für die Patienten des Teilanwendungsgebiet A zeigten auch für die 200mg-Dosierung vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des PASI [5].

und indirekter Vergleiche konnte nicht durchgeführt werden, da für das Teilanwendungsgebiet A nur indirekt vergleichende Evidenz vorlag.

Die Ergebnisse zum Endpunkt PASI sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

4.3.2.1.3.2 Dermatology Life Quality Index (DLQI) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - DLQI

Nicht-adjustierter indirekter Vergleich				
Anzahl Studien	Studie	Art der Analyse	Intervention Tildrakizumab	zVT Fumarsäureester (Fumaderm®)
2	P010 P011	Gepoolte Analyse	•	
3	PRIME RHBZ POLARIS	Gepoolte Analyse		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die Netzwerkstruktur der Endpunkte und des indirekten Vergleichs sind in Abbildung 4-5 und Tabelle 4-53 dargestellt.

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

Beim DLQI handelt es sich um ein international anerkanntes Standardmessinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von DLQI

Studie	Operationalisierung
<p>P010 P011</p>	<p>Der DLQI ist ein Fragebogen mit 10 Fragen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Hauterkrankungen wie Psoriasis vulgaris. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt.</p> <p>Die 10 Fragen beziehen sich auf folgende sechs Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung.</p> <p>Jede Frage hat vier Antwortkategorien:</p> <p>0 = gar nicht (und falls „nicht relevant“ als Antwortmöglichkeit oder keine Antwort vergeben wurde)</p> <p>1 = etwas</p> <p>2 = stark</p> <p>3 = sehr stark</p> <p>Der DLQI-Score kann Werte von 0 bis 30 annehmen und ergibt sich aus der Summe der Antwortkategorien der zehn Fragen. Je höher der Score ist, desto größer ist die Beeinträchtigung in der krankheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Der Score kann wie folgt interpretiert werden:</p> <p>0-1 = keine Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>2-5 = geringe Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>6-10 = moderate Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>11-20 = bedeutende Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>21-30 = äußerst bedeutende Einschränkung der Lebensqualität</p> <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil DLQI 0/1 Responder zu Woche 28: Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 28. <p>Die Analyse basiert auf der modFAS (modified <i>Full Analysis Set</i>)-Population zum Zeitpunkt 28 Wochen nach Start der Therapie.</p> <p>Die modFAS-Population besteht aus allen randomisierten Patienten aus Teil 1 (bis Woche 12) und Teil 2 (bis Woche 28) der Studie, die mindestens eine Studienmedikation (nur Tildrakizumab 100 mg oder Etanercept) aus Teil 1 bekommen haben. Die modFAS beinhaltet auch Patienten, die in Teil 2 der Studie eingetreten sind, aber keine Studienmedikation aus Teil 2 erhalten haben.</p>
<p>PRIME</p>	<p>Die Operationalisierung erfolgte analog zu den Studien P010 und P011 (siehe oben).</p> <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil DLQI 0/1 Responder zu Woche 24: Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24. <p>Die Analyse basiert auf der FAS-Population (<i>Full Analysis Set</i>) zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Start der Therapie.</p>
<p>RHBZ</p>	<p>Die Operationalisierung erfolgte analog zu den Studien P010 und P011 (siehe oben).</p> <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil DLQI 0/1 Responder zu Woche 24: Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24. <p>Die Analyse basiert auf der ITT-Population (<i>intention-to-treat</i>) zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Start der Therapie.</p>
<p>POLARIS</p>	<p>Die Operationalisierung erfolgte analog zu den Studien P010 und P011 (siehe oben).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil DLQI 0/1-Responder zu Woche 24: Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24. <p>Die Analyse basiert auf der ITT-Population (<i>intention-to-treat</i>) zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Start der Therapie.</p>

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene ^a	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt ^a
P010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
RHBZ ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
POLARIS ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig ^c
<p>^aDie Beurteilung des Verzerrungspotenzials beruht auf der Betrachtung des Endpunktes innerhalb der Gesamtstudie als solche. Da für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich lediglich einzelne Arme aus den Studien für den Vergleich herangezogen werden, ist eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte nicht mehr sinnvoll. Auf Grund der fehlenden Adjustierung liegt für den hier verwendeten indirekten Vergleich und alle dargestellten Endpunkte prinzipiell ein hohes Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>^bDie hier dargestellte Einschätzung des Verzerrungspotenzials entspricht der des jeweiligen Herstellers aus den dazugehörigen Nutzendossiers [8-10].</p> <p>^cDas IQWiG folgte dieser Einschätzung in seiner Nutzenbewertung zu Guselkumab nicht und stufte das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI ebenfalls als hoch ein [53].</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

P010 und P011

Für die Studien P010 und P011 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI insgesamt als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig, die

Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die in den Studien P010 und P011 verwendete modFAS-Population entspricht der ITT-Population, da beide Populationen die gleiche Anzahl an Patienten umfassen. Auch gab es ansonsten keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI als niedrig eingestuft.

PRIME, RHBZ und POLARIS

In den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI insgesamt als hoch eingestuft (für die Studie POLARIS wird auf die Bewertung des IQWiG zurückgegriffen). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig, der Endpunkt DLQI wurde nur in der Studie POLARIS durch einen verblindeten Endpunkterheber bewertet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung kann ausgeschlossen werden und auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte lagen nicht vor. Zudem waren die Kriterien für die in den DLQI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome in den Studienprotokollen a priori definiert. Um dem relevanten Anteil an Studienabbrechern in den Fumaderm[®]-Armen Rechnung zu tragen, wurden verschiedene Ersetzungsstrategien durchgeführt (siehe *Tabelle 4-54*).

Verzerrungspotenzial des indirekten Vergleiches

Auf Grund der Tatsache, dass es sich beim dargestellten indirekten Vergleich um einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich handelt und da die Endpunkterhebung zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgte (24 Wochen in den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS vs. 28 Wochen in den Studien P010 und P011), muss insgesamt für den Endpunkt DLQI von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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

Für die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zum Endpunkt DLQI wird zunächst die Responderanalyse (DLQI 0/1) unter Verwendung der NRI-Ersetzungsstrategie dargestellt. Anschließend erfolgt die Darstellung der Sensitivitätsanalysen für die beschriebene Responderanalyse. Diese beinhalten zum einen die Darstellung der tatsächlich beobachteten Ereignisse (*as observed*) und zum anderen eine Darstellung der Ergebnisse mittels multipler Imputation (MI).

Hauptanalyse mittels non-responder imputation (NRI)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für DLQI aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe										Vergleich		
Tildrakizumab 100 mg					Fumaderm®					OR ^a [95% KI] p-Wert	RR ^a [95% KI] p-Wert	RD ^a [95% KI] p-Wert
Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%	Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%			
Anteil Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 nach 24/28 Wochen												
P010	NRI	211	109	51,7	PRIME	NRI	95	19	20			
P011	NRI	161	80	49,7	RHBZ ^b	NRI	43	9	20,9			
					POLARIS	NRI	59	10	16,9			
Gesamt		372	189	50,8	Gesamt		197	38	19,3	4,32 [2,87; 6,50] p < 0,0001	2,63 [1,95; 3,57] p < 0,0001	0,32 [0,24; 0,39] p < 0,0001
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; NRI: <i>Non-responder Imputation</i> ; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ^a OR, RR, RD, 95%-KI und p-Wert wurden ohne Adjustierung berechnet. ^b Es wurden die Ergebnisse für die Patientenpopulation aus dem IQWiG-Addendum verwendet. Diese Population beinhaltet keine Patienten, die mit einer PUVA oder unklarer Phototherapie behandelt wurden. Der pharmazeutische Unternehmer stellte im Dossier zu Ixekizumab ursprünglich die gesamte Population der RHBZ-Studie dar. Diese beinhaltet etwa 20% an Patienten mit den oben erwähnten Vortherapien, die für die zu bewertende Fragestellung im Teilanwendungsgebiet A (gemäß der Definition des G-BA) ein Ausschlusskriterium darstellen.												

Die gepoolte Analyse mittels *non-responder imputation* (NRI) zeigt einen signifikant höheren Anteil an DLQI 0/1-Respondern unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Fumaderm®. Einen DLQI 0/1 erreichen unter Tildrakizumab etwa 51 % der Patienten gegenüber 19 % der Patienten unter Fumaderm®. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Fumaderm®.

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

Sensitivitätsanalyse *as observed*

Tabelle 4-65: Ergebnisse für DLQI aus RCT für indirekte Vergleiche (Sensitivitätsanalyse: *as observed*)

Behandlungsgruppe										Vergleich		
Tildrakizumab 100 mg					Fumaderm®					OR ^a [95% KI] p-Wert	RR ^a [95% KI] p-Wert	RD ^a [95% KI] p-Wert
Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%	Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%			
Anteil Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 nach 24/28 Wochen												
P010	<i>as observed</i>	196	109	55,6	PRIME	<i>as observed</i>	48	19	39,6			
P011	<i>as observed</i>	149	80	53,7	RHBZ	<i>as observed</i>	n.d.	n.d.	n.d.			
					POLARIS	<i>as observed</i>	35	10	28,6			
Gesamt		345	189	54,8	Gesamt		83	29	34,9	2,26 [1,37; 3,71] p=0,001	1,57 [1,15; 2,14] p=0,004	0,20 [0,08; 0,31] p= 0,0007
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; n.d.: nicht im Dossier dargestellt												
^a OR, RR, RD, 95%-KI und p-Wert wurden ohne Adjustierung berechnet.												

Die Ergebnisse der *as-observed*-Analyse stützen die Hauptanalyse. Auch die gepoolte Analyse der tatsächlich beobachteten Ereignisse zeigt einen signifikant höheren Anteil an Patienten, die einen DLQI 0/1 erreichen, unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Fumaderm®. Die

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

Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Fumaderm®.

Sensitivitätsanalyse mittels multipler Imputation (MI)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für DLQI aus RCT für indirekte Vergleiche (Sensitivitätsanalyse: MI)

Behandlungsgruppe										Vergleich		
Tildrakizumab 100 mg					Fumaderm®					OR ^a [95% KI] p-Wert	RR ^a [95% KI] p-Wert	RD ^a [95% KI] p-Wert
Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%	Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%			
Anteil Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 nach 24/28 Wochen												
P010	MI	211	115	54,5	PRIME	MI	95	33,34	35,1			
P011	MI	161	85	52,6	RHBZ	MI	n.d.	n.d.	n.d.			
					POLARIS	MI	59	16,7	28,2			
Gesamt		372	200	53,8	Gesamt		154	50,04	32,5	2,42 [1,63; 3,58] p < 0,0001	1,65 [1,29; 2,12] p < 0,0001	0,21 [0,12; 0,30] p < 0,0001
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; MI: <i>Multiple Imputation</i> ; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; n.d.: nicht im Dossier dargestellt												
^a OR, RR, RD, 95%-KI und p-Wert wurden ohne Adjustierung berechnet.												

Die Ergebnisse der Analyse mittels multipler Imputation (MI) stützen die Hauptanalyse. Auch die gepoolte Analyse mittels multipler Imputation zeigt einen signifikant höheren Anteil an Patienten, die einen DLQI 0/1 erreichen, unter Tildrakizumab als unter Behandlung mit Fumaderm®. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Fumaderm®.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt DLQI

In allen Analysen zeigt sich konsistent die Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm®. Die Hauptanalyse mittels NRI zeigt, dass unter Behandlung mit Tildrakizumab etwa 51 % der Patienten einen DLQI 0/1 und somit eine durch ihre Erkrankung nicht beeinträchtigte Lebensqualität erreichen. Unter Fumaderm® sind es dagegen nur etwa 19 %. Daher ist gezeigt, dass die Therapie mit Tildrakizumab der Therapie mit Fumaderm® in Bezug auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des DLQI überlegen ist²⁸.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Prüfung auf Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche mittels gängiger Verfahren (I^2 , Cochran's Q-Test) und eine metaanalytische Darstellung der Ergebnisse ist nicht möglich, da beim nicht-adjustierten indirekten Vergleich lediglich einzelne Studienarme herangezogen werden. Auch eine Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche konnte nicht durchgeführt werden, da für das Teilanwendungsgebiet A nur indirekt vergleichende Evidenz vorlag.

²⁸ Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Die Auswertungen des indirekten Vergleiches für die Patienten des Teilanwendungsgebiet A zeigten auch für die 200mg-Dosierung vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des DLQI [5].

Die Ergebnisse zum Endpunkt DLQI sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

4.3.2.1.3.3 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Unerwünschte Ereignisse

Nicht-adjustierter indirekter Vergleich				
Anzahl Studien	Studie	Art der Analyse	Intervention Tildrakizumab	zVT Fumarsäureester (Fumaderm®)
2	P010 P011	Gepoolte Analyse	•	
3	PRIME RHBZ POLARIS	Gepoolte Analyse		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die Netzwerkstruktur der Endpunkte und des indirekten Vergleichs sind in Abbildung 4-5 und Tabelle 4-53 dargestellt.

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
P010 P011	Nach Definition der <i>International Conference on Harmonization</i> (ICH) ist ein unerwünschtes Ereignis definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis an einem Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Studie, der mit einem pharmazeutischen Produkt behandelt wurde

Studie	Operationalisierung
	<p>und welches nicht zwangsläufig einen kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung haben muss.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA codiert und dokumentiert. Neben der Gesamtrate an UE wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE mit Todesfolge sowie UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führen, erhoben.</p> <p>Es wurde die Intensität der UE vom untersuchenden Arzt wie folgt eingestuft:</p> <p>Intensität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mild (Symptome werden bemerkt, jedoch keine merkliche Beeinträchtigung des Patienten) • moderat (Symptome führen zu einer leichten Beeinträchtigung des Patienten bei täglichen Aktivitäten (beispielsweise Arbeit)) • schwer (Symptome hindern den Patienten an der Durchführung täglicher Aktivitäten (beispielsweise Arbeit)) <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • UE, die zum Studienabbruch führten • UE mit Todesfolge <p>Die Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit basierten auf den Daten der ASaT-Population (<i>All Subjects as treated</i>).</p>
PRIME	<p>Die Operationalisierung erfolgte analog zu den Studien P010 und P011 (siehe oben).</p> <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • UE, die zum Studienabbruch führten • UE mit Todesfolge <p>Die Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit basierten auf den Daten der SAF-Population (diese entspricht den ASaT-Populationen der anderen Studien).</p>
RHBZ	<p>Die Operationalisierung erfolgte analog zu den Studien P010 und P011 (siehe oben).</p> <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • UE, die zum Studienabbruch führten • UE mit Todesfolge <p>Die Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit basierten auf den Daten der <i>Safety</i>-Population (<i>All Subjects as treated</i>).</p>
POLARIS	<p>Die Operationalisierung erfolgte analog zu den Studien P010 und P011 (siehe oben).</p> <p>Dargestellte Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • UE, die zum Studienabbruch führten • UE mit Todesfolge <p>Die Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit basierten auf den Daten der <i>as-treated</i>-Population.</p>

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

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene ^a	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt ^a
P010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME ^b	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
RHBZ ^b	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
POLARIS ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig ^c
^a Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials beruht auf der Betrachtung des Endpunktes innerhalb der Gesamtstudie als solche. Da für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich lediglich einzelne Arme aus den Studien für den Vergleich herangezogen werden, ist eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte nicht mehr sinnvoll. Auf Grund der fehlenden Adjustierung liegt für den hier verwendeten indirekten Vergleich und alle dargestellten Endpunkte prinzipiell ein hohes Verzerrungspotenzial vor. ^b Die hier dargestellte Einschätzung des Verzerrungspotenzials entspricht der des jeweiligen Herstellers aus den dazugehörigen Nutzendossiers [8-10]. ^c Das IQWiG folgte dieser Einschätzung in seiner Nutzenbewertung zu Guselkumab nicht und stufte das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ebenfalls als hoch ein [53].						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

P010 und P011

Für die Studien P010 und P011 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse insgesamt als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig, die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die in den Studien P010 und P011 verwendete ASaT-Population entspricht der ITT-Population, da beide Populationen die gleiche Anzahl an Patienten umfassen. Auch gab es ansonsten keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung beitragen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

PRIME, RHBZ und POLARIS

In den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse insgesamt als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig, der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde nur in der Studie POLARIS durch einen verblindeten Endpunkterheber bewertet. Das ITT-Prinzip wurde in den Studien RHBZ und POLARIS adäquat umgesetzt (die jeweils verwendeten Sicherheitspopulationen entsprechen der ITT-Population; bei der Studie PRIME entsprach die verwendete SAF-Population lediglich zu knapp 98 % der ITT-Population), eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann für alle Studien ausgeschlossen werden und auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte lagen nicht vor. Zudem waren die Kriterien für die in den unerwünschte Ereignisse eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome in den Studienprotokollen *a priori* definiert. Um dem relevanten Anteil an Studienabbruchern in den Fumaderm[®]-Armen Rechnung zu tragen, wurden verschiedene Ersetzungsstrategien durchgeführt (siehe *Tabelle 4-54*).

Verzerrungspotenzial des indirekten Vergleiches

Auf Grund der Tatsache, dass es sich beim dargestellten indirekten Vergleich um einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich handelt und da die Endpunkterhebung zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgte (24 Wochen in den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS vs. 28 Wochen in den Studien P010 und P011), muss insgesamt für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Die für die Erhebung von unerwünschten Ereignissen herangezogenen Sicherheitspopulation entsprechen in allen Studien dem *as-treataed*-Prinzip und somit gut vergleichbar.

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

Für die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse werden die Gesamtraten aufgetretener unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, dargestellt.

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

Analyse der ASaT-Population (as observed)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Behandlungsgruppe										Vergleich		
Tilrakizumab 100 mg					Fumaderm®					OR ^a [95% KI] p-Wert	RR ^a [95% KI] p-Wert	RD ^a [95% KI] p-Wert
Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%	Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse												
P010	-	211	137	64,9	PRIME	-	95	90	94,7			
P011	-	161	95	59,0	RHBZ ^b	-	41	37	90,2			
					POLARIS	-	58	57	98,3			
Gesamt		372	232	61,0	Gesamt		194	184	94,8	0,09 [0,05; 0,18] p < 0,0001	0,66 [0,60; 0,72] p < 0,0001	-0,32 [-0,38; -0,27] p < 0,0001

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

Behandlungsgruppe										Vergleich		
Tilrakizumab 100 mg					Fumaderm®					OR ^a [95% KI] p-Wert	RR ^a [95% KI] p-Wert	RD ^a [95% KI] p-Wert
Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%	Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten												
P010	-	211	1	0,5	PRIME	-	95	38	40,0			
P011	-	161	4	2,5	RHBZ ^b	-	41	16	39,0			
					POLARIS	-	58	16	27,6			
Gesamt		372	5	1,9	Gesamt		194	70	35,5	0,02 [0,010; 0,06] p < 0,0001	0,04 [0,015; 0,09] p < 0,0001	-0,35 [-0,42; -0,28] p < 0,0001
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse												
P010	-	211	6	2,8	PRIME	-	95	4	4,2			
P011	-	161	8	5,0	RHBZ ^c	-	52	2	3,8			
					POLARIS	-	58	2	3,4			
Gesamt		372	14	4,5	Gesamt		205	8	3,9	0,96 [0,40; 2,34] p=0,93	0,96 [0,41; 2,26] p=0,93	-0,001 [-0,03; 0,03] p=0,93

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

Behandlungsgruppe										Vergleich		
Tildrakizumab 100 mg					Fumaderm®					OR ^a [95% KI] p-Wert	RR ^a [95% KI] p-Wert	RD ^a [95% KI] p-Wert
Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%	Studie	Ersetzungs- strategie	N	n	%			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge												
P010	-	211	0	0,0	PRIME	-	95	0	0,0			
P011	-	161	1	0,6	RHBZ ^c	-	52	0	0,0			
					POLARIS	-	58	0	0,0			
Gesamt		372	1 ^d	0,003	Gesamt		205	0 ^d	0,0	1,66 [0,07; 40,9] p=0,76	1,66 [0,07; 40,4] p=0,76	0,003 [-0,01; 0,01] p=0,57
<p>N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz</p> <p>^a OR, RR, RD, 95%-KI und p-Wert wurden ohne Adjustierung berechnet.</p> <p>^b Es wurden die Ergebnisse für die Patientenpopulation aus dem IQWiG-Addendum verwendet. Diese Population beinhaltet keine Patienten, die mit einer PUVA oder unklarer Phototherapie behandelt wurden. Der pharmazeutische Unternehmer stellte im Dossier zu Ixekizumab ursprünglich die gesamte Population der RHBZ-Studie dar. Diese beinhaltet etwa 20% an Patienten mit den oben erwähnten Vortherapien, die für die zu bewertende Fragestellung im Teilanwendungsgebiet A (gemäß der Definition des G-BA) ein Ausschlusskriterium darstellen.</p> <p>^c Da zum Auftreten unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im IQWiG-Addendum keine verwertbaren Daten vorlagen, wurde auf die Ergebnisse der Safety-Population aus dem Nutzendossier des pharmazeutischen Unternehmers zurückgegriffen. Diese beinhaltet die gesamte Studienpopulation der RHBZ-Studie, einschließlich der 20% an Patienten, die eine PUVA oder unklare Phototherapie als Vortherapie erhielten.</p> <p>^d Für die Berechnung der Effektschätzer wurde der Korrekturwert von 0,5 in beiden Armen addiert.</p>												

Die gepoolte Analyse der unerwünschten Ereignisse zeigt eine signifikant höhere Rate an unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, unter Fumaderm[®]-Behandlung im Vergleich zur Behandlung mit Tildrakizumab. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab in Hinblick auf die Vermeidung unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, gegenüber Fumaderm[®]. Die Ergebnisse zum Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, zeigen dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen.

Laut IQWiG-Methodenpapier kann ein beobachtetes relatives Risiko (RR) von 5 bis 10 (oder im Falle des Auftretens unerwünschter Ereignisse von 0,2 bis 0,1) als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar angesehen werden [4, 52]. Diese Größenordnung dient dem Institut als Richtwert für einen sogenannten dramatischen Effekt und ist von weiteren Faktoren wie z.B. der Qualität der Studie und der Konsistenz der Ergebnisse innerhalb einer Endpunktkategorie abhängig.

Bei allen für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien handelt es sich um randomisierte klinische Studien hoher Evidenzstufe mit einem geringen Verzerrungspotenzial auf Studienebene (siehe Anhang 4-F). Zudem zeigen die Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, eine konsistente Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm[®] für alle Effektschätzer (OR / RR / RD).

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, ergab der indirekte Vergleich ein relatives Risiko von 0,04 (95%-Konfidenzintervall: 0,015 bis 0,09). Es handelt sich somit um ein mehr als 10-fach höheres relatives Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das einen Studienabbruch zur Folge hatte, für die Patienten unter Fumaderm[®]-Behandlung. Auf Grund dieses dramatischen Effektes kann, auch trotz fehlender Adjustierung des indirekten Vergleiches, von einer Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm[®] ausgegangen werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen die statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm[®] hinsichtlich der Vermeidung unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten. Für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen vor. Die Ursache für den Tod des Patienten im Tildrakizumab-Arm lag in einer alkoholbedingten Kardiomyopathie, die nicht mit der Behandlung im Zusammenhang stand [6].

Ein dramatischer Effekt nach IQWiG-Methodenpapier liegt für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, vor. Dieser bestätigt, auch trotz fehlender Adjustierung des indirekten Vergleiches, die Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm[®].

Insgesamt ist gezeigt, dass die Therapie mit Tildrakizumab der Therapie mit Fumaderm® in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit überlegen ist²⁹.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Prüfung auf Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche mittels gängiger Verfahren (I², Cochran's Q-Test) und eine metaanalytische Darstellung der Ergebnisse ist nicht möglich, da beim nicht-adjustierten indirekten Vergleich lediglich einzelne Studienarme herangezogen werden. Auch eine Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche konnte nicht durchgeführt werden, da für das Teilanwendungsgebiet A nur indirekt vergleichende Evidenz vorlag.

Die Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

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.

²⁹ Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar [1]. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Die Auswertungen des indirekten Vergleiches für die Patienten des Teilanwendungsgebiet A zeigten auch für die 200mg-Dosierung vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit [5].

4.3.2.1.3.4 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.

In Tabelle 4-71 ist eine Übersicht der möglichen Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich dargestellt. Diese zeigt welche Subgruppen in den jeweiligen Studien erhoben (P010 und P011) bzw. im dazugehörigen Nutzendossier dargestellt wurden (PRIME, RHBZ, POLARIS).

Tabelle 4-71: Übersicht der möglichen Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich

Studie	Tildrakizumab		Fumaderm®		
	P010	P011	PRIME	RHBZ	POLARIS
Subgruppe					
Geschlecht (m/w)	●	●	●	●	●
Alter (< 65/≥ 65)	●	●	●	●	-
Alter (< 45/≥ 45 bis < 65/≥ 65)	-	-	-	-	●
Schweregrad (PASI < 20/≥ 20)	●	●	-	●	●
Schweregrad (PASI ≤ 20 und BSA ≤ 20 /PASI > 20 und BSA > 20)	-	-	●	-	-
Zentren (Zentrum 1-33)	-	-	●	-	-
Zentren (Nordamerika/Europa)	●	●	-	-	-
Ethnie (Kaukasier/Andere)	-	-	-	●	-
Körpergewicht (≤ 90 kg/> 90 kg)	●	●	-	-	-
Vorherige Biologika-Therapie (ja/nein)	●	●	-	-	-
Versagen von mindestens 1 systemischen Therapie (Methotrexat, Ciclosporin, Phototherapie) (ja/nein)	-	●	-	-	-
PASI: Psoriasis Area and Severity Index; BSA: Body Surface Area					

Tabelle 4-71 zeigt, dass nur für die Subgruppen Alter und Geschlecht, in allen für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, dieselben Ausprägungen vorliegen (die Ausprägung

< 45/≥ 45 bis < 65/≥ 65 für das Alter aus der POLARIS-Studie würde sich durch Addition der ersten beiden Altersgruppen an die Ausprägung < 65/≥ 65 anpassen lassen).

Für die Vergleichsstudien mit den Fumaderm[®]-Armen (PRIME, RHBZ, POLARIS) aus den jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren liegen detaillierte Daten zu den Ausprägungen der jeweiligen Subgruppen jedoch nur dann vor, wenn für diese eine Effektmodifikation vorlag (Interaktions-p-Wert < 0,05). In der POLARIS-Studie lag für keine der in Frage kommenden Subgruppen eine Effektmodifikation vor. Für die PRIME-Studie lag nur für die Responderanalyse PASI 100 eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Daher ist eine Darstellung von Subgruppenanalysen auf Basis aller Studien für den indirekten Vergleich nicht möglich.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx > – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Teilanwendungsgebiet A

Nicht-adjustierter indirekter Vergleich

Der medizinische Zusatznutzen von Tildrakizumab im Vergleich zum Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] wird anhand der Studien P010, P011, PRIME, RHBZ und POLARIS für erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber noch nicht mit einer solchen behandelt wurden, mit Hilfe eines nicht-adjustierten indirekten Vergleiches bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

Für die im indirekten Vergleich betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ergeben sich folgende Ergebnisse:

Mortalität

Die Ergebnisse zur Mortalität werden im Abschnitt Sicherheit und Verträglichkeit zusammengefasst.

Morbidität und Lebensqualität

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden verschiedene Auswertungen des PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) (Morbidität) und die Ergebnisse des krankheitsspezifischen Fragebogens DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) (Lebensqualität) dargestellt. Zu beiden Endpunkten werden Responder-Analysen mit verschiedenen Strategien zur Ersetzung fehlender Werte durchgeführt: *non-responder imputation* (NRI) als Hauptanalyse, und *as-observed*-Analyse und multiple Imputation jeweils als Sensitivitäts-Analyse.

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der Ergebnisse aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität und Lebensqualität

Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Fumaderm®				
	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^a
PASI 75 Response				
NRI	8,59 [5,78; 12,76]	2,90 [2,27; 3,70]	0,49 [0,42; 0,57]	< 0,0001
<i>As observed</i>	4,87 [2,93; 8,10]	1,71 [1,36; 2,16]	0,34 [0,23; 0,45]	< 0,0001
MI	4,36 [2,91; 6,53]	1,69 [1,42; 2,01]	0,32 [0,23; 0,41]	< 0,0001
PASI 90				
NRI	6,79 [4,34; 10,64]	3,73 [2,61; 5,32]	3,73 [2,61; 5,32]	< 0,0001
<i>As observed</i>	3,21 [1,92; 5,36]	1,94 [1,38; 2,72]	0,28 [0,17; 0,39]	0,0001
MI	3,33 [2,21; 5,01]	2,03 [1,55; 2,67]	0,28 [0,20; 0,37]	< 0,0001
PASI 100				
NRI	9,86 [4,23; 23,01]	7,77 [3,46; 17,44]	0,21 [0,16; 0,26]	0,0001
<i>As observed</i>	5,47 [2,15; 13,95]	4,32 [1,81; 10,31]	0,20 [0,13; 0,27]	0,0004
MI	5,46 [2,68; 11,15]	4,33 [2,24; 8,37]	0,19 [0,14; 0,25]	< 0,0001
DLQI 0/1				
NRI	4,32 [2,87; 6,50]	2,63 [1,95; 3,57]	0,32 [0,24; 0,39]	< 0,0001
<i>As observed</i>	2,26 [1,37; 3,71]	1,57 [1,15; 2,14]	0,20 [0,08; 0,31]	0,0007
MI	2,42 [1,63; 3,58]	1,65 [1,29; 2,12]	0,21 [0,12; 0,30]	< 0,0001
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; NRI: <i>Non-responder Imputation</i> ; MI: Multiple Imputation; SD: Standardabweichung; PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>				
^a OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet.				

PASI

Die Ergebnisse bezüglich des PASI zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm®.

Die Hauptanalyse mittels *non-responder imputation* (NRI) zeigt für alle Ausprägungen der Responder-Analysen (PASI 75 / 90 / 100) eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich des relativen Risikos von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm®. So liegt das relative Risiko für das Erreichen eines PASI 100 (was einer Remission entspricht) bei 7,77 (95 % KI [3,46; 17,44]; p-Wert 0,0001) für den Vergleich Tildrakizumab vs. Fumaderm®. Dies stellt laut IQWiG-Methodenpapier einen „dramatischen“ Effekt dar, der als „nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen“ ist.

Für die Responder-Analysen PASI 75 und PASI 90 liegen ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Tildrakizumab gegenüber Fumaderm[®] vor (RR = 2,90 (95 % KI [2,27; 3,79]; p-Wert < 0,0001) bzw. RR = 3,73 (95 % KI [2,61; 5,32]; p-Wert < 0,0001)). Die Größe der relativen Risiken rechtfertigen jedoch keine Einstufung als dramatische Effekte im Sinne des IQWiG-Methodenpapiers. Die Sensitivitätsanalysen mittels multipler Imputation und *as-observed*-Analyse liefern vergleichbare Ergebnisse und bestätigten damit die Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] hinsichtlich der durchgeführten Responder-Analysen.

Zusammenfassend erreichen Patienten unter Tildrakizumab statistisch signifikant häufiger eine Remission (PASI 100) und auch eine Reduktion des PASI um 75 bzw. 90 % als unter Fumaderm[®].

DLQI

Die Ergebnisse bezüglich des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens DLQI zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] bezüglich der Verbesserung der vom Patienten empfundenen Lebensqualität.

Die Hauptanalyse DLQI 0/1 mittels NRI zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich des relativen Risikos von Tildrakizumab 100 mg gegenüber Fumaderm[®]. So liegt das relative Risiko für das Erreichen eines DLQI 0/1 bei 2,63 (95 % KI [1,95; 3,57]; p-Wert < 0,0001) für den Vergleich Tildrakizumab vs. Fumaderm[®]. Die Sensitivitätsanalysen mittels multipler Imputation und *as-observed*-Analyse zeigt vergleichbare Ergebnisse.

Somit führt eine Behandlung mit Tildrakizumab zu einer stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen durch den DLQI als die Behandlung mit dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®].

Sicherheit und Verträglichkeit

Für die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Tildrakizumab im Vergleich zum Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] werden die Gesamtraten unerwünschter bzw.

schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, dargestellt.

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der Ergebnisse aus indirekten Vergleichen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheit

Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Fumaderm®				
	OR ^a [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	RD ^a [95%-KI]	p-Wert ^a
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse				
<i>As observed</i>	0,09 [0,05; 0,18]	0,66 [0,60; 0,72]	-0,32 [-0,38; -0,27]	< 0,0001
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse				
<i>As observed</i>	0,96 [0,40; 2,34]	0,96 [0,41; 2,26]	-0,001 [-0,03; 0,03]	0,93
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten*				
<i>As observed</i>	0,02 [0,010; 0,06]	0,04 [0,015; 0,09]	-0,35 [-0,42; -0,28]	< 0,0001
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge				
<i>As observed</i>	1,66 [0,07; 40,92]	1,66 [0,07; 40,44]	0,003 [-0,01; 0,01]	> 0,05
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; SD: Standardabweichung ^a OR, RR, RD und KI wurden ohne Adjustierung berechnet.				

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm® bezüglich der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten. So liegt das relative Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses im Vergleich Tildrakizumab vs. Fumaderm® bei 0,66 (95 % KI [0,60; 0,72]; p-Wert < 0,0001). Für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, liegt das relative Risiko bei 0,04 (95 % KI [0,015; 0,09]; p-Wert < 0,0001). Das relative Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zu einem Studienabbruch führt, ist somit 25 mal höher unter einer Behandlung mit Fumaderm® als unter der Behandlung mit Tildrakizumab. Dies stellt laut IQWiG-Methodenpapier einen „dramatischen“ Effekt dar, der als „nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen“ ist.

Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Im Tildrakizumab-Arm der Studie P011 kam es zu einem unerwünschten Ereignis mit Todesfolge. Ursache hierfür war eine alkoholbedingte Kardiomyopathie, die nicht mit der Behandlung im Zusammenhang stand [6].

Zusammenfassend zeigt Tildrakizumab ein überlegenes Sicherheitsprofil im Vergleich zum Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm® hinsichtlich der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zu einem Studienabbruch führten.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise wird im Folgenden separat für die beiden Teilanwendungsgebiete dargestellt.

Teilanwendungsgebiet A

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ohne bisherige konventionelle systemische Therapie wurden das Ausmaß und der Nachweis des Zusatznutzens basierend auf den Ergebnissen eines nicht-adjustierten indirekten Vergleiches gegenüber dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] gezeigt.

Dazu wurden direkt vergleichende, randomisierte, doppelt verblindete, klinische Studien der Evidenzstufe Ib gepoolt und verglichen (P010, P011, PRIME, RHBZ, POLARIS). Bei den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS handelt es sich um Studien, die bereits zur Beantwortung der oben dargestellten Fragestellung vom G-BA zum Nachweis eines Zusatznutzens akzeptiert wurden. Alle Studien erlaubten aufgrund des Studiendesigns, der Patientenpopulation, der erhobenen im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

Die als niedrig bewerteten Verzerrungspotenziale der Studien P010 und P011 sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der jeweiligen Endpunkte belegen die hohe Studienqualität. Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft dieser Studien ist somit hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens geeignet. Das Verzerrungspotenzial der Studien aus den erfolgten Nutzenbewertungen (PRIME, RHBZ, POLARIS) wurde insgesamt ebenfalls als niedrig eingestuft. Lediglich die fehlende Verblindung der Patienten und Endpunkterheber kann zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene führen. Dieses wurde vom G-BA allerdings in Anbetracht der Ergebnisse als akzeptabel für die Bewertung des Zusatznutzens eingestuft. Somit sind auch diese Studien für einen indirekten Vergleich sehr gut geeignet.

Die Qualität der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien ist als hoch einzustufen. Da es sich jedoch um einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich handelt, muss von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Dies führt folglich auch zu einer Herabstufung der Aussagekraft für den Zusatznutzen, sodass maximal ein Anhaltspunkt für einen solchen abgeleitet werden kann.

Teilanwendungsgebiet B

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen und bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, wurde die direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte klinische Studie (Evidenzstufe Ib) P011 herangezogen. Diese erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der erhobenen, im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber Etanercept.

Die auf Studien- und Endpunktebene als niedrig bewerteten Verzerrungspotenziale belegen die hohe Studienqualität und Validität der Studie und der in ihr erhobenen Endpunkte. In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Zusammenfassend kann für die vorliegenden Nachweise für einen Zusatznutzen von Tildrakizumab im Teilanwendungsgebiet B von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen werden, sodass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Tildrakizumab werden getrennt für die Teilanwendungsgebiete A und B bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien. Im vorliegenden Dossier erfolgt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Methodik zunächst für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt. Für das Teilanwendungsgebiet A werden dafür die Ergebnisse des indirekten Vergleiches von Tildrakizumab gegenüber dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] herangezogen. Die Ableitung des Zusatznutzens für das Teilanwendungsgebiet B erfolgt basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleiches von Tildrakizumab gegenüber Etanercept. Abschließend werden die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte bezüglich des Zusatznutzens zu einem Gesamtzusatznutzen für das jeweilige Teilanwendungsgebiet zusammengefasst.

Für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle herangezogen. Dabei wird zwischen schwerwiegenden bzw. schweren Symptomen und Nebenwirkungen sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität und nicht schwerwiegenden bzw. nicht schweren Symptomen und Nebenwirkungen unterschieden. Je nach Einteilung des Endpunktes werden dabei unterschiedliche obere Grenzen des 95%-Konfidenzintervalles für die jeweiligen Zusatznutzenkategorien herangezogen.

Für die schwerwiegenden bzw. schweren Symptome und Nebenwirkungen sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen diese bei (in Klammern werden die dazugehörigen Kehrwerte dargestellt):

- erheblich: 0,75³⁰ (1,33)
- beträchtlich: 0,90 (1,11)
- gering: 1,00 (1,00)

Zu den Endpunkten, die eine Verringerung von schwerwiegenden bzw. schweren Symptomen und Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbilden, gehören die Endpunkte PASI 75, PASI 90, PASI 100, PGA 0/1, DLQI 0/1 und die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

³⁰ Risiko für mindestens eine der beiden zu vergleichenden Gruppen $\geq 5\%$

Für die nicht schwerwiegenden bzw. nicht schweren Symptome und Nebenwirkungen liegen diese bei (in Klammern werden die dazugehörigen Kehrwerte dargestellt):

- erheblich: nicht besetzt
- beträchtlich: 0,80 (1,25)
- gering: 0,90 (1,11)

Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, und auch die unerwünschten Ereignisse der Systemorganklassen allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen werden im Rahmen der Zusatznutzenableitung als nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen gewertet.

Für die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden dabei jeweils die Kehrwerte der 95%-Konfidenzintervalle verwendet.

Teilanwendungsgebiet A

Das Teilanwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bisher aber mit einer solchen noch nicht behandelt wurden. Für dieses Teilanwendungsgebiet wird der Zusatznutzen von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester (Fumaderm[®]) mittels eines indirekten Vergleiches bewertet. Für den indirekten Vergleich wurden die Tildrakizumab-Studienarme der Studien P010 und P011 sowie die Fumaderm[®]-Arme aus den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS herangezogen. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse verschiedener Auswertungen des PASI, des DLQI sowie zu unerwünschten Ereignissen betrachtet.

Da es sich beim indirekten Vergleich um einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit einem hohen Verzerrungspotenzial handelt, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzen nur für die Endpunkte, bei denen ein dramatischer Effekt gemäß IQWiG-Methodenpapier beobachtet wurde [4]. Dieser lag für die Endpunkte PASI 100 und die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führte, vor. Die Ergebnisse der anderen Endpunkte stützen die beobachteten dramatischen Effekte und werden ebenfalls ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-78: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches und daraus abgeleiteter Zusatznutzen (Teilanwendungsgebiet A)

Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Fumaderm®			
Indirekter Vergleich	Effektschätzer^a (Tildrakizumab vs. Fumaderm®) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit	Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG- Methodik
Morbidität (jeweils NRI)			
PASI 75	RR: 2,90 [2,27; 3,70] p < 0,0001	-	-
PASI 90	RR: 3,73 [2,61; 5,32] p < 0,0001	-	-
PASI 100	RR: 7,77 [3,46; 17,44] p < 0,0001	Anhaltspunkt	erheblich
Lebensqualität (NRI)			
DLQI 0/1	RR: 2,63 [1,95; 3,57] p < 0,0001	-	-
Sicherheit und Verträglichkeit (jeweils <i>as observed</i>)			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR: 0,66 [0,60; 0,72] p < 0,0001	-	-
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	RR: 0,04 [0,015; 0,09] p < 0,0001	Anhaltspunkt	beträchtlich
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR: 0,96 [0,41; 2,26] p = 0,93	-	-
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge	RR: 1,66 [0,07; 40,4] p=0,76	-	-
RR: Risk Ratio; NRI: <i>Non-responder Imputation</i> ; PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i>			
^a RR, KI und p-Wert wurden ohne Adjustierung berechnet.			

Morbidität

Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm® hinsichtlich der Endpunkte PASI 75, PASI 90 und PASI 100.

Unter Tildrakizumab erreichen statistisch signifikant mehr Patienten als unter Fumaderm® einen PASI 75, einen PASI 90 und auch eine Remission entsprechend einem PASI 100. Für den PASI 100 ergibt die Betrachtung der Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für das relative Risiko einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Ergebnisse des Endpunktes PASI 100 zeigen einen **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Fumaderm[®] im Hinblick auf die Verringerung schwerwiegender krankheitsbedingter Symptome.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm[®] hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels krankheitsspezifischem Fragebogen DLQI.

Unter Tildrakizumab erreichen statistisch signifikant mehr Patienten einen DLQI 0/1 und damit eine durch ihre Erkrankung nicht beeinträchtigte Lebensqualität. Da es sich hier nicht um einen dramatischen Effekt handelt, wird auf eine Ableitung eines Zusatznutzens anhand des Endpunktes DLQI 0/1 verzichtet.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumaderm[®] hinsichtlich der Vermeidung unerwünschter Ereignisse.

Unter Tildrakizumab erleiden statistisch signifikant weniger Patienten ein unerwünschtes Ereignis, das zum Studienabbruch führt, als unter Fumaderm[®]. Hierfür ergibt die Betrachtung der Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für das relative Risiko einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Ergebnisse der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen zeigen einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Fumaderm[®] im Hinblick auf die Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen.

Subgruppenanalysen

Für den indirekten Vergleich konnten wie in Abschnitt 4.3.2.1.3.4 beschrieben keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für das Teilanwendungsgebiet A

In der Zusammenfassung zeigt Tildrakizumab im Vergleich mit Fumaderm[®] eine Überlegenheit bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Hautsymptome, eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem zeigt Tildrakizumab auch eine statistisch signifikante Vermeidung von unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten.

Die Ergebnisse in den Kategorien Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit zeigen insgesamt einen **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Fumaderm[®].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Auf Grund des hohen Anteils an kaukasischen Patienten und der Dosierung gemäß der entsprechenden Fachinformationen, sind die Ergebnisse der Studien P010 und P011 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Auch wurden die Studien nur in Ländern mit einem zum deutschen Versorgungskontext vergleichbar hohem Versorgungsstandard durchgeführt.

Die Studien PRIME, RHBZ und POLARIS wurden für die frühe Nutzenbewertung konzipiert, um direkt vergleichende Evidenz für das vom G-BA definierte Teilanwendungsgebiet A zu generieren. Dieses umfasst alle erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber mit einer solchen noch nicht behandelt wurden.

Die Studien wurden ausschließlich in deutschen Zentren durchgeführt und bilden daher den deutschen Versorgungskontext und die Versorgungsrealität gänzlich ab. Die Behandlung der Psoriasis sowie der Begleiterkrankungen entspricht den Empfehlungen der deutschen Leitlinie. Die Dosierung von Fumaderm[®] stimmt mit der Fachinformation überein.

Folglich sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Teilanwendungsgebiet B

Das Teilanwendungsgebiet B umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Für dieses Teilanwendungsgebiet wird der Zusatznutzen von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept mittels eines direkten Vergleiches basierend auf den Ergebnissen der P011-Studie bewertet. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Responder-Analysen zu den patientenrelevanten Endpunkten PASI 75, PASI 90, PASI 100, PGA 0/1 (alle Morbidität) und DLQI 0/1 (Lebensqualität) herangezogen. Zusätzlich werden auch die Gesamtraten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, betrachtet (Sicherheit/Verträglichkeit).

Bei der Studie P011 handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete klinische Studie mit einem geringen Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der jeweiligen Endpunkte (siehe Anhang 4-F). Gemäß IQWiG-Methodenpapier ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen, sodass bei statistisch signifikanten Ergebnissen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitbar ist [4]. Daher wird im Folgenden für alle Endpunkte und in der Gesamtbetrachtung auch maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse des direkten Vergleiches und daraus abgeleiteter Zusatznutzen (Teilanwendungsgebiet B)

Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept			
P011-Studie	Effektschätzer^a (Tildrakizumab vs. Etanercept) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit	Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG- Methodik
Morbidität (jeweils NRI)			
PASI 75	RR: 1,89 [1,42; 2,53] p < 0,0001	Hinweis	erheblich
PASI 90	RR: 1,58 [1,30; 1,91] p < 0,0001	Hinweis	beträchtlich
PASI 100	RR: 1,18 [1,08; 1,30] p = 0,0003	Hinweis	gering
PGA 0/1	RR: 1,52 [1,21; 1,92] p < 0,0001	Hinweis	beträchtlich
Lebensqualität (NRI)			
DLQI 0/1	RR: 1,51 [1,24; 1,85] p < 0,0001	Hinweis	beträchtlich
Sicherheit und Verträglichkeit (jeweils as observed)			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR: 0,63 [0,43; 0,93] p = 0,017	-	-
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RR: 0,93 [0,86; 0,998] 0,0497	Hinweis	gering
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,86 [0,76; 0,97] 0,009	Hinweis	gering
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	RR: 0,08 [0,004; 1,36] p = 0,08	-	-
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR: 0,94 [0,89; 0,99] p = 0,021	Hinweis	gering
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge ^b	-	-	-

Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept			
P011-Studie	Effektschätzer^a (Tildrakizumab vs. Etanercept) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit	Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG- Methodik
RR: Risk Ratio; NRI: <i>Non-responder Imputation</i> ; PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ^a Die p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein). RR und KI wurden ohne Adjustierung berechnet. ^b In der Studie P011 kam es bei den Patienten des Teilanwendungsgebietes B nicht zu unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge.			

Morbidität

Die Ergebnisse der Studie P011 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept hinsichtlich der Endpunkte PASI und PGA.

Unter Tildrakizumab erreichen statistisch signifikant mehr Patienten als unter Etanercept einen PASI 75, einen PASI 90 und auch eine Remission entsprechend einem PASI 100. Auch der Anteil an Patienten, die einen PGA 0/1 erreichen, ist unter Tildrakizumab höher als unter Etanercept. Ein PGA 0/1 entspricht dabei einem „fast erscheinungsfreien“ bzw. „erscheinungsfreien“ Hautbild und damit wie der PASI 100 ebenfalls einer fast kompletten Abheilung der schwerwiegenden Hautsymptome.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Morbidität zeigen konsistente und robuste Ergebnisse zugunsten von Tildrakizumab im Vergleich zu Etanercept. In der Gesamtschau ergibt sich für Tildrakizumab ein Hinweis für einen Zusatznutzen im Hinblick auf die Verringerung schwerwiegender krankheitsbedingter Symptome von geringem Ausmaß auf Basis des Endpunktes PASI 100. Für die Endpunkte PASI 90 und PGA 0/1 ergeben sich Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für den Endpunkt PASI 75 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studie P011 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels krankheitsspezifischem Fragebogen DLQI.

Unter Tildrakizumab erreichen statistisch signifikant mehr Patienten einen DLQI 0/1 und damit eine durch ihre Erkrankung nicht beeinträchtigte Lebensqualität. Für den DLQI 0/1 ergibt die Betrachtung der Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für das relative Risiko einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die robusten Ergebnisse des Endpunktes DLQI zeigen somit einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Etanercept im Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Ergebnisse der Studie P011 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept hinsichtlich der Vermeidung unerwünschter Ereignisse.

Unter Tildrakizumab erleiden statistisch signifikant weniger Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als unter Etanercept (siehe Tabelle 4-79). Auch treten seltener Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort unter Behandlung mit Tildrakizumab auf. Für diese und die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergibt die Betrachtung der Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle für das relative Risiko jeweils einen geringen Zusatznutzen.

Die Ergebnisse der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen zeigen insgesamt einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Etanercept im Hinblick auf die Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Subgruppenanalysen

Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch demographische und krankheits-spezifische Charakteristika sowie durch die medizinische Vorgeschichte und aktuelle Diagnose der Patienten kann ausgeschlossen werden, da nur Interaktionen bezüglich einzelner Endpunkte vorlagen, die als Zufallsbefunde angesehen werden können. Somit besteht der Zusatznutzen von Tildrakizumab ohne Einschränkung durch eventuelle Effektmodifikatoren.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für das Teilanwendungsgebiet B

In der Zusammenfassung zeigt Tildrakizumab im Vergleich mit Etanercept eine Überlegenheit bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Hautsymptome, eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem zeigt Tildrakizumab auch eine statistisch signifikante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Die konsistenten und robusten Ergebnisse in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit zeigen insgesamt einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Etanercept.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Auf Grund des hohen Anteils an Patienten aus Deutschland und der Dosierung gemäß der entsprechenden Fachinformationen und der deutschen S3-Leitlinie, sind die Ergebnisse der P011-Studie grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.
Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Da für das Teilanwendungsgebiet A keine direkten Vergleichsstudien zur Beurteilung des therapeutischen Zusatznutzens von Tildrakizumab mit den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis vorliegen, wurde ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich zum Nachweis herangezogen. Da für den Fumarsäureester Fumaderm[®] die bestmögliche Evidenz vorlag, wurde für den indirekten Vergleich Fumaderm[®] als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt.

Die systematische Literaturrecherche, einschließlich der Suche in Studienregistern, nach Studien für einen indirekten Vergleich wurde, wie in den Abschnitten 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3 beschrieben, durchgeführt. Die Suchstrategien sind zudem in Anhang 4-A und Anhang 4-B beschrieben.

Für Tildrakizumab standen Studien mit den Vergleichstherapien Placebo (P010) oder Etanercept (P011) zur Durchführung des indirekten Vergleichs zur Verfügung. Für das Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] wurden die Studien PRIME, RHBZ und POLARIS identifiziert.

Nicht-adjustierter indirekter Vergleich

Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden die gepoolten Ergebnisse der Tildrakizumab-Arme der Studien P010 und P011 des pharmazeutischen Unternehmers gegen die gepoolten Ergebnisse der Fumaderm[®]-Arme der Studien aus den Nutzenbewertungen zu Secukinumab (erneute Nutzenbewertung, PRIME), Ixekizumab (RHBZ) und Guselkumab (POLARIS) verwendet. Eine detaillierte Beschreibung des indirekten Vergleiches befindet sich in Abschnitt 4.3.2.1.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005³¹, Molenberghs 2010³²). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006³³) 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 2006³⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

³¹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³² 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.

³³ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³⁴ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-81: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	Verwendung in Abschnitt	Quellen
P011	4.3.1.3 und 4.3.2.1.3	Studienbericht [6] Publikation [34] Registereintrag [30-33]
P010	4.3.2.1.3	Studienbericht [7] Publikation [34] Registereintrag [39-41]
PRIME	4.3.2.1.3	Publikation [49] Nutzendossier [9] Registereintrag [42-44]
RHBZ	4.3.2.1.3	Nutzendossier [8] Registereintrag [45, 46]
POLARIS	4.3.2.1.3	Nutzendossier [10] Registereintrag [47, 48]

4.7 Referenzliste

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

1. Almirall S.A. (2018): Ilumetri® 100 mg - Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 09/2018 [Zugriff: 10.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-148.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: Plaque-Psoriasis. [Zugriff: 27.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2213/2017-12-01_Informationen-zVT_Guselkumab-D-330.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden - Version 5.0. [Zugriff: 02.08.2017]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
5. Almirall Hermal GmbH (2018): Ergänzende Auswertungen für Tildrakizumab 200 mg.
6. Merck Sharp & Dohme Corp (2017): A 52-Week, Phase 3, Randomized, Active Comparator and Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous Tildrakizumab (SCH 900222/MK-3222), Followed by an Optional Long-Term Safety Extension Study, in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis.

7. Merck Sharp & Dohme Corp (2017): A 64-Week, Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous Tildrakizumab (SCH 900222/MK-3222), Followed by an Optional Long-Term Safety Extension Study, in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis.
8. Eli Lilly Company (2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ixekizumab (Taltz®) - Lilly Deutschland GmbH - Modul 4 A. [Zugriff: 31.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1817/2017-02-24_Modul4A_Ixekizumab.pdf.
9. Novartis Pharma GmbH (2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (erneute Nutzenbewertung) - Secukinumab (Cosentyx®) - Novartis Pharma GmbH - Modul 4 A. [Zugriff: 09.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1810/2017-02-27_Modul4A_Secukinumab.pdf.
10. Janssen Cilag (2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Guselkumab (Tremfya®) - Janssen-Cilag - Modul 4A. [Zugriff: 29.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2211/2017-11-21_Modul4A_Guselkumab.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 02.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf.
12. PsoNet (2008): PASI (Psoriasis Area and Severity Index) - PsoNet. [Zugriff: 02.08.2017]. URL: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwizl82r8vbdAhUOKewKHW-xBXYQFjAAegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fwww.psonet.de%2Fwp-content%2Fuploads%2Fdownloads%2F2012%2F07%2F2008-Psoriasis-Area-and-Severity-Index-PASI-Score.pdf&usg=AOvVaw2AcYWyU2Ve1u0XiKAuNyWQ>.
13. Gutknecht M, Augustin M, Rustenbach S, Schäfer I (2013): Bewertung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) als patientenrelevantes Nutzenmaß in der Psoriasis-Therapie. [Zugriff: 20.08.2018]. URL: <https://www.egms.de/static/en/meetings/dkqv2013/13dkqv184.shtml>.
14. EMA (2004): Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. [Zugriff: 02.08.2017]. URL: https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjBitr4yLjVAhUIUBQKHXYUAoUQFggrMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocs%2Fen_GB%2Fdocument_library%2FScientific_guideline%2F2009%2F09%2FWC500003329.pdf&usg=AFQjCNGGzPt7-rFQw-0v53HMjU816H4T2Q.
15. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. (2017): S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. (28.08.2018)
16. Puig L (2014): PASI 90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 29(4):645-8.
17. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat J-H, Harnam N, Kaul M (2008): Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology*; 216(3):260-70.
18. World Health Organization (WHO) (2016): Global report on psoriasis. 2016. [Zugriff: 01.11.2018]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf?ua=1.

19. Finlay AY, Khan G (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*; 19(3):210-6.
20. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA (2006): The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health and quality of life outcomes*; 4(1):71.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. [Zugriff: 02.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
22. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY (2005): Translating the science of quality of life into practice: what do dermatology life quality index scores mean? *Journal of Investigative Dermatology*; 125(4):659-64.
23. White IR, Royston P, Wood AM (2011): Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Statistics in medicine*; 30(4):377-99.
24. Almirall Hermal GmbH (2018): Indirekter Vergleich - Tildrakizumab 100 mg (Sensitivitätsanalyse ohne die Studie P010).
25. Almirall Hermal GmbH (2018): Subgruppenanalysen Teilanwendungsgebiet B (100 mg).
26. Gartlehner G, Moore CG (2008): Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*; 24(2):170-7.
27. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K (2008): Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*; 26(9):753-67.
28. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG (2009): Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *British Medical Journal*; 338:b1147.
29. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT (2009): A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *Journal of Clinical Epidemiology*; 62(8):857-64.
30. Merck Sharp & Dohme Corp. (2012): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous Tildrakizumab (SCH 900222/MK-3222) in Participants With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis Followed by a Long-term Extension Study (MK-3222-011) (NCT01729754). [Zugriff: 01.03.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01729754?term=NCT01729754&rank=1>
31. Merck Sharp & Dohme Corp (2012): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous Tildrakizumab (SCH 900222/MK-3222) in Participants With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis Followed by a Long-term Extension Study (MK-3222-011) (2012-001377-88). [Zugriff: 20.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001377-88/DE>
32. SUN Pharma (2012): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous Tildrakizumab (SCH 900222/MK-3222) in Participants With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis Followed by a Long-term Extension Study (MK-3222-011) reSURFACE 2. [Zugriff: 04.10.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01729754>.

33. SUN Pharma (2012): A 52-Week, Phase 3, Randomized, Active Comparator and Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous Tildrakizumab (SCH 900222 / MK-3222), Followed by an Optional Long Term Safety Extension Study, in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis. [Zugriff: 04.10.2018]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
34. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. (2017): Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *The Lancet*; 390(10091):276-88.
35. Almirall Hermal GmbH (2018): Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit Studienabbruch 100 mg und 200 mg.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab. [Zugriff: 21.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3315/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 01.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_BAnz.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab. [Zugriff: 01.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf.
39. Merck Sharp & Dohme Corp. (2012): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous MK-3222, Followed by an Optional Long-Term Safety Extension Study, in Participants With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis (MK-3222-010) (NCT01722331). [Zugriff: 01.03.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01722331?term=tildrakizumab&rank=5>
40. Merck Sharp & Dohme Corp (2012): A 64-Week, Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous Tildrakizumab (SCH 900222/MK-3222), Followed by an Optional Long-Term Safety Extension Study, in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis (2012-002255-42). [Zugriff: 20.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002255-42/GB>
41. SUN Pharma (2012): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous MK-3222, Followed by an Optional Long-Term Safety Extension Study, in Participants With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis (MK-3222-010) reSURFACE 1. [Zugriff: 04.10.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01722331>.
42. Novartis Pharma GmbH (2016): Study of Secukinumab Compared to Fumaderm in Adults With Moderate to Severe Psoriasis (NCT02474082). [Zugriff: 20.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474082>

43. Novartis Pharma GmbH (2015): A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm in adults with moderate to severe plaque psoriasis (CAIN457ADE06) (2014-005258-20). [Zugriff: 20.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005258-20
44. Novartis Pharma GmbH. (2016): A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm in adults with moderate to severe plaque psoriasis (CAIN457ADE06) (2014-005258-20). [Zugriff: 20.07.2017]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
45. Eli Lilly Company (2016): A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Naive to Systemic Treatment (NCT02634801). [Zugriff: 20.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634801>
46. Eli Lilly Company (2015): A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment (2015-002649-69). [Zugriff: 20.07.2017]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
47. Janssen-Cilag GmbH (2016): A Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (POLARIS) (NCT02951533). [Zugriff: 20.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951533?term=polaris&draw=1&rank=10>
48. Janssen-Cilag GmbH (2016): Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment (2016-002135-15). [Zugriff: 20.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002135-15/DE>
49. Sticherling M, Mrowietz U, Augustin M, Thaçi D, Melzer N, Hentschke C, et al. (2017): Secukinumab is Superior to Fumaric Acid Esters in Treating Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis who are Naïve to Systemic Treatments: Results from the Randomized Controlled PRIME Trial. *British Journal of Dermatology*; 177(4):1024-32.
50. Biogen GmbH (1994): Fumaderm® initial / Fumaderm®; Fachinformation. Stand: 01/2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. Nast A, Gisondi P, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, et al. (2015): European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 29(12):2277-94.
52. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P (2007): When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *Bmj*; 334(7589):349-51.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Guselkumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 13.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2212/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab-D-330.pdf.
54. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*; 94(4):451-55.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

³⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-82: Suchstrategie der bibliografischen Literaturrecherchen (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EMBASE	Datum der Suche	01.10.2018
Suchoberfläche	Ovid		
Zeitsegment	Embase 1974 to 2018 Sep 28		
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [54].		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	random*.tw.	1330413	
2	placebo*.mp.	418262	
3	double-blind*.tw.	190400	
4	1 OR 2 OR 3	1572387	
5	exp psoriasis/	75711	
6	psoriasis*.mp.	69858	
7	5 OR 6	80614	
8	exp tildrakizumab/	172	
9	tildrakizumab.mp.	179	
10	ilumya.mp.	2	
11	MK-3222.mp.	44	
12	MK3222.mp.	2	
13	MK?3222.mp.	2	
14	SCH-900222.mp.	24	
15	SCH900222.mp.	0	
16	SCH?900222.mp.	0	
17	SUNPG 1622.mp.	0	
18	SUNPG 1623.mp.	0	
19	SUNPG.mp.	0	
20	ilumetri.mp.	0	
21	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	214	
22	21 AND 7	201	
23	22 AND 4	84	

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

Datenbankname	MEDLINE	Datum der Suche	01.10.2018
Suchoberfläche	OVID		
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 3 2018, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print September 28, 2018, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations September 28, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 28, 2018		
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [54].		
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	randomized controlled trial.pt.		468895
2	randomized.mp.		756392
3	placebo.mp.		198312
4	1 OR 2 OR 3		815600
5	exp Psoriasis/		36276
6	psoriasis*.mp.		43394
7	5 OR 6		46272
8	tildrakizumab.mp.		54
9	ilumetri.mp.		0
10	ilumya.mp.		1
11	MK-3222.mp.		4
12	MK3222.mp.		1
13	MK?3222.mp.		1
14	SCH-900222.mp.		0
15	SCH900222.mp.		0
16	SCH?900222.mp.		0
17	SUNPG 1622.mp.		0
18	SUNPG 1623.mp.		0
19	SUNPG.mp.		0
20	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19		54
21	20 AND 7		46
22	21 AND 4		11
Datenbankname	Cochrane Database	Datum der Suche	01.10.2018
Suchoberfläche	The Cochrane Library		
Zeitsegment	uneingeschränkt		
Suchfilter	keine Einschränkung		
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees		2799
2	psoriasis*:ti,ab		5268

3	1 or 2	5629
4	MeSH descriptor: [Interleukin-23] explode all trees	57
5	tildrakizumab:ti,ab	23
6	ilumetri:ti,ab	0
7	ilumya:ti,ab	0
8	MK-3222:ti,ab	5
9	SCH-900222:ti,ab	1
10	SUNPG 1622:ti,ab	0
11	SUNPG 1623:ti,ab	0
12	SUNPG:ti,ab	0
13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	80
14	12 and 3	50
15	Einschränkung: Trials	49

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 01.10.2018. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 144 Treffer, davon waren 35 Duplikate. Von den verbleibenden 109 Treffern wurden anhand von Titel und Abstract 107 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Flussdiagramm, Abschnitt 4.3.1.1.2). Die verbleibenden 2 Treffer waren relevante Treffer, aus denen insgesamt 1 Studie identifiziert wurde.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-83: Suchstrategie der bibliografischen Literaturrecherchen (RCT für indirekte Vergleiche)

Datenbankname	EMBASE	Datum der Suche	01.10.2018
Suchoberfläche	Ovid		
Zeitsegment	Embase 1974 to 2018 Sep 28		
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [54].		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	random*.tw.	1330413	
2	placebo*.mp.	418262	
3	double-blind*.tw.	190400	
4	1 OR 2 OR 3	1572387	
5	exp psoriasis/	75711	
6	psoriasis*.mp.	69858	
7	5 OR 6	80614	
8	exp dimethyl fumarate/	2806	

9	exp fumarates/	1277
10	exp fumaric acid derivative/	1277
11	fumar*.mp.	24608
12	acid*.mp.	3689401
13	11 AND 12	13440
14	fumaderm.mp	359
15	BG-12.mp	390
16	BG?12.mp	40
17	BG12.mp	31
18	BG-00012.mp	53
19	BG?00012.mp	16
20	BG00012.mp	15
21	FAG?201.mp	0
22	FAG-201.mp	8
23	FAG201.mp	0
24	LAS?41008.mp.	3
25	LAS-41008.mp.	3
26	LAS41008.mp.	3
27	monomethylfumar*.mp.	60
28	dimethylfumar*.mp.	390
29	FAE.mp.	1060
30	DMF.mp.	9876
31	MMF.mp.	10342
32	8 OR 9 OR 10 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	33501
33	exp secukinumab/	2015
34	875356-44-8.rn.	1713
35	875356-43-7.rn.	1713
36	secukinumab.mp.	2075
37	ain457.mp.	67
38	th17*.mp.	28666
39	exp interleukin 17/	34748
40	il17*.mp.	3982
41	DLG4EML025.rn	0
42	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41	53364
43	exp cyclosporine/	3531
44	c#clospor*.mp	152702

45	CsA.mp.	28897
46	43 OR 44 OR 45	165873
47	exp methotrexate/	162509
48	methotrexat*.mp.	167384
49	MTX.mp.	21168
50	47 OR 48 OR 49	169398
51	32 OR 42 OR 46 OR 50	386297
52	51 AND 7	19546
53	52 AND 4	3157
Datenbankname MEDLINE Datum der Suche 01.10.2018		
Suchoberfläche OVID		
Zeitsegment Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 3 2018, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print September 28, 2018, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations September 28, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 28, 2018		
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [54].		
#		Ergebnis
1	randomized controlled trial.pt.	468895
2	randomized.mp.	756392
3	placebo.mp.	198312
4	1 OR 2 OR 3	815600
5	exp Psoriasis/	36276
6	psoriasis*.mp	43394
7	5 OR 6	46272
8	exp Fumarates/	4332
9	fumar*.mp	18347
10	acid*.mp	2850666
11	9 AND 10	6207
12	monomethylfumar*.mp	37
13	dimethylfumar*.mp	177
14	FAE.mp	859
15	DMF.mp	15581
16	MMF.mp	4604
17	fumaderm.mp	49
18	BG-12.mp	78
19	BG?12.mp	13
20	BG12.mp	10
21	BG-00012.mp	3

22	BG?00012.mp	9
23	BG00012.mp	8
24	FAG?201.mp	1
25	FAG-201.mp	5
26	FAG201.mp	1
27	LAS?41008.mp.	1
28	LAS-41008.mp.	0
29	LAS41008.mp.	1
30	8 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29	29076
31	exp Cyclosporine/	28396
32	c#clospor*.mp	57701
33	CSA.mp	20801
34	31 OR 32 OR 33	66895
35	exp Methotrexate/	35964
36	methotrexat*.mp	50737
37	MTX.mp	11480
38	35 OR 36 OR 37	52021
39	secukinumab.mp	582
40	ain457.mp	18
41	DLG4EML025.rn	221
42	th17*.mp	13876
43	exp interleukin 17/	9500
44	il17*.mp	2954
45	875356-44-8.rn.	0
46	875356-43-7.rn.	0
47	39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46	20567
48	30 OR 34 OR 38 OR 47	163058
49	48 AND 7	5715
50	49 AND 4	583

Datenbankname	Cochrane Database	Datum der Suche	01.10.2018
Suchoberfläche	The Cochrane Library		
Zeitsegment	uneingeschränkt		
Suchfilter	keine Einschränkung		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2799	
2	psoriasis*:ti,ab	5268	
3	1 or 2	5629	
4	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees	279	
5	fumar*:ti,ab	2145	
6	acid*:ti,ab	56796	
7	5 and 6	168	
8	fumaderm:ti,ab	11	
9	LAS 41008	0	
10	LAS41008	5	
11	LAS-41008	1	
12	FAG 201	4	
13	FAG201	3	
14	FAG-201	3	
15	BG 12	1478	
16	BG12	5	
17	BG-12	7	
18	BG 00012	11	
19	BG00012	24	
20	BG-00012	5	
21	4 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1901	
22	MeSH descriptor: [Interleukin-17] explode all trees	127	
23	secukinumab:ti,ab	471	
24	ain457:ti,ab	58	
25	th17*:ti,ab	311	
26	il17*:ti,ab	81	
27	22 or 23 or 24 or 25 or 26	922	
28	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3006	
29	(ciclosporin* or cyclosporin*):ti,ab	5357	
30	sandimmun:ti,ab	101	
31	neoral:ti,ab	507	

32	csa:ti,ab	2298
33	28 or 29 or 30 or 31 or 32	6934
34	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3657
35	methotrexat*:ti,ab	6887
36	mtx:ti,ab	3016
37	(lantarel or metex or methotrexamed or Mexate or Ledertrexate or Rheumatrex or Trexall or Abitrexate):ti,ab	2
38	34 or 35 or 36 or 37	8201
39	21 or 27 or 33 or 38	17416
40	39 and 3	900
41	Einschränkung: Trials	889

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 01.10.2018. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 4629 Treffer, davon waren 950 Duplikate. Von den verbleibenden 3679 Treffern wurden anhand von Titel und Abstract 3671 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen. Die verbleibenden 7 Treffer wurden mittels Volltextscreening ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Flussdiagramm, Abschnitt 4.3.2.1.1.2).

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-84: Suchstrategie der bibliografischen Literaturrecherchen (Nicht-RCT für indirekte Vergleiche gegenüber Fumaderm®)

Datenbankname	EMBASE	Datum der Suche	01.10.2018
Suchoberfläche	Ovid		
Zeitsegment	Embase 1974 to 2018 Sep 28		
Suchfilter	-		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	exp psoriasis/	75711	
2	psoriasis*.mp.	69858	
3	1 OR 2	80614	
4	exp dimethyl fumarate/	2806	
5	exp fumarates/	1277	
6	exp fumaric acid derivative/	1277	
7	fumar*.mp.	24608	

8	acid*.mp.	3689401
9	7 AND 8	13440
10	fumaderm.mp	359
11	BG-12.mp	390
12	BG?12.mp	40
13	BG12.mp	31
14	BG-00012.mp	53
15	BG?00012.mp	16
16	BG00012.mp	15
17	FAG?201.mp	0
18	FAG-201.mp	8
19	FAG201.mp	0
20	LAS?41008.mp.	3
21	LAS-41008.mp.	3
22	LAS41008.mp.	3
23	monomethylfumar*.mp.	60
24	dimethylfumar*.mp.	390
25	FAE.mp.	1060
26	DMF.mp.	9876
27	MMF.mp.	10342
28	4 OR 5 OR 6 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27	33501
29	exp tildrakizumab/	172
30	tildrakizumab.mp.	179
31	ilumya.mp.	2
32	MK-3222.mp.	44
33	MK3222.mp.	2
34	MK?3222.mp.	2
35	SCH-900222.mp.	24
36	SCH900222.mp.	0
37	SCH?900222.mp.	0
38	SUNPG 1622.mp.	0
39	SUNPG 1623.mp.	0
40	SUNPG.mp.	0
41	ilumetri.mp.	0
42	29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41	214
43	28 OR 42	33704

44	43 AND 3	1375
Datenbankname	MEDLINE	Datum der Suche
		01.10.2018
Suchoberfläche	OVID	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 3 2018, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print September 28, 2018, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations September 28, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 28, 2018	
Suchfilter	-	
#		Ergebnis
1	exp Psoriasis/	36276
2	psoriasis*.mp	43394
3	1 OR 2	46272
4	exp Fumarates/	4332
5	fumar*.mp	18347
6	acid*.mp	2850666
7	5 AND 6	6207
8	monomethylfumar*.mp	37
9	dimethylfumar*.mp	177
10	FAE.mp	859
11	DMF.mp	15581
12	MMF.mp	4604
13	fumaderm.mp	49
14	BG-12.mp	78
15	BG?12.mp	13
16	BG12.mp	10
17	BG-00012.mp	3
18	BG?00012.mp	9
19	BG00012.mp	8
20	FAG?201.mp	1
21	FAG-201.mp	5
22	FAG201.mp	1
23	LAS?41008.mp.	1
24	LAS-41008.mp.	0
25	LAS41008.mp.	1
26	4 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25	29076
27	tildrakizumab.mp.	54
28	ilumetri.mp.	0

29	ilumya.mp.	1
30	MK-3222.mp.	4
31	MK3222.mp.	1
32	MK?3222.mp.	1
33	SCH-900222.mp.	0
34	SCH900222.mp.	0
35	SCH?900222.mp.	0
36	SUNPG 1622.mp.	0
37	SUNPG 1623.mp.	0
38	SUNPG.mp.	0
39	27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38	54
40	26 OR 39	29129
41	40 AND 3	423
Datenbankname Cochrane Database Datum der Suche 01.10.2018		
Suchoberfläche The Cochrane Library		
Zeitsegment uneingeschränkt		
Suchfilter keine Einschränkung		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2799
2	psoriasis*:ti,ab	5268
3	1 or 2	5629
4	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees	279
5	fumar*:ti,ab	2145
6	acid*:ti,ab	56796
7	5 and 6	168
8	fumaderm:ti,ab	11
9	LAS 41008	0
10	LAS41008	5
11	LAS-41008	1
12	FAG 201	4
13	FAG201	3
14	FAG-201	3
15	BG 12	1478
16	BG12	5
17	BG-12	7
18	BG 00012	11

19	BG00012	24
20	BG-00012	5
21	4 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1901
22	MeSH descriptor: [Interleukin-23] explode all trees	57
23	tildrakizumab:ti,ab	23
24	ilumetri:ti,ab	0
25	ilumya:ti,ab	0
26	MK-3222:ti,ab	5
27	SCH-900222:ti,ab	1
28	SUNPG 1622:ti,ab	0
29	SUNPG 1623:ti,ab	0
30	SUNPG:ti,ab	0
31	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	80
32	31 or 21	1975
33	32 and 3	107

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 01.10.2018. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 1905 Treffer, davon waren 351 Duplikate. Von den verbleibenden 1554 Treffern wurden anhand von Titel und Abstract 1542 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen. Von den verbleibenden 12 Treffern wurden 10 mittels Volltextscreening ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Flussdiagramm, Abschnitt 4.3.2.1.1.2). Von den 2 relevanten Treffern konnten insgesamt 3 verschiedenen Studien identifiziert werden. Bei diesen handelt es sich um die Studien P010, P011 und PRIME, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Tabelle 4-85: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.10.2018
Suchstrategie	(tildrakizumab OR ilumya OR ilumetri OR MK-3222 OR SCH-900222 OR SUNPG-1622 OR SUNPG-1623 OR SUNPG) AND psoriasis
Treffer	6
Anmerkungen	Synonyme (<i>search details</i>) für ilumya in der Datenbank: tildrakizumab Synonyme (<i>search details</i>) für psoriasis in der Datenbank: psoriasi Bei der Suche nach MK-3222, SCH-900222, SUNPG-1622 und SUNPG-1623 werden allen Varianten (mit Bindestrich, mit und ohne Leerzeichen) gefunden.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.10.2018
Suchstrategie	(tildrakizumab OR MK-3222 OR SCH-900222 OR SCH 900222 OR SUNPG-1622 OR SUNPG-1623 OR SUNPG) AND psoria*
Treffer	10
Anmerkungen	Die zusätzliche Suche nach (MK3222 AND psoria*); (MK 3222 AND psoria*); (SCH900222 AND psoria*); (SUNPG1622 AND psoria*); (SUNPG 1622 AND psoria*); (SUNPG1623 AND psoria*) und (SUNPG 1623 AND psoria*) ergab keine zusätzlichen Treffer.
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.10.2018
Suchstrategie	tildrakizumab AND psoria* OR ilumya AND psoria* OR ilumetri AND psoria* OR MK-3222 AND psoria* OR SCH-900222 AND psoria* OR SUNPG-1622 AND psoria* OR SUNPG-1623 AND psoria* OR SUNPG AND psoria*
Treffer	28 Einträge für 9 Studien
Anmerkungen	Die zusätzliche Suche nach (MK3222 AND psoria*); (MK 3222 AND psoria*); (SCH900222 AND psoria*); (SCH 900222 AND psoria*); (SUNPG1622 AND psoria*); (SUNPG 1622 AND psoria*); (SUNPG1623 AND psoria*) und (SUNPG 1623 AND psoria*) ergab keine zusätzlichen Treffer.
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	04.10.2018
Suchstrategie	tildrakizumab [Textfelder] OR MK-3222 [Textfelder] OR ilumya [Textfelder] OR ilumetri [Textfelder] OR SCH-900222 [Textfelder] OR SUNPG-1622 [Textfelder] OR SUNPG-1623 [Textfelder] OR SUNPG [Textfelder]
Treffer	2
Anmerkungen	Es wurde keine Einschränkung auf die Indikation Psoriasis vorgenommen. Die zusätzliche Suche nach MK3222 [Textfelder], MK 3222 [Textfelder], SCH900222 [Textfelder], SCH 900222 [Textfelder], SUNPG1622 [Textfelder], SUNPG 1622 [Textfelder], SUNPG1623 [Textfelder] und SUNPG 1623 [Textfelder] ergab keine zusätzlichen Treffer.

Die Suche in Studienregistern erfolgte am 04.10.2018 und ergab insgesamt 27 Treffer. Von diesen wurden 19 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D). Die verbleibenden 8 Treffer waren relevante Treffer, aus denen insgesamt 2 Studien identifiziert wurden.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-86: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern (RCT für indirekte Vergleiche)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.10.2018
Suchstrategie	(Cyclosporine OR Ciclosporine OR Cyclosporin OR Ciclosporin OR CsA OR sandimmun OR neoral) AND psoriasis (Fumerate OR Fumarat OR Fumarates OR Dimethyl Fumarate OR Dimethylfumarate OR dmf OR fumaderm OR BG12 OR BG00012 OR 00012, BG OR BG-12 OR BG-00012 OR FAG-201 OR 201, FAG OR FAG201 OR LAS-41008 OR LAS OR LAS41008) AND psoriasis (methotrexate OR methotrexat OR MTX OR lantarel OR metex OR methotrexamed OR Mexate OR Ledertrexate OR Rheumatex OR Trexall OR Abitrexate OR Amethopterin) AND psoriasis (secukinumab OR ain457 OR 875356-44-8 OR 875356-44-7 OR DLG4EML025 OR cosentyx) AND psoriasis
Treffer	291 (40+74+90+87)
Anmerkungen	-
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.10.2018
Suchstrategie	(Cyclosporine OR Ciclosporine OR Cyclosporin OR Ciclosporin OR sandimmun OR neoral OR CsA) AND psoria* (Fumerate OR Fumarat OR Fumarates OR Dimethyl Fumarate OR Dimethylfumarate OR dmf OR fumaderm OR BG12 OR BG00012 OR 00012, BG OR BG-12 OR BG-00012 OR FAG-201 OR 201, FAG OR FAG201 OR LAS-41008 OR LAS OR LAS41008) AND psoria* (methotrexate OR methotrexat OR MTX OR lantarel OR metex OR methotrexamed OR Mexate OR Ledertrexate OR Rheumatex OR Trexall OR Abitrexate OR Amethopterin) AND psoria* (secukinumab OR ain457 OR 875356-44-8 OR 875356-44-7 OR DLG4EML025 OR cosentyx) AND psoria*
Treffer	339 (55+112+118+54)
Anmerkungen	-
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	08.10.2018
Suchstrategie	Cyclosporine AND psoria* OR Ciclosporine AND psoria* OR Cyclosporin AND psoria* OR Ciclosporin AND psoria* OR sandimmun AND psoria* OR neoral AND psoria* OR CsA AND psoria* Fumerate AND psoria* OR Fumarat AND psoria* OR Fumarates AND psoria* OR Dimethyl Fumarate AND psoria* OR Dimethylfumarate AND psoria* OR dmf AND psoria* OR fumaderm AND psoria* OR BG12 AND psoria* OR BG-12 AND psoria* OR BG00012 AND psoria* OR 00012, BG AND psoria* OR BG-00012 AND psoria* OR FAG-201 AND psoria* OR 201, FAG AND psoria* OR FAG201 AND psoria* OR LAS-41008 AND psoria* OR LAS AND psoria* OR LAS41008 AND psoria*

	methotrexate AND psoria* OR methotrexat AND psoria* OR MTX AND psoria* OR lantarel AND psoria* OR metex AND psoria* OR Ledertrexate AND psoria* OR Rheumatrex AND psoria* OR Trexall AND psoria* OR Abitrexate AND psoria* OR Amethopterin AND psoria* secukinumab AND psoria* OR ain457 AND psoria* OR 875356-44-8 AND psoria* OR 875356-44-7 AND psoria* OR DLG4EML025 AND psoria* OR cosentyx AND psoria*
Treffer	Ciclosporin: 81 Einträge für 47 Studien Fumarsäureester: 45 Einträge für 31 Studien Methotrexat: 248 Einträge für 115 Studien Secukinumab: 395 Einträge für 123 Studien Gesamt: 316 Studien
Anmerkungen	-
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	08.10.2018
Suchstrategie	Cyclosporine [Textfelder] OR Ciclosporine [Textfelder] OR Cyclosporin [Textfelder] OR Ciclosporin [Textfelder] OR sandimmun [Textfelder] OR neoral [Textfelder] OR CsA [Textfelder] AND psoriasis [Textfelder] Fumarat [Textfelder] OR Dimethyl Fumarate [Textfelder] OR Dimethylfumarate [Textfelder] OR dmf [Textfelder] OR fumaderm [Textfelder] OR BG-12 [Textfelder] OR BG-00012 [Textfelder] OR FAG-201 [Textfelder] AND psoriasis [Textfelder] methotrexate [Textfelder] OR methotrexat [Textfelder] OR MTX [Textfelder] OR lantarel [Textfelder] OR metex [Textfelder] OR Ledertrexate [Textfelder] OR Rheumatrex [Textfelder] OR Trexall [Textfelder] OR Abitrexate [Textfelder] OR Amethopterin [Textfelder] AND psoriasis [Textfelder] secukinumab [Textfelder] OR ain457 [Textfelder] OR 875356-44-8 [Textfelder] OR 875356-44-7 [Textfelder] OR DLG4EML025 [Textfelder] OR cosentyx [Textfelder] AND psoriasis [Textfelder]
Treffer	127 (27+12+56+32)
Anmerkungen	Die zusätzliche Suche nach BG12 [Textfelder], FAG201 [Textfelder], FAG201 [Textfelder], Fumerate [Textfelder], BG00012 [Textfelder], LAS-41008 [Textfelder] und Fumerates [Textfelder] ergaben keine weiteren Treffer.

Die Suche in Studienregistern erfolgte am 04.10.2018 und ergab insgesamt 1073 Treffer. Da für vier verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien gesucht wurde, kam es auch zu Dubletten innerhalb der verschiedenen Studienregister. Insgesamt konnten 224 Dubletten identifiziert werden. Von den restlichen 849 Treffen wurden 836 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D). Die verbleibenden 13 Treffer waren relevante Treffer, aus denen insgesamt 3 Studien identifiziert wurden.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine separate Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen vorgenommen. Zur Identifikation von geeigneten Studien für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurde die unter 4-B2 dargestellte Suche unter Anwendung der in Tabelle 4-3 beschriebenen Ein- und Ausschlussgründe herangezogen.

Tabelle 4-87: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern (Weitere Untersuchungen)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.10.2018
Suchstrategie	(Cyclosporine OR Ciclosporine OR Cyclosporin OR Ciclosporin OR CsA OR sandimmun OR neoral) AND psoriasis (Fumerate OR Fumarat OR Fumarates OR Dimethyl Fumarate OR Dimethylfumarate OR dmf OR fumaderm OR BG12 OR BG00012 OR 00012, BG OR BG-12 OR BG-00012 OR FAG-201 OR 201, FAG OR FAG201 OR LAS-41008 OR LAS OR LAS41008) AND psoriasis (methotrexate OR methotrexat OR MTX OR lantarel OR metex OR methotrexamed OR Mexate OR Ledertrexate OR Rheumatrex OR Trexall OR Abitrexate OR Amethopterin) AND psoriasis (secukinumab OR ain457 OR 875356-44-8 OR 875356-44-7 OR DLG4EML025 OR cosentyx) AND psoriasis
Treffer	291 (40+74+90+87)
Anmerkungen	-
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.10.2018
Suchstrategie	(Cyclosporine OR Ciclosporine OR Cyclosporin OR Ciclosporin OR sandimmun OR neoral OR CsA) AND psoria* (Fumerate OR Fumarat OR Fumarates OR Dimethyl Fumarate OR Dimethylfumarate OR dmf OR fumaderm OR BG12 OR BG00012 OR 00012, BG OR BG-12 OR BG-00012 OR FAG-201 OR 201, FAG OR FAG201 OR LAS-41008 OR LAS OR LAS41008) AND psoria* (methotrexate OR methotrexat OR MTX OR lantarel OR metex OR methotrexamed OR Mexate OR Ledertrexate OR Rheumatrex OR Trexall OR Abitrexate OR Amethopterin) AND psoria* (secukinumab OR ain457 OR 875356-44-8 OR 875356-44-7 OR DLG4EML025 OR cosentyx) AND psoria*
Treffer	339 (55+112+118+54)
Anmerkungen	-
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	08.10.2018

Suchstrategie	Cyclosporine AND psoria* OR Ciclosporine AND psoria* OR Cyclosporin AND psoria* OR Ciclosporin AND psoria* OR sandimmun AND psoria* OR neoral AND psoria* OR CsA AND psoria* Fumerate AND psoria* OR Fumarat AND psoria* OR Fumarates AND psoria* OR Dimethyl Fumarate AND psoria* OR Dimethylfumarate AND psoria* OR dmf AND psoria* OR fumaderm AND psoria* OR BG12 AND psoria* OR BG-12 AND psoria* OR BG00012 AND psoria* OR 00012, BG AND psoria* OR BG-00012 AND psoria* OR FAG-201 AND psoria* OR 201, FAG AND psoria* OR FAG201 AND psoria* OR LAS-41008 AND psoria* OR LAS AND psoria* OR LAS41008 AND psoria* methotrexate AND psoria* OR methotrexat AND psoria* OR MTX AND psoria* OR lantarel AND psoria* OR metex AND psoria* OR Ledertrexate AND psoria* OR Rheumatrex AND psoria* OR Trexall AND psoria* OR Abitrexate AND psoria* OR Amethopterin AND psoria* secukinumab AND psoria* OR ain457 AND psoria* OR 875356-44-8 AND psoria* OR 875356-44-7 AND psoria* OR DLG4EML025 AND psoria* OR cosentyx AND psoria*
Treffer	Ciclosporin: 81 Einträge für 47 Studien Fumarsäureester: 45 Einträge für 31 Studien Methotrexat: 248 Einträge für 115 Studien Secukinumab: 395 Einträge für 123 Studien Gesamt: 316 Studien
Anmerkungen	-
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	08.10.2018
Suchstrategie	Cyclosporine [Textfelder] OR Ciclosporine [Textfelder] OR Cyclosporin [Textfelder] OR Ciclosporin [Textfelder] OR sandimmun [Textfelder] OR neoral [Textfelder] OR CsA [Textfelder] AND psoriasis [Textfelder] Fumarat [Textfelder] OR Dimethyl Fumarate [Textfelder] OR Dimethylfumarate [Textfelder] OR dmf [Textfelder] OR fumaderm [Textfelder] OR BG-12 [Textfelder] OR BG-00012 [Textfelder] OR FAG-201 [Textfelder] AND psoriasis [Textfelder] methotrexate [Textfelder] OR methotrexat [Textfelder] OR MTX [Textfelder] OR lantarel [Textfelder] OR metex [Textfelder] OR Ledertrexate [Textfelder] OR Rheumatrex [Textfelder] OR Trexall [Textfelder] OR Abitrexate [Textfelder] OR Amethopterin [Textfelder] AND psoriasis [Textfelder] secukinumab [Textfelder] OR ain457 [Textfelder] OR 875356-44-8 [Textfelder] OR 875356-44-7 [Textfelder] OR DLG4EML025 [Textfelder] OR cosentyx [Textfelder] AND psoriasis [Textfelder]
Treffer	127 (27+12+56+32)
Anmerkungen	Die zusätzliche Suche nach BG12 [Textfelder], FAG201 [Textfelder], FAG201 [Textfelder], Fumerate [Textfelder], BG00012 [Textfelder], LAS-41008 [Textfelder] und Fumarates [Textfelder] ergaben keine weiteren Treffer.

Dabei wurden die folgenden Studien als relevante Studien für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich identifiziert: PRIME (fortlaufende Nummern 43, 223, 329, 352, 555, 588, 691, 701, 847, 855, 949, 976, 998 und 1055), RHBZ (fortlaufende Nummern 46, 133, 355, 459, 703 und 922) und POLARIS (fortlaufende Nummern 44, 361, 693 und 975).

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-88: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (bibliografische Recherche)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
Suche nach Studien mit Etanercept als Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich		
1	Korman NJ, Sofen H, Fretzin S, Rich P, Zhao Y, Herrera V, et al. (2017): Secukinumab provides better relief from the impact of psoriasis on daily activities and personal relationships than etanercept: results of two phase 3 placebo-controlled randomized clinical trials in moderate-to-severe psoriasis. <i>Journal of Dermatological Treatment</i> ; 28(5):384-9	A1 (Studienpopulation)
2	Strober B, Gottlieb AB, Sherif B, Mollon P, Gilletteau I, McLeod L, et al. (2017): Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> ; 76(4):655-61.	A1 (Studienpopulation)
3	Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. (2014): Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. <i>New England Journal of Medicine</i> ; 371(4):326-38.	A1 (Studienpopulation)
4	Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, Martin R, et al. (2015): Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. <i>Journal of drugs in dermatology: JDD</i> ; 14(8):821-33.	A1 (Studienpopulation)
5	Armstrong AW, Feldman SR, Korman NJ, Meng X, Guana A, Nyirady J, et al. (2016): Assessing the overall benefit of a medication: cumulative benefit of secukinumab over time in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. <i>Journal of Dermatological Treatment</i> ; 28(3):200-5.	A1 (Studienpopulation)

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-89: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach Studien mit Tildrakizumab und dem Fumarsäureester Fumaderm® für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich (bibliografische Recherche)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
Suche nach Studien mit Tildrakizumab und dem Fumarsäureester Fumaderm® für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich		
1	Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T (2009): Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis—a retrospective study (FUTURE). JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft; 7(7):603-10.	A4 (Kein vergleichbarer Endpunkt)
2	Dickel H, Bruckner T, Altmeyer P (2018): Long-term real-life safety profile and effectiveness of fumaric acid esters in psoriasis patients: a single-centre, retrospective, observational study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology;	A4 (Kein vergleichbarer Endpunkt)
3	Maul J-T, Djamei V, Kolios AG, Meier B, Czernielewski J, Jungo P, et al. (2016): Efficacy and survival of systemic psoriasis treatments: an analysis of the Swiss registry SDNTT. Dermatology; 232(6):640-7.	A1 (Studienpopulation)
4	Inzinger M, Weger W, Heschl B, Salmhofer W, Quehenberger F, Wolf P (2013): Methotrexate vs. fumaric acid esters in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: data registry report on the efficacy under daily life conditions. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology; 27(7):861-6.	A1 (Studienpopulation)
5	Bayard W, Hunziker T, Krebs A, Speiser P, Joshi R (1987): Fumaric-Acid Derivates In Oral Long-Term Treatment Of Psoriasis. Hautarzt; 38(5):279-85.	A2 (Intervention)
6	Thio H, Van Der Schroeff J, Nugteren-Huying W, Vermeer B (1995): Long-term systemic therapy with dimethylfumarate and monoethylfumarate (Fumaderm®) in psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology; 4(1):35-40.	A1 (Studienpopulation)
7	Altmeyer P, Hartwig R, Matthes U (1996): Efficacy and safety profile of fumaric acid esters in oral long-term therapy with severe treatment refractory psoriasis vulgaris. A study of 83 patients. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete; 47(3):190-6.	A4 (Kein vergleichbarer Endpunkt)
8	Kolbach DN, Nieboer C (1992): Fumaric acid therapy in psoriasis: results and side effects of 2 years of treatment. Journal of the American Academy of Dermatology; 27(5):769-71.	A2 (Intervention)
9	Nugteren-Huying WM, van der Schroeff JG, Hermans J, Suurmond D (1990): Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of the American Academy of Dermatology; 22(2):311-2.	A2 (Intervention)
10	Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P, et al. (1994): Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives: results of a multicenter double-blind study in 100 patients. Journal of the American Academy of Dermatology; 30(6):977-81.	A5 (Studiendauer)

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-90: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienregisterrecherche)

Nr.	Studie	Identifizier	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	Merck Sharp & Dohme Corp.: A Study to Determine the Optimal Dose of Tildrakizumab (SCH 900222/MK-3222) for the Treatment of Moderate-to-severe Chronic Plaque Psoriasis (P05495) (MK-3222-003) URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225731	NCT01225731	A3 (Komparator), A5 (Studiendauer)
2	Sun Pharma Global: Efficacy and Safety Study of SUNPG1623 URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02980692	NCT02980692	A1 (Studienpopulation)
3	Sun Pharma Global: A Long Term Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects With Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03552276	NCT03552276	A1 (Studienpopulation)
4	Sun Pharma Global: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous MK-3222 in Participants With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis (MK-3222-012) URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01936688	NCT01936688	A7 (Publikationstyp) ³⁶
ICTRP			
5	Sun Pharma Global: A Multiple-Dose, Long-Term Extension Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects with Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who have previously completed studies with Tildrakizumab	2018-001060-35	A1 (Studienpopulation)

³⁶ Es handelt sich hierbei um die Studie P011, die Tildrakizumab gegenüber Etanercept vergleicht. Diese wird im Dossier sowohl unter Abschnitt 4.3.1.3 (Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien) als auch unter Abschnitt 4.3.2.1.3 (Ergebnisse aus indirekten Vergleichen) dargestellt. Auf Grund eines Wechsels des Sponsors sind unterschiedliche Bezeichnungen und Studieneinträge der P011-Studie in den Registern vorhanden.

Nr.	Studie	Identifizier	Ausschlussgrund
	URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001060-35-HU		
6	Sun Pharma Global: A Multiple-Dose, Long-Term Extension Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects With Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis Who Have Previously Completed Studies With Tildrakizumab URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552276	NCT03552276	A1 (Studienpopulation)
7	Sun Pharma Global: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose, Phase 2b Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003937-62-HU	2016-003937-62	A1 (Studienpopulation)
8	Sun Pharma Global: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose, Phase 2b Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects With Active Psoriatic Arthritis URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02980692	NCT02980692	A1 (Studienpopulation)
9	Schering-Plough Research Institute: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Dose-Range Finding Study of Subcutaneous SCH 900222 in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017272-24-DE	2009-017272-24	A3 (Komparator), A5 (Studiendauer)
10	Sun Pharma Global: A 28-Week, Phase 3, Randomized, Active Comparator and Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous SCH 900222 / MK-3222, Followed by an Optional Long-Term Safety Extension Study, in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis (Protocol No. MK-3222-012) URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936688	2009-017272-24	A7 (Publikationstyp) ³⁷
EU-CTR			
11	Sun Pharma Global: A Multiple-Dose, Long-Term Extension Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects with Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who have previously completed studies with Tildrakizumab URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001060-35/ES	2018-001060-35	A1 (Studienpopulation)

³⁷ Es handelt sich hierbei um die Studie P011, die Tildrakizumab gegenüber Etanercept vergleicht. Diese wird im Dossier sowohl unter Abschnitt 4.3.1.3 (Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien) als auch unter Abschnitt 4.3.2.1.3 (Ergebnisse aus indirekten Vergleichen) dargestellt. Auf Grund eines Wechsels des Sponsors sind unterschiedliche Bezeichnungen und Studieneinträge der P011-Studie in den Registern vorhanden.

Nr.	Studie	Identifier	Ausschlussgrund
12	Sun Pharma Global: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose, Phase 2b Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003937-62/ES	2016-003937-62	A1 (Studienpopulation)
13	Schering-Plough Research Institute: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Dose-Range Finding Study of Subcutaneous SCH 900222 in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017272-24/DE	2009-017272-24	A3 (Komparator), A5 (Studiendauer)
14	Schering-Plough Research Institute: A Study to Assess the Clinical Effects of SCH 527123 in Psoriasis. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006601-83/DK	2006-006601-83	A2 (Intervention)
15	Schering-Plough Research Institute: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effect of Golumumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Axial Spondyloarthritis (Phase 3b, Protocol No. P07642, also known as MK-8259-006-00) URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000311-34/DE	2011-000311-34	A2 (Intervention)
16	Charité - Universitätsmedizin Berlin Skin penetration of anti-inflammatory compounds in lesional compared to non-lesional skin of psoriasis patients URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003802-14/DE	2016-003802-14	A2 (Intervention)

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

Nr.	Studie	Identifizier	Ausschlussgrund
17	Schering-Plough Research Institute: A Long-Term Efficacy and Safety Study of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005367-28/DE	2005-005367-28	A2 (Intervention)
18	Sun Pharma Global: A 28-Week, Phase 3, Randomized, Active Comparator and Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous SCH 900222 / MK-3222, Followed by an Optional Long-Term Safety Extension Study, in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001740-54/HU	2013-001740-54	A7 (Publikationstyp) ³⁸
PharmNet.Bund			
19	Schering-Plough Research Institute: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Dose-Range Finding Study of Subcutaneous SCH 900222 in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	2009-017272-24	A3 (Komparator), A5 (Studiendauer)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-91: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche für adjustierte indirekte Vergleiche mit Etanercept als Brückenkompator (Studienregisterrecherche)

Nr.	Studie	Identifizier	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	Efficacy and Safety of Cyclosporine A Microemulsion in Maintenance Patients With Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00438360	A2 (Intervention)
2	Effects of Treatment With Biological Agents on Vascular and Cardiac Function in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02144857	A6 (Studientyp)
3	CYA Versus MMF for Treatment of Moderate-Severe Psoriasis. - ClinicalTrials.gov	NCT00295425	A6 (Studientyp)
4	Comparison Study of Psoriasis Severity Assessment Tools - ClinicalTrials.gov	NCT02655705	A6 (Studientyp)
5	Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A - ClinicalTrials.gov	NCT02547714	A1 (Studienpopulation)

³⁸ Es handelt sich hierbei um die Studie P011, die Tildrakizumab gegenüber Etanercept vergleicht. Diese wird im Dossier sowohl unter Abschnitt 4.3.1.3 (Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien) als auch unter Abschnitt 4.3.2.1.3 (Ergebnisse aus indirekten Vergleichen) dargestellt. Auf Grund eines Wechsels des Sponsors sind unterschiedliche Bezeichnungen und Studieneinträge der P011-Studie in den Registern vorhanden.

6	A Study of Efalizumab in Participants With Moderate to Severe Chronic Psoriasis Who Have Failed, Have a Contraindication to, or Are Intolerant of Other Systemic Therapies - ClinicalTrials.gov	NCT00249808	A2 (Intervention)
7	Evaluation of Etanercept in Patients With Plaque Psoriasis After Stopping Ciclosporin Therapy - ClinicalTrials.gov	NCT00581555	A2 (Intervention)
8	The Effectiveness of Lower Cyclosporine Doses for Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00377325	A6 (Studientyp)
9	Swiss Dermatology Network of Targeted Therapies (SDNTT) - ClinicalTrials.gov	NCT01706692	A6 (Studientyp)
10	Assessing the Long Term Effectiveness and Safety of Biotherapies in the Treatment of Cutaneous Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01617018	A6 (Studientyp)
11	Efficacy and Tolerability Study of Topical Ciclosporin in a Psoriasis Plaque Test - ClinicalTrials.gov	NCT00578370	A2 (Intervention)
12	Randomized, Placebo and Ciclosporin Controlled Study of ISA247 in Plaque Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT00408187	A2 (Intervention)
13	To Study the Effects of CD25 and Low Dose Cyclosporin in the Treatment of Active Psoriasis Vulgaris - ClinicalTrials.gov	NCT00050648	A6 (Studientyp)
14	Transitioning From Cyclosporine to Alefacept in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00143806	A2 (Intervention)
15	PsoBest - The German Psoriasis Registry - ClinicalTrials.gov	NCT01848028	A6 (Studientyp)
16	Moderate Weight Loss Makes Obese Patients With Severe Chronic Plaque Psoriasis Responsive to Sub-Optimal Dose of Cyclosporine: an Investigator Blinded, Controlled, Randomized Clinical Trial - ClinicalTrials.gov	NCT00512187	A6 (Studientyp)
17	Change From Any Systemic psoriasis therapy to Raptiva - ClinicalTrials.gov	NCT00697593	A6 (Studientyp)
18	Effective Study of Live Attenuated Varicella Vaccine to Treat Severe Resistant Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01356004	A2 (Intervention)
19	TRUST Study: Raptiva ® in Hand & Foot Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00739882	A2 (Intervention)
20	Study of Therapeutic Options for Subjects Discontinuing Efalizumab and Experiencing Disease Recurrence - ClinicalTrials.gov	NCT01079988	A2 (Intervention)
21	Assessing the Efficacy and Safety of Metformin in Treatment of Moderate Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02644954	A2 (Intervention)
22	Safety and Efficacy of Infliximab in Palmoplantar Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00629772	A1 (Studienpopulation)

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

23	Spanish Registry of Systemic Treatments in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02075697	A6 (Studientyp)
24	Raptiva in Palm and Sole Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00972543	A2 (Intervention)
25	Infliximab in High Need Versus Low Need Psoriasis Patients: The IHELP Study (Study P04320)(COMPLETED) - ClinicalTrials.gov	NCT00254982	A3 (Studienkomparator)
26	An Investigational Study of Cyclosporine on Experimental Medication BMS-986165 in Healthy Male Participants - ClinicalTrials.gov	NCT03419910	A3 (Studienkomparator)
27	A Placebo-Controlled Double-Blind Study on the Safety and Efficacy of Etanercept in Palmoplantar Pustulosis - ClinicalTrials.gov	NCT00353119	A1 (Studienpopulation)
28	Evaluation of Vitamin D Levels in Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT01903317	A6 (Studientyp)
29	Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01812954	A6 (Studientyp)
30	Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) - ClinicalTrials.gov	NCT00508547	A6 (Studientyp)
31	To Study the Use of Humanized CD25 in Preventing the Relapse of Psoriasis Vulgaris - ClinicalTrials.gov	NCT00050661	A6 (Studientyp)
32	Alefacept for Prevention of Graft Versus Host Disease (GVHD) - ClinicalTrials.gov	NCT00361413	A2 (Intervention)
33	Alefacept for Chronic Graft Versus Host Disease - ClinicalTrials.gov	NCT00397332	A2 (Intervention)
34	Pilot Study of Ustekinumab for Subjects With Chronic Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov	NCT01806662	A1 (Studienpopulation)
35	Alefacept in Patients With Relapsed/Refractory Aplastic Anemia - ClinicalTrials.gov	NCT01267643	A2 (Intervention)
36	Efalizumab to Treat Uveitis - ClinicalTrials.gov	NCT00280826	A2 (Intervention)
37	Evaluation of Spa Therapy in the Treatment of Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02098213	A2 (Intervention)
38	Role of Antimicrobial Peptides in Host Defense Against Vaccinia Virus - ClinicalTrials.gov	NCT00407069	A6 (Studientyp)
39	Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation in Peripheral Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT03058900	A2 (Intervention)
40	Busulfan, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer - ClinicalTrials.gov	NCT00245037	A2 (Intervention)

41	A Trial Comparing the Efficacy of Subcutaneous Injections of Brodalumab to Oral Administrations of Fumaric Acid Esters in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03331835	A4 (Endpunkt)
42	A Study to Assess the Efficacy of Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov	NCT03255382	A4 (Endpunkt)
43	Study of Secukinumab Compared to Fumaderm® in Adults With Moderate to Severe Psoriasis. - ClinicalTrials.gov	NCT02474082	A3 (Studienkomparator)
44	A Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02951533	A3 (Studienkomparator)
45	LAS41008 in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01726933	A3 (Studienkomparator)
46	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Naïve to Systemic Treatment - ClinicalTrials.gov	NCT02634801	A3 (Studienkomparator)
47	Efficacy Study on Dimethyl Fumarate to Treat Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01815723	A2 (Intervention)
48	Exploratory Study to Investigate Efficacy of LAS41004 in a Psoriasis Plaque Test - ClinicalTrials.gov	NCT01360944	A2 (Intervention)
49	A Intra-individual Comparison to Investigate the Efficacy and the Safety of LAS41004 Formulation in Mild to Moderate Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02180464	A1 (Studienpopulation)
50	The Influence of Adalimumab on Cardiovascular and Metabolic Risk in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01088165	A2 (Intervention)
51	Clinical Trial to Investigate Efficacy of LAS41004 in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01283698	A2 (Intervention)
52	Study to Investigate Dose-related Efficacy of LAS41004 in the Treatment of Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01119339	A2 (Intervention)
53	Efficacy, Tolerability and Safety of LAS41004 Formulations in a Psoriasis Plaque Test - ClinicalTrials.gov	NCT02111499	A2 (Intervention)
54	A Study to Assess the Efficacy and Safety of PPC-06 (Tepilamide Fumarate) - ClinicalTrials.gov	NCT03421197	A2 (Intervention)
55	Efficacy and Tolerability of LAS41004 Formulations in a Non-occlusive Psoriasis Plaque Test - ClinicalTrials.gov	NCT01462643	A2 (Intervention)
56	Fumaric Acid Ester-PUVA Therapy Versus Acitretin -PUVA Therapy in Pustular Palmoplantar Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00811005	A2 (Intervention)

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

57	Study of the Effects of the Organism on Monomethyl Fumarate (MMF) After the Administration of LAS41008 - ClinicalTrials.gov	NCT02955693	A2 (Intervention)
58	Study on Therapy With Dimethylfumarate (DMF) in Patients With Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL) - ClinicalTrials.gov	NCT02546440	A1 (Studienpopulation)
59	Study of Utilization Patterns of Dimethyl Fumarate in Germany - ClinicalTrials.gov	NCT02969304	A6 (Studientyp)
60	Chronic Plaque Psoriasis (Ps) Registry - ClinicalTrials.gov	NCT00799877	A6 (Studientyp)
61	Efficacy of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Patients With Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02074982	A3 (Studienkomparator)
62	Plaque Psoriasis Efficacy and Safety With Secukinumab - ClinicalTrials.gov	NCT02409667	A6 (Studientyp)
63	Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01806597	A1 (Studienpopulation)
64	An Observational Study to Assess Patient Satisfaction and Control of Psoriasis With Calcipotriene/Betamethasone Dipropionate (Taclonex®) Topical Suspension, and Effect on Quality of Life - ClinicalTrials.gov	NCT01982552	A6 (Studientyp)
65	Proof-of-concept Study of Forward Pharma (FP)187 in Patients With Mild/Moderate Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02475304	A6 (Studientyp)
66	A Phase 4 Study of Efficacy and Safety of Apremilast in Subjects With Moderate Plaque Psoriasis. - ClinicalTrials.gov	NCT02425826	A2 (Intervention)
67	Patient Satisfaction Following Twice Daily Dosing With DFD-01 in Subjects With Moderate Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02749799	A6 (Studientyp)
68	Evaluate the Efficacy and Safety of M518101 in Subjects With Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01878461	A2 (Intervention)
69	Study to Demonstrate Equivalent Efficacy and to Compare Safety of Biosimilar Adalimumab (GP2017) and Humira - ClinicalTrials.gov	NCT02016105	A2 (Intervention)
70	Assessment and Tracking of Long-term Alefacept Safety - ClinicalTrials.gov	NCT00454701	A2 (Intervention)
71	An Investigational Study to Evaluate Experimental Medication BMS-986165 Compared to Placebo and a Currently Available Treatment in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03611751	A2 (Intervention)

72	Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) - ClinicalTrials.gov	NCT00508547	A6 (Studientyp)
73	Study of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Subjects With Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02826603	A3 (Studienkomparator)
74	Phase 3 Study of M923 and Humira® in Subjects With Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02581345	A2 (Intervention)
75	Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects - ClinicalTrials.gov	NCT01708629	A3 (Studienkomparator)
76	Safety and Efficacy of Secukinumab Compared to Etanercept in Subjects With Moderate to Severe, Chronic Plaque-Type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01358578	A1 (Studienpopulation)
77	MSB11022 in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02660580	A6 (Studientyp)
78	A Study of the Safety and Efficacy of Ustekinumab (CNTO 1275) in Patients With Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00307437	A2 (Intervention)
79	A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-2) - ClinicalTrials.gov	NCT01597245	A3 (Studienkomparator)
80	A Study of Ixekizumab (LY2439821) Compared to Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03573323	A3 (Studienkomparator)
81	Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens - ClinicalTrials.gov	NCT01406938	A2 (Intervention)
82	Efficacy and Safety of Prurisol Administered Orally for Active Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02949388	A2 (Intervention)
83	Spanish Registry of Systemic Treatments in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02075697	A6 (Studientyp)
84	Efficacy and Safety of Prurisol Administered Orally for Active Mild to Moderate Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02494479	A2 (Intervention)
85	Safety and Efficacy of IDP-122 in the Treatment of Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02514577	A2 (Intervention)
86	BE Study of Calcipotriene Hydrate and Betamethasone Dipropionate Topical Suspension in the Treatment of Scalp Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03122353	A2 (Intervention)

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

87	To Study Generic Calcipotriene and Betamethasone Dipropionate Topical Suspension, 0.005%/0.064%, in the Treatment of Scalp Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03331523	A2 (Intervention)
88	A Study to Evaluate Psoriasis Outcomes and Safety Events in Patients With Chronic Moderate to Severe Plaque Psoriasis (RESPONSE) - ClinicalTrials.gov	NCT00096928	A3 (Studienkomparator)
89	Study of the Efficacy of Early Intervention With Secukinumab 300 mg s.c. Compared to Narrow-band UVB in Patients With New-onset Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03020199	A3 (Studienkomparator)
90	Study to Evaluate the Benefits for the Patient Associated With the Treatment of Plaque Psoriasis With Apremilast After Other Systemic Treatment in Conditions of Clinical Practice in Spain - ClinicalTrials.gov	NCT03539419	A2 (Intervention)
91	Beneficial Effect of Insulin Glulisine by Lipoatrophy and Type 1 Diabetes (LAS) - ClinicalTrials.gov	NCT02914886	A2 (Intervention)
92	4 Year Extension Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01640951	A3 (Studienkomparator)
93	Adalimumab in Combination With Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis and Insufficient Response to Classic Systemic Treatment - ClinicalTrials.gov	NCT00574249	A3 (Studienkomparator)
94	ACT-128800 in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01208090	A2 (Intervention)
95	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of P-3073 Nail Solution in the Treatment of Mild to Moderate Psoriatic Fingernail/s - ClinicalTrials.gov	NCT03079973	A2 (Intervention)
96	Study Evaluating Etanercept on Skin and Joint Disease in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00245960	A1 (Studienpopulation)
97	Community Based Trial for AMEVIVE® - ClinicalTrials.gov	NCT00168753	A6 (Studientyp)
98	An Open-Label Study to Evaluate the Response to Adalimumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis Who Have Failed Standard Therapy or TNF-Alpha Inhibitors (RHAPSODY) - ClinicalTrials.gov	NCT00478660	A1 (Studienpopulation)
99	The Effect of BMS-986165 Combined With an Oral Contraceptive (Ethinyl Estradiol/Norethindrone) in Healthy Female Patients - ClinicalTrials.gov	NCT03262727	A2 (Intervention)
100	Study of Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects With Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02024646	A1 (Studienpopulation)

101	A 24 Week Open Label Study of the Utility of Adalimumab in Active Axial Forms of Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00963313	A1 (Studienpopulation)
102	Open-Label Extension Study Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01976364	A1 (Studienpopulation)
103	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (SELECT-PsA 2) - ClinicalTrials.gov	NCT03104374	A2 (Intervention)
104	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug - ClinicalTrials.gov	NCT03104400	A2 (Intervention)
105	An Effectiveness and Safety Study of CNTO 1275 in Patients With Active Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00267956	A1 (Studienpopulation)
106	Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) - ClinicalTrials.gov	NCT01392326	A1 (Studienpopulation)
107	Tofacitinib In Psoriatic Arthritis Subjects With Inadequate Response to TNF Inhibitors - ClinicalTrials.gov	NCT01882439	A1 (Studienpopulation)
108	Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis: Comparator Study - ClinicalTrials.gov	NCT01877668	A1 (Studienpopulation)
109	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Secukinumab 300 mg and 150 mg in Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) After 16 Weeks of Treatment Compared to Placebo - ClinicalTrials.gov	NCT02798211	A1 (Studienpopulation)
110	Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02376790	A1 (Studienpopulation)
111	Study of the Efficacy and Safety of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis With Axial Skeleton Involvement - ClinicalTrials.gov	NCT02721966	A1 (Studienpopulation)
112	A Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KX2-391 Ointment 1% on AK on Face or Scalp - ClinicalTrials.gov	NCT03285477	A2 (Intervention)
113	Study To Evaluate Pf-04965842 In Subjects With Moderate To Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov	NCT02780167	A1 (Studienpopulation)
114	Extension Study up to 3 Years for Secukinumab in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01892436	A1 (Studienpopulation)

115	Methotrexate Polyglutamates as a Marker of Clinical Response and Toxicity in the Treatment of Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02174354	A6 (Studientyp)
116	Trial in Patients With Psoriasis Treated With Methotrexate Using an Optimized Treatment Schedule (METOP) - ClinicalTrials.gov	NCT02902861	A3 (Studienkomparator)
117	Pharmacogenomics Study on Treatment of Psoriasis Vulgaris by Methotrexate - ClinicalTrials.gov	NCT02715947	A6 (Studientyp)
118	Multicenter Randomized Double Blind Controlled-study to Assess the Potential of Methotrexate Versus Placebo to Improve and Maintain Response to Anti TNF- Alpha Agents in Adult Patients With Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02829424	A3 (Studienkomparator)
119	A Double Blind Study in Pediatric Subjects With Chronic Plaque Psoriasis, Studying Adalimumab vs. Methotrexate - ClinicalTrials.gov	NCT01251614	A3 (Studienkomparator)
120	The Effects of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis (Study P04271AM2)(COMPLETED) - ClinicalTrials.gov	NCT00251641	A3 (Studienkomparator)
121	Mechanism of Action Study for Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00932113	A6 (Studientyp)
122	Optimizing Psoriasis Treatment of Etanercept Combined Methotrexate - ClinicalTrials.gov	NCT02313922	A3 (Studienkomparator)
123	Comparison of Oral Versus Subcutaneous Route of Methotrexate Administration in Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03408756	A2 (Intervention)
124	The Efficacy and Safety of Adding Methotrexate to Etanercept in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01001208	A3 (Studienkomparator)
125	A Study Comparing the Safety and Efficacy of Risankizumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03219437	A3 (Studienkomparator)
126	Comparison Study of Psoriasis Severity Assessment Tools - ClinicalTrials.gov	NCT02655705	A6 (Studientyp)
127	Dose Ranging Study to Compare the Efficacy and Safety of Methotrexate in Plaque Type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01187264	A6 (Studientyp)
128	MAP Study: Methotrexate and Adalimumab in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03217734	A3 (Studienkomparator)
129	A Safety and Efficacy Study of Ustekinumab in Patients With Plaque Psoriasis Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate - ClinicalTrials.gov	NCT01059773	A1 (Studienpopulation)

130	Quality of Life of Patients With Psoriasis Treated With Methotrexate: Prospective, Randomized, Double-blind, Parallel Group Study. - ClinicalTrials.gov	NCT02248792	A6 (Studientyp)
131	Bioavailability in Patient With Psoriasis: Metoject Prefilled Pen - ClinicalTrials.gov	NCT02097173	A6 (Studientyp)
132	Dose Response and Safety Study of Topical Methotrexate for the Treatment of Fingernail Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00666354	A6 (Studientyp)
133	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Naive to Systemic Treatment - ClinicalTrials.gov	NCT02634801	A3 (Studienkomparator)
134	A Study of Safety and Efficacy Comparing ABT-874 Versus Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00679731	A3 (Studienkomparator)
135	Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00235820	A3 (Studienkomparator)
136	Evaluate Whether Combination Therapy With Methotrexate and Raptiva in Psoriasis Patients is Safe and Increases Efficacy - ClinicalTrials.gov	NCT00368654	A3 (Studienkomparator)
137	Study Evaluating Etanercept and Methotrexate in Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00161655	A3 (Studienkomparator)
138	BE Study in Patients - Methotrexate Tablets - ClinicalTrials.gov	NCT02940561	A6 (Studientyp)
139	Safety and Efficacy of UC-MSCs in Patients With Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03424629	A2 (Intervention)
140	Concomitant Longitudinal Evaluation of Adalimumab With Methotrexate in the Real World: the CLEAR Study - ClinicalTrials.gov	NCT02196701	A3 (Studienkomparator)
141	Dose Optimization of Infliximab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis (Study P05315) - ClinicalTrials.gov	NCT00833053	A6 (Studientyp)
142	A Study of Efalizumab in Participants With Moderate to Severe Chronic Psoriasis Who Have Failed, Have a Contraindication to, or Are Intolerant of Other Systemic Therapies - ClinicalTrials.gov	NCT00249808	A2 (Intervention)
143	Efficacy of Novel Drug-combinations for Relief of Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02394301	A6 (Studientyp)
144	Rituxan With or Without Methotrexate in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00509678	A2 (Intervention)
145	Impact of Concomitant MTX on Efficacy, Safety and Adherence of Ustekinumab-treatment in Patients With Active PsA - ClinicalTrials.gov	NCT03148860	A3 (Studienkomparator)

146	Weight Reduction Alone May Not be Sufficient to Maintain Disease Remission in Obese Patients With Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01439425	A6 (Studientyp)
147	Swiss Dermatology Network of Targeted Therapies (SDNTT) - ClinicalTrials.gov	NCT01706692	A6 (Studientyp)
148	Assessing the Long Term Effectiveness and Safety of Biotherapies in the Treatment of Cutaneous Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01617018	A6 (Studientyp)
149	An Observational Study of Infliximab Injection in Ankylosing Spondylitis, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Psoriasis Participants - ClinicalTrials.gov	NCT00760669	A1 (Studienpopulation)
150	National Psoriasis Foundation - Dendritic Cell-Specific Transmembrane Protein (DC-Stamp) Biomarker Study - ClinicalTrials.gov	NCT01123265	A6 (Studientyp)
151	Videocapillaroscopy Assessment During Systemic Agent Therapy in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02162472	A6 (Studientyp)
152	Study of Therapeutic Options for Subjects Discontinuing Efalizumab and Experiencing Disease Recurrence - ClinicalTrials.gov	NCT01079988	A2 (Intervention)
153	A Study to Determine the Efficacy of Taclonex Topical Suspension as a Supplement to Non-biologic Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov	NCT01761019	A2 (Intervention)
154	Oral Psoriasis Treatment Adherence and Intervention Study - ClinicalTrials.gov	NCT02850900	A6 (Studientyp)
155	Change From Any Systemic psoriasis therapY to Raptiva - ClinicalTrials.gov	NCT00697593	A6 (Studientyp)
156	PsoBest - The German Psoriasis Registry - ClinicalTrials.gov	NCT01848028	A6 (Studientyp)
157	A Placebo-controlled Study With an Extension Examining the Safety and Efficacy of Alefacept in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00659412	A2 (Intervention)
158	Comparative Effectiveness of Psoriasis Treatments on Systemic Inflammation - ClinicalTrials.gov	NCT02330380	A6 (Studientyp)
159	Efficacy of Golimumab in Combination With Methotrexate (Mtx) Versus Mtx Monotherapy, in Improving Dactylitis, in Mtx naïve Psoriatic Arthritis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT02065713	A2 (Intervention)
160	TRUST Study: Raptiva © in Hand & Foot Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00739882	A2 (Intervention)
161	Assessment of Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Plaque Psoriasis, Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Patients' Adherence Attitudes to	NCT01768858	A1 (Studienpopulation)

	Maintenance Therapy With a Scheduled Adalimumab Treatment in Routine Clinical Practice - ClinicalTrials.gov		
162	Formulation and Clinical Evaluation of Ethosomal and Liposomal Preparations of Anthralin in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03348462	A2 (Intervention)
163	Long-Term Effects of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis [Extension of Study P04271, NCT00251641] (P04563) - ClinicalTrials.gov	NCT00358670	A3 (Studienkomparator)
164	Safety and Efficacy of Infliximab in Palmoplantar Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00629772	A1 (Studienpopulation)
165	Assessing the Efficacy and Safety of Metformin in Treatment of Moderate Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02644954	A2 (Intervention)
166	Spanish Registry of Systemic Treatments in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02075697	A6 (Studientyp)
167	Raptiva in Palm and Sole Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00972543	A2 (Intervention)
168	The Impact of Targeted Therapy on Microorganism in Patients With Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01504113	A6 (Studientyp)
169	Metformin for Treatment of Psoriasis Combined With Disorders of Glucose and Lipid Metabolism - ClinicalTrials.gov	NCT03629639	A2 (Intervention)
170	On the Impact of Therapeutic Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibition on Anogenital Human Papillomavirus Infection - ClinicalTrials.gov	NCT02376478	A6 (Studientyp)
171	Infliximab in High Need Versus Low Need Psoriasis Patients: The IHELP Study (Study P04320)(COMPLETED) - ClinicalTrials.gov	NCT00254982	A3 (Studienkomparator)
172	Prospective Evaluation of the Radiographic Efficacy of Enbrel - ClinicalTrials.gov	NCT01623752	A6 (Studientyp)
173	A Placebo-Controlled Double-Blind Study on the Safety and Efficacy of Etanercept in Palmoplantar Pustulosis - ClinicalTrials.gov	NCT00353119	A1 (Studienpopulation)
174	An Observational Cohort Study Evaluating Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis in Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02174367	A6 (Studientyp)
175	Initial Treatment With Golimumab in Early PsA - ClinicalTrials.gov	NCT01871649	A2 (Intervention)
176	Open-Label Extension Study Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01976364	A1 (Studienpopulation)
177	Evaluation of Vitamin D Levels in Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT01903317	A6 (Studientyp)

178	A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have an Inadequate Response to Methotrexate (MTX) - ClinicalTrials.gov	NCT02349451	A2 (Intervention)
179	Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation in Peripheral Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT03058900	A2 (Intervention)
180	Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02376790	A1 (Studienpopulation)
181	Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01812954	A6 (Studientyp)
182	Centocor Microarray Study of Patients - ClinicalTrials.gov	NCT00462072	A6 (Studientyp)
183	Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) - ClinicalTrials.gov	NCT00508547	A6 (Studientyp)
184	Effect of Vitamin D Supplementation on Metabolic Parameters of Patients With Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02271971	A2 (Intervention)
185	A Study of Subjects With Psoriatic Arthritis to Investigate the Effectiveness of Adalimumab Introduction Compared With Methotrexate Dose Escalation (CONTROL) - ClinicalTrials.gov	NCT02814175	A1 (Studienpopulation)
186	Alefacept for Prevention of Graft Versus Host Disease (GVHD) - ClinicalTrials.gov	NCT00361413	A2 (Intervention)
187	Alefacept for Chronic Graft Versus Host Disease - ClinicalTrials.gov	NCT00397332	A2 (Intervention)
188	Efalizumab to Treat Uveitis - ClinicalTrials.gov	NCT00280826	A2 (Intervention)
189	A Phase 2, Multicenter Open-Label Extension (OLE) Study With ABT-122 in Active Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Study M14-197 - ClinicalTrials.gov	NCT02429895	A1 (Studienpopulation)
190	PsA Treatment With hOKT3 γ 1 (Ala-Ala) - ClinicalTrials.gov	NCT00239720	A2 (Intervention)
191	Remicade Study in Psoriatic Arthritis Patients Of Methotrexate-Naïve Disease (RESPOND) (Study P04422) - ClinicalTrials.gov	NCT00367237	A1 (Studienpopulation)
192	A Study to Investigate BMS-986165 and Methotrexate in Healthy Male Patients - ClinicalTrials.gov	NCT03402087	A3 (Studienkomparator)
193	Evaluation of Spa Therapy in the Treatment of Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02098213	A2 (Intervention)
194	Endothelial Function, Inflammatory Disease Activity, and Bone and Cartilage Markers in Rheumatic Patients: The Influence of Antirheumatic Treatment - ClinicalTrials.gov	NCT00902005	A6 (Studientyp)

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

195	Efficacy and Safety of Humira® in Patients With Psoriatic Arthritis in Normal Medical Practice - ClinicalTrials.gov	NCT01111240	A3 (Studienkomparator)
196	Multicentre ObservatioNal Initiative in Treat to Target Outcomes in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT03531073	A1 (Studienpopulation)
197	Safety and Efficacy of Abatacept Versus Placebo in Participants With Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00534313	A1 (Studienpopulation)
198	DC-STAMP: Regulators of Osteoclastogenesis and Response Marker in PsA - ClinicalTrials.gov	NCT03011242	A6 (Studientyp)
199	A Study to Investigate the Use of Golimumab (Simponi®) in Participants With Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis (P06554) - ClinicalTrials.gov	NCT01313858	A2 (Intervention)
200	C.O.R.P.U.S.: Observational Cohort of Adult and Child Inflammatory Arthritis in France - ClinicalTrials.gov	NCT02886689	A1 (Studienpopulation)
201	Busulfan, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer - ClinicalTrials.gov	NCT00245037	A2 (Intervention)
202	Tight Control of Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01106079	A1 (Studienpopulation)
203	Long-Term Safety Study Of Tofacinib In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01500551	A1 (Studienpopulation)
204	Study to Characterize Demographics, Compliance, Tolerability and Safety in Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis Prescribed Adalimumab (Humira®) as Part of Routine Clinical Care - ClinicalTrials.gov	NCT01163916	A1 (Studienpopulation)
205	Risankizumab Versus Secukinumab for Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03478787	A3 (Studienkomparator)
206	Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab in Adults With Moderate to Severe Scalp Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02267135	A6 (Studientyp)
207	Safety and Efficacy of Secukinumab in Mild Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03131570	A1 (Studienpopulation)
208	Efficacy of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Patients With Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02074982	A3 (Studienkomparator)
209	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03066609	A3 (Studienkomparator)
210	Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Nail Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01807520	A3 (Studienkomparator)

211	Plaque Psoriasis Efficacy and Safety With Secukinumab - ClinicalTrials.gov	NCT02409667	A6 (Studientyp)
212	Study of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Subjects With Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02826603	A3 (Studienkomparator)
213	First Study of Secukinumab in Pre-filled Syringes in Subjects With Chronic Plaque-type Psoriasis: Response at 12 Weeks - ClinicalTrials.gov	NCT01555125	A6 (Studientyp)
214	A Study to Evaluate the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03090100	A3 (Studienkomparator)
215	Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Psoriasis Phase III Studies With Secukinumab - ClinicalTrials.gov	NCT01544595	A6 (Studientyp)
216	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab 2 mL Auto-injector (300 mg) in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03589885	A6 (Studientyp)
217	Safety and Efficacy of Secukinumab Compared to Etanercept in Subjects With Moderate to Severe, Chronic Plaque-Type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01358578	A1 (Studienpopulation)
218	Palmoplantar Pustular Psoriasis Efficacy and Safety with Secukinumab - ClinicalTrials.gov	NCT02008890	A3 (Studienkomparator)
219	Judging the Efficacy of Secukinumab in Patients With Psoriasis Using Autoinjector: a Clinical Trial Evaluating Treatment Results (JUNCTURE) - ClinicalTrials.gov	NCT01636687	A6 (Studientyp)
220	Study to Explore the Effect of Secukinumab, Compared to Placebo, on Fat Tissue and Skin in Plaque Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT03055494	A6 (Studientyp)
221	Study of the Efficacy of Early Intervention With Secukinumab 300 mg s.c. Compared to Narrow-band UVB in Patients With New-onset Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03020199	A3 (Studienkomparator)
222	Study to Evaluate Psoriasis Severity and Its Psychosocial Impact Using the Simplified Psoriasis Index (SPI), as Well as Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02595970	A6 (Studientyp)
223	Study of Secukinumab Compared to Fumaderm® in Adults With Moderate to Severe Psoriasis. - ClinicalTrials.gov	NCT02474082	A3 (Studienkomparator)
224	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab Compared to an Active Comparator in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03536884	A2 (Intervention)

225	Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis (GPP) - ClinicalTrials.gov	NCT01952015	A3 (Studienkomparator)
226	Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A - ClinicalTrials.gov	NCT02547714	A1 (Studienpopulation)
227	Secukinumab in TNF-IR Psoriasis Patients. - ClinicalTrials.gov	NCT01961609	A1 (Studienpopulation)
228	Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis for up to 1 Year - ClinicalTrials.gov	NCT01365455	A3 (Studienkomparator)
229	A Study to Assess if Mirikizumab is Effective and Safe Compared to Secukinumab and Placebo in Moderate to Severe Plaque Psoriasis (OASIS-2) - ClinicalTrials.gov	NCT03535194	A2 (Intervention)
230	Pediatric Study in Children and Adolescents With Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02471144	A1 (Studienpopulation)
231	Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01806597	A1 (Studienpopulation)
232	Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, Efficacy of Secukinumab in Pediatric Patients of Age 6 to <18 Years, With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03668613	A1 (Studienpopulation)
233	Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens - ClinicalTrials.gov	NCT01406938	A2 (Intervention)
234	A Study to Evaluate Clear Skin Effect on Quality of Life in Patients With Plaque Psoriasis. - ClinicalTrials.gov	NCT02752776	A6 (Studientyp)
235	Exploratory Evaluation of Biomarkers Associated With Treatment Response to Cosentyx (Secukinumab) in Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT03149900	A6 (Studientyp)
236	Efficacy and Safety of Intravenous and Subcutaneous Secukinumab in Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01412944	A3 (Studienkomparator)
237	AIN457 Regimen Finding Study in Patients With Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00941031	A3 (Studienkomparator)
238	Secukinumab Study in PSoriasis Exploring prurITUS Intensity and Lesional Biomarkers - ClinicalTrials.gov	NCT02362789	A1 (Studienpopulation)

239	Secukinumab Therapy for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Response Monitoring Using Optical Coherence Tomography (OCT). - ClinicalTrials.gov	NCT03307447	A6 (Studientyp)
240	Comparison of Secukinumab 300 mg Combined With a Lifestyle Intervention to Secukinumab Alone for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis Patients With Concomitant Metabolic Syndrome - ClinicalTrials.gov	NCT03440736	A6 (Studientyp)
241	Investigate Effect of Secukinumab on the PK of Midazolam in Patients With Mod to Sev Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02607774	A6 (Studientyp)
242	Psoriasis-Arthritis & Bone Program - ClinicalTrials.gov	NCT02483234	A1 (Studienpopulation)
243	Study to Evaluate the Effect of Secukinumab Compared to Placebo on Aortic Vascular Inflammation in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02690701	A1 (Studienpopulation)
244	A 24-week, Multicenter, prospective study to Evaluate the PASI 90 Clinical Response Rate and the Safety Profile of Secukinumab 300 mg in Cw6-negative and Cw6-positive Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis (SUPREME) - ClinicalTrials.gov	NCT02394561	A3 (Studienkomparator)
245	AIN457 Regimen Finding Extension Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01132612	A3 (Studienkomparator)
246	Assessment of Efficacy and Safety of Secukinumab in Adult Patients in Turkish Population - ClinicalTrials.gov	NCT02795416	A3 (Studienkomparator)
247	Efficacy and Safety of 2 Secukinumab Regimens in 90 kg or Higher Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03504852	A3 (Studienkomparator)
248	A Study Comparing AIN457 to Placebo in Subjects With a Diagnosis of Moderate to Severe Stable Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00669916	A3 (Studienkomparator)
249	Immunologic Response to Secukinumab in Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02592018	A6 (Studientyp)
250	Evaluation of Cardiovascular Risk Markers in Psoriasis Patients Treated With Secukinumab - ClinicalTrials.gov	NCT02559622	A6 (Studientyp)
251	Multiple-loading Dose Regimen Study in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00805480	A6 (Studientyp)
252	Multiple-dose Regimen Study to Assess Effect of 12 Months of Secukinumab Treatment on Skin Response and Biomarkers in Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT01537432	A6 (Studientyp)
253	Efficacy and Safety Study of Subcutaneous Secukinumab in Treatment of Subjects With Moderate to Severe Chronic	NCT01900782	A3 (Studienkomparator)

	Plaque-type Psoriasis as Compared to Etanercept and Placebo. - ClinicalTrials.gov		
254	A Dose Ranging Study of AIN457 in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01071252	A6 (Studientyp)
255	Phase II Efficacy Study Looking at a Single-dose of One of Three Dose Levels of AIN457 in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00770965	A6 (Studientyp)
256	Secukinumab Dosage Optimisation in Partial Responders With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02474069	A6 (Studientyp)
257	A Phase 2b Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of M1095 in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03384745	A6 (Studientyp)
258	4 Year Extension Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01640951	A3 (Studienkomparator)
259	Study of Secukinumab With 2 mL Pre-filled Syringes - ClinicalTrials.gov	NCT02748863	A6 (Studientyp)
260	Comparison of Secukinumab Versus Guselkumab in Clearing Psoriatic Plaques Refractory to Ustekinumab - ClinicalTrials.gov	NCT03553823	A3 (Studienkomparator)
261	A Registry of Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02786186	A6 (Studientyp)
262	Distribution of Secukinumab (AIN457) Into Dermal Interstitial Fluid After a Single Subcutaneous Administration of 300 mg - ClinicalTrials.gov	NCT01539213	A6 (Studientyp)
263	Single and Multiple Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of CJM112 in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01828086	A6 (Studientyp)
264	The Corrona Psoriasis (PSO) Registry - ClinicalTrials.gov	NCT02707341	A6 (Studientyp)
265	An International Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Clinical Study of Efficacy and Safety of Two Dosing Regimens of BCD-085 (JSC BIOCAD, Russia) in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03390101	A3 (Studienkomparator)
266	Study to Demonstrate the Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety and Tolerability up to 2 Years of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02404350	A3 (Studienkomparator)
267	Anti-cytokine Signatures in Inflammatory Skin Disease - ClinicalTrials.gov	NCT03358693	A6 (Studientyp)

268	Assessing Patient Confidence in Biologic Medications - ClinicalTrials.gov	NCT03168347	A6 (Studientyp)
269	Investigation of Efficacy of Secukinumab in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov	NCT03568136	A1 (Studienpopulation)
270	Cosentyx (Secukinumab) for the Treatment of Adult Onset Pityriasis Rubra Pilaris - ClinicalTrials.gov	NCT03342573	A1 (Studienpopulation)
271	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis Patients With Active Enthesitis Including One Achilles Tendon Site - ClinicalTrials.gov	NCT02771210	A1 (Studienpopulation)
272	Study of Power Doppler Ultrasound (PDUS) to Measure Response of Secukinumab Treatment in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) - ClinicalTrials.gov	NCT02662985	A1 (Studienpopulation)
273	PsoBest - The German Psoriasis Registry - ClinicalTrials.gov	NCT01848028	A6 (Studientyp)
274	Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) - ClinicalTrials.gov	NCT01392326	A1 (Studienpopulation)
275	Efficacy at 24 Weeks With Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 5 Years of Secukinumab in Patients of Active Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01752634	A1 (Studienpopulation)
276	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Secukinumab 300 mg and 150 mg in Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) After 16 Weeks of Treatment Compared to Placebo - ClinicalTrials.gov	NCT02798211	A1 (Studienpopulation)
277	Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) - ClinicalTrials.gov	NCT00508547	A6 (Studientyp)
278	Efficacy of Secukinumab Compared to Adalimumab in Patients With Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02745080	A1 (Studienpopulation)
279	24 Week Efficacy and 3-year Safety and Efficacy of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01989468	A1 (Studienpopulation)
280	16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02294227	A1 (Studienpopulation)
281	Efficacy of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00809614	A1 (Studienpopulation)
282	Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Quiescent Non-infectious Uveitis - ClinicalTrials.gov	NCT01090310	A1 (Studienpopulation)
283	PsA Secukinumab XCT Structural Progression Study - ClinicalTrials.gov	NCT03623867	A1 (Studienpopulation)

284	Effect of Secukinumab in the Treatment of Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02854163	A1 (Studienpopulation)
285	Secukinumab Safety and Efficacy in JPsA and ERA - ClinicalTrials.gov	NCT03031782	A1 (Studienpopulation)
286	Study of the Efficacy and Safety of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis With Axial Skeleton Involvement - ClinicalTrials.gov	NCT02721966	A1 (Studienpopulation)
287	Extension Study up to 3 Years for Secukinumab in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01892436	A1 (Studienpopulation)
288	Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01169844	A1 (Studienpopulation)
289	Pre-Clinical (Alzheimers) Diagnosis PCD = Optimum Outcomes OO - ClinicalTrials.gov	NCT02835716	A1 (Studienpopulation)
290	Korean College of Rheumatology Biologics Registry - ClinicalTrials.gov	NCT01965132	A1 (Studienpopulation)
291	Predicting Hospitalized Infection in Patients With Chronic Inflammatory Arthritis Treated With Biological Drugs - ClinicalTrials.gov	NCT03496831	A1 (Studienpopulation)
EU-CTR			
292	A 24-weeks , national, multicenter, double blind controlled vs placebo trial to evaluate the efficacy of Neoral ciclosporine 5mg/kg/day , twice a week administered in reduction of the rate of relapse in pz with chronic plaque psoriasis on remission. PREWENT Study - EU-CTR	2006-000207-42	A3 (Studienkomparator)
293	Open, randomized and crossed-over study on the bioequivalence between soft capsules of 100 mg of ciclosporine from Novartis Farma – Produtos Farmacêuticos, S.A. (Sandimmun Neoral®) and from Generis Farmacêutica, S.A. (“Ciclosporina Generis 100 mg Cápsulas moles”). - EU-CTR	2013-001542-34	A6 (Studientyp)
294	Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after sytemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - EU-CTR	2014-003022-40	A6 (Studientyp)
295	PATIENTS (ISA05-25) - EU-CTR	2006-001352-13	A6 (Studientyp)
296	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including cyclosporin, methotrexate and PUVA. - EU-CTR	2004-001236-23	A2 (Intervention)
297	A randomized, double blind, placebo controlled, parallel groups, pilot study to assess the effects of two new nail	2010-019706-16	A6 (Studientyp)

	lacquers, cyclosporine 5% and calcipotriol 0.005%, in the treatment of nail psoriasis - EU-CTR		
298	A multicenter double blind, placebo-controlled randomized pilot study evaluating efficacy and safety of ETN in patients with moderate to severe plaque psoriasis after cessation of ciclosporin therapy - EU-CTR	2006-004454-25	A3 (Studienkomparator)
299	A Phase IV open label study in moderate to severe chronic plaque psoriasis subjects transitioning from previous systemic antipsoriasis therapies (methotrexate, cyclosporine, retinoids or PUVA, NBUVB) to Raptiva 1mg/kg/week therapy. - EU-CTR	2007-004243-29	A6 (Studientyp)
300	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - EU-CTR	2007-004227-37	A2 (Intervention)
301	RETREAT(F) (REmoval of Treatment for patients in REmission in psoriatic ArThritis – Feasibility study). A randomised controlled trial to compare withdrawal of therapy versus continuing therapy in low disease states in psoriatic arthritis – feasibility study, RCT Arm - EU-CTR	2012-003736-23	A1 (Studienpopulation)
302	Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment - EU-CTR	2008-006227-31	A6 (Studientyp)
303	The induction of apoptosis by anti-psoriatic treatments - EU-CTR	2005-000707-34	A6 (Studientyp)
304	Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2006-004547-35	A6 (Studientyp)
305	A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Uveitis Involving the Intermediate and/or Posterior Segments of the Eye - EU-CTR	2010-022128-63	A3 (Studienkomparator)
306	Safety and efficacy of efalizumab in combination with methotrexate in patients with severe psoriasis: a comparative study. - EU-CTR	2007-001630-14	A2 (Intervention)
307	Evaluation of the eFFect of early Initiation of secukinumab in systemic treatment-naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis Requiring Systemic Treatment (FIRST) - EU-CTR	2016-003592-21	A3 (Studienkomparator)
308	An independent prospective randomised controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis - EU-CTR	2008-007492-24	A3 (Studienkomparator)

309	The effect of adalimumab on immune markers in lesional psoriatic skin. - EU-CTR	2008-001952-32	A6 (Studientyp)
310	in Patients with Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
311	according to AMG and GCP regulations - EU-CTR	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
312	Comparison of efficacy, safety and costs of outpatient biological treatment for psoriasis in daily clinical practice. - EU-CTR	2009-015099-86	A6 (Studientyp)
313	Thiazide diuretics versus calcium channel blockers for the treatment of calcineurin inhibitor-induced hypertension in patients with psoriasis or eczema: a single-center randomized cross-over trial. - EU-CTR	2014-000605-12	A2 (Intervention)
314	A 3 Month, Randomised, Open Label, Parallel Group, Descriptive Study to Explore and Compare Perceptions and Satisfaction for Two Different Delivery Mechanisms for Etanercept (Etanercept Autoinjector and the Etanercept Prefilled Syringe) in Patients with Psoriasis. - EU-CTR	2006-006309-96	A5 (Studiendauer)
315	A prospective observational cohort study of intra-articular Infliximab in knee mono-arthritis - EU-CTR	2006-001448-29	A1 (Studienpopulation)
316	Secukinumab In patients with moderate to severe active, chronic plaque psoriasis who have failed on TNF α antaGoNists: A clinical Trial EvalUating Treatment REsults - EU-CTR	2013-001855-11	A1 (Studienpopulation)
317	A Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Etanercept in the Treatment of Subjects with Psoriasis - EU-CTR	2004-002629-36	A3 (Studienkomparator)
318	Study to determine the non inferiority of GROUP I ("high need") compared to GROUP II ("low need") concerning the efficacy of infliximab with respect to safety and tolerability in patients suffering from chronic plaque psoriasis (psoriasis vulgaris). - EU-CTR	2005-001243-28	A6 (Studientyp)
319	Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP) - EU-CTR	2007-003922-70	A6 (Studientyp)
320	A randomised controlled single-blind trial to compare intensive management vs standard care in early psoriatic arthritis - EU-CTR	2007-004757-28	A1 (Studienpopulation)
321	A Randomized, Double-Blind Trial Assessing the Efficacy and Safety of Etanercept 50 mg Twice Weekly and Etanercept 50 mg Once Weekly for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2007-001724-12	A3 (Studienkomparator)
322	International, multicenter, double-blind, randomized study of four parallel groups. - EU-CTR	2004-004825-87	A6 (Studientyp)

323	A multi-center, open-label trial evaluating the Efficacy, Safety and the Impact on Quality of Life of Infliximab Therapy in patients with moderate to severe psoriasis not responding and/or intolerant to systemic standard or biologic therapy - ESAQUALITY. - EU-CTR	2005-004465-41	A6 (Studientyp)
324	Prospective Randomised Double-Blind Placebo Controlled Study Assessing the Efficacy of Tocilizumab with Synovial Analysis in Patients with Rheumatoid Arthritis - EU-CTR	2008-003011-12	A2 (Intervention)
325	A Phase II, Dose Ranging, Exploratory Clinical Study to Assess the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of LNP1955 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2016-001531-12	A6 (Studientyp)
326	A 52-week, single-arm study to evaluate psoriasis severity and its psychosocial impact using the Simplified Psoriasis Index at 16 weeks, as well as long-term safety, tolerability and efficacy of secukinumab administered subcutaneously in patients suffering from moderate to severe psoriasis. - EU-CTR	2014-003666-25	A6 (Studientyp)
327	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Comparison Study of CC-10004 in Subjects with Moderate-to-severe Plaque-Type Psoriasis - EU-CTR	2006-000057-22	A3 (Studienkomparator)
328	A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2005-005936-29	A3 (Studienkomparator)
329	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2014-005258-20	A3 (Studienkomparator)
330	A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing CNTO 1275 and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2006-003444-30	A3 (Studienkomparator)
331	A Multi-center, Randomized, Vehicle-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Adalimumab in Combination with Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects with Moderate to Severe Psoriasis and Insufficient Response to Classic Systemic Treatment (BELIEVE) - EU-CTR	2007-003073-97	A3 (Studienkomparator)
332	A PHASE 3B, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST (CC-10004) MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS - EU-CTR	2013-001590-25	A3 (Studienkomparator)

333	A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2015-000892-28	A3 (Studienkomparator)
334	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - EU-CTR	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
335	A prospective, open-label, multi-center study of hyaluronan molecular mass distribution in psoriatic arthritis patients compared to healthy subjects. - EU-CTR	2012-004940-31	A2 (Intervention)
336	A Phase 3, Multicenter, randomized, double-blind study evaluating the efficacy and safety of ABP 501 compared with Adalimumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2013-000537-12	A2 (Intervention)
337	Open clinical study to assess long-term efficacy and safety of dimethyl fumarate in adults with moderate to severe chronic plaque psoriasis in real practice (DIMESKIN 1 Trial) - EU-CTR	2017-001368-40	A2 (Intervention)
338	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared With Humira® in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR	2014-003420-46	A6 (Studientyp)
339	psoriasis (SUPREME) - EU-CTR	2014-002865-31	A6 (Studientyp)
340	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020003-73	A2 (Intervention)
341	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-019988-10	A2 (Intervention)
342	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriasis - EU-CTR	2009-013539-39	A2 (Intervention)
343	A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020004-30	A2 (Intervention)
344	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, MIXED-BLIND, PARALLEL-GROUP TREATMENT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-	2010-020005-32	A2 (Intervention)

	690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR		
345	A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020002-15	A2 (Intervention)
346	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEAREST™) - EU-CTR	2007-001377-28	A6 (Studientyp)
347	A multi-center, randomized, double-blind, three-arm, 16 week, adaptive phase III clinical study to investigate the efficacy and safety of LAS41008 vs LASW1835 and vs Placebo in patients with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2012-000055-13	A5 (Studiendauer)
348	Effectiveness and safety of Dimethylfumarate in patients with Palmoplantar Pustulosis – a 24-week, open label, phase II trial - EU-CTR	2017-003386-10	A2 (Intervention)
349	Open clinical study to assess long-term efficacy and safety of dimethyl fumarate in adults with moderate to severe chronic plaque psoriasis in real practice (DIMESKIN 1 Trial) - EU-CTR	2017-001368-40	A2 (Intervention)
350	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	2016-003718-28	A4 (Endpunkte)
351	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - EU-CTR	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
352	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2014-005258-20	A3 (Studienkomparator)
353	A 2:1 randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Fumaderm® in young patients aged 10 to 17 years with moderate to severe psoriasis vulgaris (KIFUderm study). - EU-CTR	2012-000035-82	A1 (Studienpopulation)
354	A randomised, double blind, double dummy, active comparator and placebo controlled confirmative non-inferiority trial of FP187 compared to Fumaderm in moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2012-005685-35	A6 (Studientyp)
355	A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in	2015-002649-69	A3 (Studienkomparator)

	Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment - EU-CTR		
356	(Investigator Initiated Trial) - EU-CTR	2011-000815-15	A6 (Studientyp)
357	Monozentrische, offene Therapiestudie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Fumaderm® in Kombination mit einer UVB-Therapie (311 nm) im intraindividuellen Halbseitenvergleich - EU-CTR	2006-000501-37	A3 (Studienkomparator)
358	A randomised, double blind, placebo controlled efficacy and safety trial of different doses/dose regimens of FP187 compared to placebo in moderate to severe plaque psoriasis. - EU-CTR	2010-020168-39	A2 (Intervention)
359	Der Einfluss von Adalimumab auf kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren in der Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris im Vergleich zu einer Standardtherapie (Fumarsäureester) - EU-CTR	2010-018369-48	A6 (Studientyp)
360	A randomized, double blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of FP187 in patients with mild to moderate Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2013-004176-35	A1 (Studienpopulation)
361	Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment - EU-CTR	2016-002135-15	A3 (Studienkomparator)
362	A phase 4 trial comparing the efficacy of subcutaneous injections of brodalumab to oral administrations of fumaric acid esters in adults with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2016-003867-21	A4 (Endpunkte)
363	International, multicenter, double-blind, randomized study of four parallel groups. - EU-CTR	2004-004825-87	A6 (Studientyp)
364	in Patients with Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
365	Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment - EU-CTR	2008-006227-31	A6 (Studientyp)
366	according to AMG and GCP regulations - EU-CTR	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
367	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, VEHICLE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF P-3073 FOR TOPICAL TREATMENT OF NAIL PSORIASIS - EU-CTR	2015-002365-34	A2 (Intervention)
368	A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Active-Control Study to Compare the Efficacy and Safety of CHS-	2015-000632-15	A2 (Intervention)

	1420 Versus Humira® in Subjects With Chronic Plaque Psoriasis (PsOsim) - EU-CTR		
369	An exploratory study evaluating the efficacy of cromoglicate cream compared to cream vehicle in the treatment of itch in psoriasis - EU-CTR	2012-000253-30	A2 (Intervention)
370	A Phase II Proof-of-Concept, Randomized, Double-blind, Vehicle-controlled Study, Including an Open-label Comparison to an Active Control, To Assess the Efficacy and Safety/Tolerability of Topical Riluzole in Patients with Stable Plaque-type Psoriasis - EU-CTR	2007-007037-39	A6 (Studientyp)
371	A Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Etanercept in the Treatment of Subjects with Psoriasis - EU-CTR	2004-002629-36	A3 (Studienkomparator)
372	A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Uveitis Involving the Intermediate and/or Posterior Segments of the Eye - EU-CTR	2010-022128-63	A3 (Studienkomparator)
373	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Demonstrate the Efficacy at 16 Weeks of Secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to Assess Safety, Tolerability and Long-term Efficacy up to 80 Weeks in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis - EU-CTR	2012-005412-25	A5 (Studiendauer)
374	A Phase 4, 6-week, randomized double-blind, multicenter, active-controlled trial to evaluate the effects of Celecoxib (Celebrex®) or Naproxen on blood pressure in paediatric subjects with juvenile idiopathic arthritis - EU-CTR	2014-003737-26	A5 (Studiendauer)
375	A double-blind, randomized, parallel, multicenter, vehicle-controlled, left/right paired comparison to study the efficacy, safety and tolerability of 1% LAS 37779 cream administered once and twice daily topically during 4 weeks in patients with chronic plaque psoriasis. - EU-CTR	2005-003162-42	A2 (Intervention)
376	A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2005-005936-29	A3 (Studienkomparator)
377	Ensayo clínico piloto, fase IV, unicéntrico, controlado, doble ciego, sobre los efectos del extracto de curcuma centrum estandarizado al 12% en curcumina + fototerapia local con luz visible en adultos diagnosticados de psoriasis en placas moderada-grave de al menos 6 meses de evolución - EU-CTR	2008-006420-65	A6 (Studientyp)
378	An Investigator-blind, Controlled Exploratory Study to Assess the Efficacy and Safety of Different Concentrations of Active Ingredients in the project Formulations of LAS 41004	2011-000186-13	A6 (Studientyp)

	Compared to a Bland Ointment and to Active Control in a Psoriasis- Plaque- Test - EU-CTR		
379	A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020002-15	A2 (Intervention)
380	Estudio piloto unicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, controlado con metotrexato oral, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de la psoriasis en placas con metotrexato inyectable. - EU-CTR	2006-000509-40	A6 (Studientyp)
381	EFFICACY AND SAFETY OF 8% CLOBETASOL NAIL LACQUER FORMULATION VERSUS VEHICLE IN NAIL PSORIASIS - EU-CTR	2006-006569-18	A2 (Intervention)
382	A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2010-018386-32	A2 (Intervention)
383	An Open-Label Safety Extension Study (OLSES) Evaluating the Long term Safety and Durability of Response of CHS 0214 (CHS 0214-05) - EU-CTR	2015-000665-30	A2 (Intervention)
384	ENSAYO CLÍNICO PILOTO, FASE IV, UNICÉNTRICO, CONTROLADO, ABIERTO CON EVALUACIÓN CIEGA POR TERCEROS, DE 12 SEMANAS DE DURACIÓN PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE EXTRACTO DE CÚRCUMA CENTRUM® ESTANDARIZADA AL 12% EN CURCUMINA y FOTOTERAPIA CON LUZ VISIBLE AZUL FRENTE A OXSORALEN® y UVA EN PACIENTES ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE PSORIASIS EN PLACAS MODERADA-GRAVE DE AL MENOS 6 MESES DE EVOLUCIÓN - EU-CTR	2010-024158-13	A6 (Studientyp)
385	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of two doses of ACT-128800, an oral S1P1 receptor agonist, administered up to twenty-eight weeks in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis - EU-CTR	2010-019283-36	A2 (Intervention)
386	severe nail psoriasis - EU-CTR	2012-005413-40	A6 (Studientyp)
387	A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020004-30	A2 (Intervention)
388	A phase IIa, 28-day treatment, multi-center, randomized, comparator-controlled, observer-blind trial with intra-	2013-003757-22	A5 (Studiendauer)

	individual left/right comparison to investigate the anti-psoriatic efficacy and the safety of an LAS41004 formulation in comparison to an active reference in patients with mild to moderate plaque psoriasis - EU-CTR		
389	A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Adalimumab for Treatment of Nail Psoriasis in Subjects with Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR	2013-003275-36	A2 (Intervention)
390	An Exploratory Phase IIa Study to Investigate the Biological Activity of Oral FX125L in Adult Patients with Chronic Inflammatory Disease - EU-CTR	2011-005036-26	A6 (Studientyp)
391	A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Active Control Study to Compare the Efficacy and Safety of CHS-0214 Versus Enbrel® in Subjects With Chronic Plaque Psoriasis (CHS-0214-04) (RaPsOdy) - EU-CTR	2014-000444-14	A2 (Intervention)
392	Clinical trial pilot noncontrolled of effectiveness of 600 mg/day of extract of curcuma standardized to 12% in curcumina in the treatment of patients with moderate-serious chronic psoriasis in plates. - EU-CTR	2006-003395-35	A6 (Studientyp)
393	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2016-001224-63	A1 (Studienpopulation)
394	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Vehicle and Active Controlled Trial, to Assess the Efficacy and Safety of LAS37779 Cream for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR	2007-001793-87	A2 (Intervention)
395	A randomized, double blind, placebo controlled, parallel groups, pilot study to assess the effects of two new nail lacquers, cyclosporine 5% and calcipotriol 0.005%, in the treatment of nail psoriasis - EU-CTR	2010-019706-16	A6 (Studientyp)
396	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging, Placebo-Controlled Study of the Safety and Activity of Daily CF101 Administered Orally in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2008-005904-13	A2 (Intervention)
397	A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of the Efficacy and Safety of Daily CF101 Administered Orally in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2010-024196-83	A2 (Intervention)
398	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF ONCE DAILY ORAL ZPL-3893787-18 (30 MG) ADMINISTERED FOR 12 WEEKS IN ADULT SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS. - EU-CTR	2015-003812-19	A2 (Intervention)

399	A prospective, single-centre, feasibility study evaluating the prevalence of diagnostic clinical imaging features of subclinical enthesitis in patients with moderate to severe plaque psoriasis and the response to skin directed treatment with Ustekinumab - EU-CTR	2012-002640-25	A6 (Studientyp)
400	Randomized Open-label Study Comparing 2 Different Strategies For Management of Subjects With Plaque Psoriasis Who Have Responded to Etanercept Treatment - EU-CTR	2008-004439-39	A6 (Studientyp)
401	An Investigator-blind, Controlled Study to Assess the Efficacy of Five Distinct Combinations of LAS 41004 in Different Concentrations Compared to Placebo and to Two Active Controls in a Psoriasis-Plaque-Test - EU-CTR	2010-018355-10	A2 (Intervention)
402	An Investigator-blind, Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of different formulations of LAS 41004 Compared to Placebo and to Active Control in a Psoriasis-Plaque-Test - EU-CTR	2010-022281-27	A2 (Intervention)
403	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - EU-CTR	2007-004227-37	A2 (Intervention)
404	A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis with a Long-Term Extension Period - EU-CTR	2011-004368-31	A5 (Studiendauer)
405	A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group phase III study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of a generic calcipotriol-betamethasone ointment formulation compared to Daivobet® and vehicle in the treatment of adult patients with chronic stable plaque psoriasis. - EU-CTR	2016-001568-12	A2 (Intervention)
406	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL 12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. - EU-CTR	2009-012264-14	A3 (Studienkomparator)
407	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2010-018385-23	A2 (Intervention)
408	A randomized, double-blind, confirmatory trial to evaluate the efficacy, safety and immunogenicity of MSB11022 compared with European Union-Approved Humira® in subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. - EU-CTR	2015-003287-37	A2 (Intervention)

409	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PARALLEL GROUP, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ADULT ONSET ACTIVE AND PROGRESSIVE PSORIATIC ARTHRITIS (PSA) - EU-CTR	2009-011720-59	A2 (Intervention)
410	A Phase 2, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Alefacept in Adolescent Subjects with Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2008-005830-63	A2 (Intervention)
411	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2011-002326-49	A1 (Studienpopulation)
412	A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - EU-CTR	2010-022228-66	A5 (Studiendauer)
413	A randomized, double-blind, parallel group phase III multicenter trial to compare twice daily topical application of M518101, Daivonex® and vehicle in patients with plaque psoriasis - EU-CTR	2013-001632-21	A2 (Intervention)
414	A randomized, double-blind, multicenter study to demonstrate equivalent efficacy and to compare safety and immunogenicity of a biosimilar adalimumab (GP2017) and Humira® in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR	2013-000747-11	A3 (Studienkomparator)
415	A multicenter, double-blind and open label, 2 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis treated with either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - EU-CTR	2012-000985-39	A6 (Studientyp)
416	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion - EU-CTR	2010-019941-24	A2 (Intervention)
417	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB5 Compared to Humira® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy - EU-CTR	2013-005013-13	A6 (Studientyp)
418	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors, to demonstrate efficacy at 24 weeks and to	2013-004002-25	A6 (Studientyp)

	assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 3 years in subjects with active Psoriatic Arthritis - EU-CTR		
419	A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group phase III study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of a generic calcipotriol-betamethasone ointment formulation compared to Daivobet® and vehicle in the treatment of adult patients with chronic stable plaque psoriasis - EU-CTR	2013-002861-20	A2 (Intervention)
420	A three-year extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2013-001241-13	A1 (Studienpopulation)
421	A Phase IIa, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability and Clinical Efficacy of MT-1303 in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR	2012-005750-27	A2 (Intervention)
422	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared With Humira® in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR	2014-003420-46	A6 (Studientyp)
423	A multicenter, open-label, long-term extension safety and efficacy study of filgotinib treatment in subjects with moderately to severely active psoriatic arthritis - EU-CTR	2017-000545-52	A2 (Intervention)
424	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- And Active-Controlled Study Followed By A Placebo-Controlled Maintenance Period And Open-Label Follow-Up To Evaluate The Efficacy And Safety Of Certolizumab Pegol In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR	2014-003492-36	A2 (Intervention)
425	A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB4 Compared to Enbrel® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy - EU-CTR	2012-005026-30	A2 (Intervention)
426	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2011-000276-34	A3 (Studienkomparator)
427	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR) - EU-CTR	2013-003434-32	A3 (Studienkomparator)

428	A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate - EU-CTR	2014-003558-15	A1 (Studienpopulation)
429	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Phase II study to assess the efficacy and safety of filgotinib administered for 16 weeks to subjects with moderately to severely active psoriatic arthritis - EU-CTR	2016-003637-14	A2 (Intervention)
430	A Phase 3, Multicenter Study with a 36-Week Open-Label Period Followed by a Randomized Double-Blind Withdrawal Period from Week 36 to Week 104 to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) 80 mg Every 2 Weeks in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2015-002433-22	A1 (Studienpopulation)
431	A randomized, multicenter Study to evaluate the Effect of secukinumab 300 mg s.c. administered during 52 Weeks to patients suffering from new-onset moderate to severe plaque Psoriasis as early Intervention compared to standard treatment with narrow band UVB (STEPin study) - EU-CTR	2015-002423-26	A3 (Studienkomparator)
432	A Multicentre, Randomised, Double-Dummy, Double-Blind Study Evaluating Two Doses of Adalimumab versus Methotrexate (MTX) in Paediatric Subjects with Chronic Plaque Psoriasis (Ps) - EU-CTR	2009-013072-52	A3 (Studienkomparator)
433	A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2014-003697-17	A1 (Studienpopulation)
434	(CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS - EU-CTR	2011-002169-39	A1 (Studienpopulation)
435	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg) in pre-filled syringe, with or without loading regimen, to demonstrate efficacy, safety and tolerability up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis (FUTURE 4) - EU-CTR	2014-003849-10	A6 (Studientyp)
436	Study of peripheral enthesitis with ultrasonography doppler in spondyloarthropathies treated with infliximab - EU-CTR	2006-001579-40	A1 (Studienpopulation)
437	A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2010-019992-30	A2 (Intervention)
438	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of	2014-000719-15	A2 (Intervention)

	Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - EU-CTR		
439	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - EU-CTR	2016-002995-29	A3 (Studienkomparator)
440	A randomized, double-blind, multicenter study of subcutaneous secukinumab, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response and maintenance of response in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis on either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - EU-CTR	2011-000767-27	A3 (Studienkomparator)
441	A randomized, double-blind, double dummy, multicenter study to assess the safety, tolerability and long-term efficacy of intravenous (10 mg/kg) and subcutaneous (300 mg) secukinumab in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis who are partial responders to secukinumab - EU-CTR	2011-002510-36	A3 (Studienkomparator)
442	A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Equivalence Study of ONS-3010 and Humira® for the Treatment of Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2015-004614-26	A2 (Intervention)
443	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, MIXED-BLIND, PARALLEL-GROUP TREATMENT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020005-32	A2 (Intervention)
444	MAXIMISE (Managing AXIal Manifestations in Psoriatic Arthritis with SEcukinumab), a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 52 week study to assess the efficacy and safety of secukinumab 150 mg or 300 mg s.c. in patients with active psoriatic arthritis and axial skeleton involvement who have inadequate response to non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - EU-CTR	2016-000814-31	A6 (Studientyp)
445	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study with ABT-122 in Active Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Study M14-197 Phase 2 Randomized Controlled Trial (RCT) - EU-CTR	2014-005527-27	A1 (Studienpopulation)
446	OR ADALIMUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. - EU-CTR	2011-003668-55	A1 (Studienpopulation)
447	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) - EU-CTR	2016-001163-37	A1 (Studienpopulation)
448	A randomized, double-blind, multicenter study to demonstrate equivalent efficacy and to compare safety and	2012-002011-26	A6 (Studientyp)

	immunogenicity of a biosimilar etanercept (GP2015) and Enbrel® in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR		
449	A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy in the treatment of enthesitis at the Achilles tendon up to 1 year in adult patients with active Psoriatic Arthritis (PsA) and axial Spondyloarthritis (axSpA) (ACHILLES) - EU-CTR	2016-000972-91	A1 (Studienpopulation)
450	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multicenter Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of M923 (a Proposed Adalimumab Biosimilar) and Humira® in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - EU-CTR	2015-001751-76	A6 (Studientyp)
451	A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Study of Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Subjects With Psoriatic Arthritis. - EU-CTR	2014-004869-24	A2 (Intervention)
452	A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis who have not been previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs - EU-CTR	2010-020324-22	A2 (Intervention)
453	Long term clear skin maintenance treatment optimization in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A randomized, multicenter, open-label with blinded-assessment, comparative, 52 week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of secukinumab 300 mg s.c. - EU-CTR	2014-005339-15	A3 (Studienkomparator)
454	A randomized, double-blind, active control, multicenter study to evaluate the efficacy at week 52 of subcutaneously administered secukinumab monotherapy compared with subcutaneously administered adalimumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2015-004477-32	A3 (Studienkomparator)
455	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Effect on Radiographic Progression of Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: AMVISION-1 - EU-CTR	2013-003554-25	A1 (Studienpopulation)
456	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response - EU-CTR	2015-000541-24	A6 (Studientyp)
457	A Phase 4 open-label randomized controlled study COmparing the effectiveness of adalimumab iNTRoDUCTION and methotrexate dose esCaLation in subjects with Psoriatic Arthritis (CONTROL) - EU-CTR	2016-000191-21	A2 (Intervention)
458	AN EXPLORATORY TRIAL TO ASSESS NATURALISTIC SAFETY AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS TRANSITIONED TO USTEKINUMAB FROM	2008-008171-34	A6 (Studientyp)

	PREVIOUS METHOTREXATE THERAPY (TRANSIT) - EU-CTR		
459	A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment - EU-CTR	2015-002649-69	A3 (Studienkomparator)
460	Optimising adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate. - EU-CTR	2013-004918-18	A6 (Studientyp)
461	An international prospective, double-blind, placebo-controlled phase III RCT in which patients with moderate to severe psoriasis vulgaris are treated with s.c. methotrexate using an optimized treatment schedule - EU-CTR	2012-002716-10	A3 (Studienkomparator)
462	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab+methotrexate versus methotrexate alone in methotrexate-naïve patients with psoriatic arthritis - EU-CTR	2012-005214-19	A2 (Intervention)
463	Randomizované, multicentrické, medzinárodné, otvorené klinické skúšanie infliximabu a metotrexátu proti metotrexátu (MTX) samotnému v liečbe aktívnej psoriatickej artritídy u pacientov ešte neliečených metotrexátom. - EU-CTR	2005-002189-12	A6 (Studientyp)
464	A Phase 4 open-label randomized controlled study COMparing the effectiveness of adalimumab iNTRoDUCTION and methotrexate dose escaLation in subjects with Psoriatic Arthritis (CONTROL) - EU-CTR	2016-000191-21	A2 (Intervention)
465	A pilot trial of noninvasive assessment of methotrexate hepatotoxicity in the course of pharmacokinetically guided pharmacotherapy of psoriasis with methotrexate and folic acid - EU-CTR	2009-015403-95	A6 (Studientyp)
466	A multicenter, open-label, randomized, pilot study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept (ETN) and methotrexate and of etanercept (ETN) alone in patients with active plaque psoriasis despite methotrexate therapy - EU-CTR	2004-004201-18	A3 (Studienkomparator)
467	Impact of concomitant Methotrexate on efficacy, safety and adherence of Ustekinumab-treatment in patients with active Psoriatic Arthritis (MUST-Study) - EU-CTR	2015-005777-20	A3 (Studienkomparator)
468	A Multicentre, Randomised, Double-Dummy, Double-Blind Study Evaluating Two Doses of Adalimumab versus Methotrexate (MTX) in Paediatric Subjects with Chronic Plaque Psoriasis (Ps) - EU-CTR	2009-013072-52	A3 (Studienkomparator)
469	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Comparing the Safety and Efficacy of ABT-874 to Methotrexate in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. - EU-CTR	2007-004687-47	A3 (Studienkomparator)

470	CHAMP: Children with Arthritis: Monotherapy or Polytherapy. A multicentre, single-blinded, randomized treat to target, one-year follow-up clinical trial in patients with recent onset Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). - EU-CTR	2014-003260-20	A1 (Studienpopulation)
471	A Stratification trial to determine key immunological factors predicting Tofacitinib efficacy and drug free remission in Psoriatic Arthritis (PsA). TOFA-PREDICT - EU-CTR	2017-003900-28	A1 (Studienpopulation)
472	A multicentre, randomized, double-blind, parallel-group study to compare the efficacy of golimumab in combination with methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy, in improving dactylitis and enthesitis, in MTX naïve psoriatic arthritis patients - EU-CTR	2013-000643-40	A3 (Studienkomparator)
473	A Study of Dose Optimization of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. - EU-CTR	2008-000454-12	A6 (Studientyp)
474	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB5 Compared to Humira® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy - EU-CTR	2013-005013-13	A6 (Studientyp)
475	An investigator-initiated double-blind, parallel-group randomised controlled trial of GOLimumab and Methotrexate versus Methotrexate in very early PsA using clinical and whole body MRI outcomes: the GOLMePsA study. - EU-CTR	2013-004122-28	A3 (Studienkomparator)
476	A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate - EU-CTR	2014-003558-15	A1 (Studienpopulation)
477	A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB4 Compared to Enbrel® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy - EU-CTR	2012-005026-30	A2 (Intervention)
478	(CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS - EU-CTR	2011-002169-39	A1 (Studienpopulation)
479	ARTHRITIS (JIA) IN CHILDREN AND ADOLESCENT SUBJECTS - EU-CTR	2015-001438-46	A1 (Studienpopulation)
480	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study with ABT-122 in Active Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Study M14-197 Phase 2 Randomized Controlled Trial (RCT) - EU-CTR	2014-005527-27	A1 (Studienpopulation)
481	A Randomized, Double-Blind Trial Assessing the Efficacy and Safety of Etanercept 50 mg Twice Weekly and Etanercept 50 mg Once Weekly for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2007-001724-12	A3 (Studienkomparator)

482	Abatacept Bone Effects in Psoriatic Arthritis with Bone Biomarker – ABEPSA_BB - EU-CTR	2017-002793-39	A2 (Intervention)
483	A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2005-005936-29	A3 (Studienkomparator)
484	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose, Phase 2b Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2016-003937-62	A1 (Studienpopulation)
485	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Clazakizumab Subcutaneous Injection in Adults with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2011-004016-29	A2 (Intervention)
486	A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2014-003697-17	A1 (Studienpopulation)
487	A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Study of Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Subjects With Psoriatic Arthritis. - EU-CTR	2014-004869-24	A2 (Intervention)
488	A LONG-TERM, OPEN-LABEL FOLLOW-UP STUDY OF TOFACITINIB FOR TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA) - EU-CTR	2011-004915-22	A1 (Studienpopulation)
489	A Phase II, Dose Ranging, Exploratory Clinical Study to Assess the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of LNP1955 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2016-001531-12	A6 (Studientyp)
490	Classification and characterization of patient suffering from moderate to severe plaque psoriasis responding to subcutaneous administered efalizumab - EU-CTR	2005-000480-25	A6 (Studientyp)
491	Safety and efficacy of efalizumab in combination with methotrexate in patients with severe psoriasis: a comparative study. - EU-CTR	2007-001630-14	A2 (Intervention)
492	Psoriasis, Folic Acid Supplementation and Plasma Homocysteine Levels - EU-CTR	2004-002306-29	A6 (Studientyp)
493	AN EXPLORATORY TRIAL TO ASSESS NATURALISTIC SAFETY AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS TRANSITIONED TO USTEKINUMAB FROM PREVIOUS METHOTREXATE THERAPY (TRANSIT) - EU-CTR	2008-008171-34	A6 (Studientyp)
494	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in	2004-004602-25	A3 (Studienkomparator)

	Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR		
495	in the Treatment of Fingernail Psoriasis - EU-CTR	2006-004346-17	A6 (Studientyp)
496	Fibrose hépatique sous Méthotrexate : - EU-CTR	2008-001149-24	A6 (Studientyp)
497	A 2-Part Open-label Study to Assess the Clinical Benefit and Long-term Safety of Etanercept in Children and Adolescents With Extended Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-Related Arthritis, or Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2009-012520-84	A1 (Studienpopulation)
498	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2004-003298-10	A2 (Intervention)
499	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial of CNTO 1275, a Fully Human Anti IL 12 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2005-003525-92	A6 (Studientyp)
500	An Open-Label, Randomized Efficacy and Safety Study of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2005-000085-39	A3 (Studienkomparator)
501	RETREAT(F) (REmoval of Treatment for patients in REmission in psoriatic Arthritis – Feasibility study). A randomised controlled trial to compare withdrawal of therapy versus continuing therapy in low disease states in psoriatic arthritis – feasibility study, RCT Arm - EU-CTR	2012-003736-23	A1 (Studienpopulation)
502	Prospective Randomised Double-Blind Placebo Controlled Study Assessing the Efficacy of Tocilizumab with Synovial Analysis in Patients with Rheumatoid Arthritis - EU-CTR	2008-003011-12	A2 (Intervention)
503	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including cyclosporin, methotrexate and PUVA. - EU-CTR	2004-001236-23	A2 (Intervention)
504	A Phase IV open label study in moderate to severe chronic plaque psoriasis subjects transitioning from previous systemic antipsoriasis therapies (methotrexate, cyclosporine, retinoids or PUVA, NBUVB) to Raptiva 1mg/kg/week therapy. - EU-CTR	2007-004243-29	A6 (Studientyp)
505	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL 12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. - EU-CTR	2009-012264-14	A3 (Studienkomparator)

506	A multi-centre randomized placebo-controlled double blind study of Rituximab in patients with active PsA - EU-CTR	2006-000844-17	A2 (Intervention)
507	in Patients with Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
508	Evaluation of the eEffect of early Initiation of secukinumab in systemic treatment-naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis Requiring Systemic Treatment (FIRST) - EU-CTR	2016-003592-21	A3 (Studienkomparator)
509	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva ® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - EU-CTR	2007-004227-37	A2 (Intervention)
510	A randomised controlled single-blind trial to compare intensive management vs standard care in early psoriatic arthritis - EU-CTR	2007-004757-28	A1 (Studienpopulation)
511	Clinical effectiveness of standard step up care (methotrexate) compared to early combination DMARD therapy with standard step up care compared to early use of TNF inhibitors with standard step up care for the treatment of Severe Psoriatic arthritis: a 3-arm parallel group randomised controlled trial. - EU-CTR	2017-004542-24	A1 (Studienpopulation)
512	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multi-center study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5) - EU-CTR	2015-000050-38	A6 (Studientyp)
513	AN OPEN-LABEL MULTIPLE DOSE STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND TOLERABILITY OF CP-690,550 IN PEDIATRIC PATIENTS FROM 2 TO LESS THAN 18 YEARS OF AGE WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA) - EU-CTR	2011-004914-40	A1 (Studienpopulation)
514	An independent prospective randomised controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis - EU-CTR	2008-007492-24	A3 (Studienkomparator)
515	Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment - EU-CTR	2008-006227-31	A6 (Studientyp)
516	The effect of adalimumab on immune markers in lesional psoriatic skin. - EU-CTR	2008-001952-32	A6 (Studientyp)
517	according to AMG and GCP regulations - EU-CTR	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
518	The induction of apoptosis by anti-psoriatic treatments - EU-CTR	2005-000707-34	A6 (Studientyp)

519	Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2006-004547-35	A6 (Studientyp)
520	Randomized Open-label Study Comparing 2 Different Strategies For Management of Subjects With Plaque Psoriasis Who Have Responded to Etanercept Treatment - EU-CTR	2008-004439-39	A6 (Studientyp)
521	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2016-001224-63	A1 (Studienpopulation)
522	Investigation of phenotype and function of proinflammatory dendritic cells during therapy of psoriasis with TNF alpha antagonists - EU-CTR	2007-007170-30	A3 (Studienkomparator)
523	A multi-center, open-label trial evaluating the Efficacy, Safety and the Impact on Quality of Life of Infliximab Therapy in patients with moderate to severe psoriasis not responding and/or intolerant to systemic standard or biologic therapy - ESAQUALITY. - EU-CTR	2005-004465-41	A6 (Studientyp)
524	A 3 Month, Randomised, Open Label, Parallel Group, Descriptive Study to Explore and Compare Perceptions and Satisfaction for Two Different Delivery Mechanisms for Etanercept (Etanercept Autoinjector and the Etanercept Prefilled Syringe) in Patients with Psoriasis. - EU-CTR	2006-006309-96	A5 (Studiendauer)
525	A Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Etanercept in the Treatment of Subjects with Psoriasis - EU-CTR	2004-002629-36	A3 (Studienkomparator)
526	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) - EU-CTR	2016-001163-37	A1 (Studienpopulation)
527	A randomized, double blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of FP187 in patients with mild to moderate Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2013-004176-35	A1 (Studienpopulation)
528	Study to determine the non inferiority of GROUP I (“high need”) compared to GROUP II (“low need”) concerning the efficacy of infliximab with respect to safety and tolerability in patients suffering from chronic plaque psoriasis (psoriasis vulgaris). - EU-CTR	2005-001243-28	A6 (Studientyp)
529	A Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two dose regimens of CC-10004 in subjects with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2006-004619-23	A2 (Intervention)

530	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) - EU-CTR	2009-012265-60	A2 (Intervention)
531	A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing CNTO 1275 and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2006-003444-30	A3 (Studienkomparator)
532	A MULTICENTER, PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS - EU-CTR	2016-001103-23	A6 (Studientyp)
533	International, multicenter, double-blind, randomized study of four parallel groups. - EU-CTR	2004-004825-87	A6 (Studientyp)
534	Comparison of efficacy, safety and costs of outpatient biological treatment for psoriasis in daily clinical practice. - EU-CTR	2009-015099-86	A6 (Studientyp)
535	EFFICACY AND SAFETY OF ADALIMUMAB (HUMIRA®) IN PATIENTS WITH PERIPHERAL SPONDYLOARTHRITIS WITHOUT ANKYLOSING SPONDYLITIS OR PSORIATIC ARTHRITIS - EU-CTR	2008-006885-27	A1 (Studienpopulation)
536	A prospective observational cohort study of intra-articular Infliximab in knee mono-arthritis - EU-CTR	2006-001448-29	A1 (Studienpopulation)
537	DIFFERENTIATING THE MECHANISM OF ACTION OF ANTI TNF-alpha AGENTS - EU-CTR	2006-000363-28	A6 (Studientyp)
538	A 52-week, single-arm study to evaluate psoriasis severity and its psychosocial impact using the Simplified Psoriasis Index at 16 weeks, as well as long-term safety, tolerability and efficacy of secukinumab administered subcutaneously in patients suffering from moderate to severe psoriasis. - EU-CTR	2014-003666-25	A6 (Studientyp)
539	Efficacy of brodalumab in patients with psoriasis with failure of other anti-IL-17 treatments - EU-CTR	2018-000097-30	A1 (Studienpopulation)
540	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Comparison Study of CC-10004 in Subjects with Moderate-to-severe Plaque-Type Psoriasis - EU-CTR	2006-000057-22	A3 (Studienkomparator)
541	Secukinumab In patients with moderate to severe active, chronic plaque psoriasis who have failed on TNF α antaGoNists: A clinical Trial EvalUating Treatment REsults - EU-CTR	2013-001855-11	A1 (Studienpopulation)

542	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2010-018385-23	A2 (Intervention)
543	A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with Active Psoriatic Arthritis. - EU-CTR	2012-004439-22	A6 (Studientyp)
544	A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Uveitis Involving the Intermediate and/or Posterior Segments of the Eye - EU-CTR	2010-022128-63	A3 (Studienkomparator)
545	A Multi-center, Randomized, Vehicle-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Adalimumab in Combination with Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects with Moderate to Severe Psoriasis and Insufficient Response to Classic Systemic Treatment (BELIEVE) - EU-CTR	2007-003073-97	A3 (Studienkomparator)
546	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) – SELECT – PsA 1 - EU-CTR	2016-004130-24	A2 (Intervention)
547	A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2015-000892-28	A3 (Studienkomparator)
548	A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2010-018386-32	A2 (Intervention)
549	A Multiple-Dose, Long-Term Extension Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects with Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who have previously completed studies with Tildrakizumab - EU-CTR	2018-001060-35	A1 (Studienpopulation)
550	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - EU-CTR	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
551	a multicentre, open, uncontrolled phase IIIb study to evaluate the efficacy and safety of Etanercept 0,8 mg/kg body weight (bw) given once weekly to patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis (JIA) for 12 weeks - EU-CTR	2007-000255-34	A2 (Intervention)

552	A prospective, open-label, multi-center study of hyaluronan molecular mass distribution in psoriatic arthritis patients compared to healthy subjects. - EU-CTR	2012-004940-31	A2 (Intervention)
553	Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP) - EU-CTR	2007-003922-70	A6 (Studientyp)
554	A Phase 3, Multicenter, randomized, double-blind study evaluating the efficacy and safety of ABP 501 compared with Adalimumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2013-000537-12	A2 (Intervention)
555	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2014-005258-20	A3 (Studienkomparator)
556	Open clinical study to assess long-term efficacy and safety of dimethyl fumarate in adults with moderate to severe chronic plaque psoriasis in real practice (DIMESKIN 1 Trial) - EU-CTR	2017-001368-40	A2 (Intervention)
557	A Multi-center, Randomized, Double blind, Prospective Study to Evaluate the Efficacy and Safety of high induction doses of adalimumab in moderate to severe psoriasis patients. The DEEP study. - EU-CTR	2016-001593-15	A3 (Studienkomparator)
558	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared With Humira® in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR	2014-003420-46	A6 (Studientyp)
559	psoriasis (SUPREME) - EU-CTR	2014-002865-31	A6 (Studientyp)
560	Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after systemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - EU-CTR	2014-003022-40	A6 (Studientyp)
561	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept Versus Placebo in the Treatment of Psoriatic Arthritis. - EU-CTR	2007-004241-15	A2 (Intervention)
562	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Phase II study to assess the efficacy and safety of filgotinib administered for 16 weeks to subjects with moderately to severely active psoriatic arthritis - EU-CTR	2016-003637-14	A2 (Intervention)
563	A Randomised, open labelled study in anti-TNFa inadequate responders to investigate the mechanisms for Response - Resistance to Rituximab versus Tocilizumab in RA (R4-RA) - EU-CTR	2012-002535-28	A1 (Studienpopulation)
564	Protocol amendment 04, country-specific dated 27-Aug-2013 - EU-CTR	2012-002798-80	A6 (Studientyp)

565	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020003-73	A2 (Intervention)
566	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-019988-10	A2 (Intervention)
567	Nail involvement in psoriatic arthritis: a cross-sectional and observational prospective study. - EU-CTR	2011-000699-32	A1 (Studienpopulation)
568	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriasis - EU-CTR	2009-013539-39	A2 (Intervention)
569	A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020004-30	A2 (Intervention)
570	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion - EU-CTR	2010-019941-24	A2 (Intervention)
571	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, MIXED-BLIND, PARALLEL-GROUP TREATMENT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020005-32	A2 (Intervention)
572	A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020002-15	A2 (Intervention)
573	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONSE TO AT LEAST ONE TNF INHIBITOR. - EU-CTR	2013-001368-46	A1 (Studienpopulation)
574	A prospective, single-centre, feasibility study evaluating the prevalence of diagnostic clinical imaging features of subclinical enthesitis in patients with moderate to severe plaque psoriasis and the response to skin directed treatment with Ustekinumab - EU-CTR	2012-002640-25	A6 (Studientyp)

575	OR ADALIMUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. - EU-CTR	2011-003668-55	A1 (Studienpopulation)
576	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEARST™) - EU-CTR	2007-001377-28	A6 (Studientyp)
577	A randomized, multicenter 28 week study to compare the efficacy and safety of combining Cosentyx (Secukinumab) (4-weekly, 300 mg s.c.) with a lifestyle intervention to Cosentyx therapy alone in adult patients with moderate to severe plaque-type psoriasis and concomitant metabolic syndrome, followed by a 28 week extension period - EU-CTR	2016-001671-79	A6 (Studientyp)
578	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-weeks study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous secukinumAb injections with 2 mL pre-fiLLed syringes (300 mg) in adUlt subjects with moderate to severe plaque psoriasis – ALLURE - EU-CTR	2015-005170-38	A3 (Studienkomparator)
579	psoriasis. - EU-CTR	2017-004515-39	A6 (Studientyp)
580	Evaluation of inflammatory and structural joint damage in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with secukinumab: A phase 2, single arm, single centre mode of action study (Psoriasis-Arthritis & Bone Program) - EU-CTR	2014-004798-17	A1 (Studienpopulation)
581	A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single blinded arm) after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, and long-term efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with severe chronic plaque psoriasis - EU-CTR	2014-005663-32	A5 (Studiendauer)
582	An open-label, prospective, non-randomized, multicenter study to evaluate clear skin effect on health related quality of life outcomes at 16 and 52 weeks in patients with moderate to severe plaque psoriasis treated with secukinumab 300 mg s.c. with or without previous exposure to systemic therapy. - EU-CTR	2015-003701-42	A6 (Studientyp)
583	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors, to demonstrate efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 3 years in subjects with active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2013-004002-25	A6 (Studientyp)
584	A three-part randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of secukinumab treatment in Juvenile Idiopathic arthritis subtypes of psoriatic and enthesitis-related arthritis - EU-CTR	2016-003761-26	A1 (Studienpopulation)

585	A randomized, multicenter Study to evaluate the Effect of secukinumab 300 mg s.c. administered during 52 Weeks to patients suffering from new-onset moderate to severe plaque Psoriasis as early Intervention compared to standard treatment with narrow band UVB (STEPin study) - EU-CTR	2015-002423-26	A3 (Studienkomparator)
586	comorbidity - EU-CTR	2016-000524-25	A6 (Studientyp)
587	tolerability of sub-cutaneous secukinumab in subjects of body weight 90 kg or higher with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - EU-CTR	2015-004620-60	A6 (Studientyp)
588	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2014-005258-20	A3 (Studienkomparator)
589	A three-year extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2013-001241-13	A1 (Studienpopulation)
590	MAXIMISE (Managing AXIal Manifestations in Psoriatic Arthritis with SEcukinumab), a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 52 week study to assess the efficacy and safety of secukinumab 150 mg or 300 mg s.c. in patients with active psoriatic arthritis and axial skeleton involvement who have inadequate response to non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - EU-CTR	2016-000814-31	A6 (Studientyp)
591	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR) - EU-CTR	2013-003434-32	A3 (Studienkomparator)
592	A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with Active Psoriatic Arthritis. - EU-CTR	2012-004439-22	A6 (Studientyp)
593	Long term clear skin maintenance treatment optimization in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A randomized, multicenter, open-label with blinded-assessment, comparative, 52 week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of secukinumab 300 mg s.c. - EU-CTR	2014-005339-15	A3 (Studienkomparator)
594	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg) in pre-filled syringe, with or without loading regimen, to demonstrate efficacy, safety and tolerability up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis (FUTURE 4) - EU-CTR	2014-003849-10	A6 (Studientyp)

595	safety, tolerability, and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLARITY) - EU-CTR	2015-002898-37	A6 (Studientyp)
596	A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy in the treatment of enthesitis at the Achilles tendon up to 1 year in adult patients with active Psoriatic Arthritis (PsA) and axial Spondyloarthritis (axSpA) (ACHILLES) - EU-CTR	2016-000972-91	A1 (Studienpopulation)
597	A 52-week, multicenter study to assess the time course of response to secukinumab on joint inflammation using Power Doppler ultrasonography in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2015-002394-38	A1 (Studienpopulation)
598	Evaluation of the eEffect of early Initiation of secukinumab in systemic treatment-naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis Requiring Systemic Treatment (FIRST) - EU-CTR	2016-003592-21	A3 (Studienkomparator)
599	A randomized, double-blind, active control, multicenter study to evaluate the efficacy at week 52 of subcutaneously administered secukinumab monotherapy compared with subcutaneously administered adalimumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2015-004477-32	A3 (Studienkomparator)
600	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multi-center study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5) - EU-CTR	2015-000050-38	A6 (Studientyp)
601	A randomized, double-blind, double dummy, multicenter study to assess the safety, tolerability and long-term efficacy of intravenous (10 mg/kg) and subcutaneous (300 mg) secukinumab in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis who are partial responders to secukinumab - EU-CTR	2011-002510-36	A3 (Studienkomparator)
602	Secukinumab In patients with moderate to severe active, chronic plaque psoriasis who have failed on TNF α antaGoNists: A clinical Trial EvalUating Treatment REsults - EU-CTR	2013-001855-11	A1 (Studienpopulation)
603	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR	2010-023512-13	A3 (Studienkomparator)
604	A multicenter, double-blind, randomized withdrawal extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate long-term efficacy, safety and tolerability up to 4 years in subjects with moderate to severe	2012-000533-39	A6 (Studientyp)

	chronic plaque-type psoriasis completing preceding psoriasis phase III studies with secukinumab - EU-CTR		
605	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR	2011-006057-28	A6 (Studientyp)
606	A randomized, double-blind, multicenter study of subcutaneous secukinumab, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response and maintenance of response in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis on either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - EU-CTR	2011-000767-27	A3 (Studienkomparator)
607	A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - EU-CTR	2010-022228-66	A5 (Studiendauer)
608	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2011-000276-34	A3 (Studienkomparator)
609	severe nail psoriasis - EU-CTR	2012-005413-40	A6 (Studientyp)
610	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Demonstrate the Efficacy at 16 Weeks of Secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to Assess Safety, Tolerability and Long-term Efficacy up to 80 Weeks in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis - EU-CTR	2012-005412-25	A5 (Studiendauer)
611	A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR	2009-017234-51	A3 (Studienkomparator)
612	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR	2012-002609-22	A5 (Studiendauer)
613	A multicenter, double-blind and open label, 2 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis treated with either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - EU-CTR	2012-000985-39	A6 (Studientyp)

614	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by palmoplantar pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (ppPASI) at 16 weeks of treatment, compared to placebo, and to assess long-term safety, tolerability, and efficacy in subjects with moderate to severe chronic palmoplantar pustular psoriasis - amended with an optional extension treatment period of up to a total of 148 weeks - EU-CTR	2013-003086-34	A6 (Studientyp)
615	A randomized, double-blind, multicenter study to assess the efficacy and safety of 16 weeks secukinumab dosage interval shortening (2-weekly 300 mg s.c.) in comparison to continued standard treatment (4-weekly 300 mg s.c.) in patients with moderate-severe plaque type psoriasis who achieved less than clear or almost clear skin (PASI response ≥ 75 to PASI < 90) after 16 weeks under the standard dose of secukinumab - EU-CTR	2014-001974-32	A5 (Studiendauer)
616	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - EU-CTR	2016-002995-29	A3 (Studienkomparator)
617	SATURN: An exploration of the dynamic interaction between IL-17, IL-17 inhibition with (secukinumab) and neutrophils in psoriatic arthritis in vitro and ex vivo with exploratory study on the potential role of Vitamin D - EU-CTR	2015-004502-42	A1 (Studienpopulation)
618	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2017-003286-10	A2 (Intervention)
619	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, exploratory evaluation of surrogate markers of cardiovascular risk in patients with active chronic plaque-type psoriasis treated for 52 weeks with subcutaneous (s.c.) secukinumab (300 mg and 150 mg) - EU-CTR	2013-002266-40	A6 (Studientyp)
620	Exploratory study on the kinetics of psoriasis symptoms, pruritus intensity and lesional biomarkers in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis treated with subcutaneous secukinumab (300 mg) during a 16 week open-label run-in phase followed by a 16 week randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal phase - EU-CTR	2014-002212-16	A6 (Studientyp)
621	A 52-week, single-arm study to evaluate psoriasis severity and its psychosocial impact using the Simplified Psoriasis Index at 16 weeks, as well as long-term safety, tolerability and efficacy of secukinumab administered subcutaneously in patients suffering from moderate to severe psoriasis. - EU-CTR	2014-003666-25	A6 (Studientyp)
622	psoriasis (SUPREME) - EU-CTR	2014-002865-31	A6 (Studientyp)

623	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	2017-004932-12	A3 (Studienkomparator)
624	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - EU-CTR	2008-007525-39	A6 (Studientyp)
625	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter dose ranging study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR	2009-016807-42	A6 (Studientyp)
626	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis - EU-CTR	2008-002628-27	A6 (Studientyp)
627	with psoriatic arthritis - EU-CTR	2009-011622-34	A1 (Studienpopulation)
628	Randomized, placebo controlled, double blind, multi-center phase II proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis - EU-CTR	2008-002631-33	A6 (Studientyp)
629	[18F]Fluoride PET-CT imaging for detection and monitoring of bone formation in spondyloarthritis - EU-CTR	2017-004850-40	A2 (Intervention)
630	Efficacy of brodalumab in patients with psoriasis with failure of other anti-IL-17 treatments - EU-CTR	2018-000097-30	A1 (Studienpopulation)
ICTRP			
631	Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - Responder Prediction Study - WHO ICTRP	2006-004547-35	A6 (Studientyp)
632	Efficacy and safety of 0,1%, 0,5% and 1% TAZAROTENE nail lacquer formulation versus vehicle in nail psoriasis. - WHO ICTRP	2004-004825-87	A6 (Studientyp)
633	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including ciclosporine, methotrexate and PUVA. - efalizumab physician experience study - WHO ICTRP	2004-001236-23	A2 (Intervention)

634	An independent prospective randomised controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis - PIECE - WHO ICTRP	2008-007492-24	A3 (Studienkomparator)
635	A 24-weeks , national, multicenter, double blind controlled vs placebo trial to evaluate the efficacy of Neoral ciclosporine 5mg/kg/day , twice a week administered in reduction of the rate of relapse in pz with chronic plaque psoriasis on remission. PREWENT Study - PREWENT Study - WHO ICTRP	2006-000207-42	A3 (Studienkomparator)
636	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva ® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - TRUST study: Raptiva ® in hands & foot psoriasis - WHO ICTRP	2007-004227-37	A2 (Intervention)
637	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEAREST™) - CLEAREST™-TRAIL - WHO ICTRP	2007-001377-28	A6 (Studientyp)
638	Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment - WHO ICTRP	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
639	A multicenter double blind, placebo-controlled randomized pilot study evaluating efficacy and safety of ETN in patients with moderate to severe plaque psoriasis after cessation of ciclosporin therapy - WHO ICTRP	2006-004454-25	A3 (Studienkomparator)
640	A PHASE III, RANDOMIZED, MULTICENTRE, DOUBLE-BLIND, PLACEBO AND - WHO ICTRP	2006-001352-13	A6 (Studientyp)
641	The induction of apoptosis by anti-psoriatic treatments - WHO ICTRP	2005-000707-34	A6 (Studientyp)
642	Open, randomized and crossed-over study on the bioequivalence between soft capsules of 100 mg of ciclosporine from Novartis Farma – Produtos Farmacêuticos, S.A. (Sandimmun Neoral®) and from Generis Farmacêutica, S.A. (“Ciclosporina Generis 100 mg Cápsulas moles”). - Bioequivalence study on soft capsules with 100 mg of ciclosporine - WHO ICTRP	2013-001542-34	A6 (Studientyp)
643	A Phase IV open label study in moderate to severe chronic plaque psoriasis subjects transitioning from previous systemic antipsoriasis therapies (methotrexate, cyclosporine, retinoids or PUVA, NBUVB) to Raptiva 1mg/kg/week therapy. - Open label trial investigating transition from systemic agents to Raptiva - WHO ICTRP	2007-004243-29	A6 (Studientyp)
644	A randomized, double blind, placebo controlled, parallel groups, pilot study to assess the effects of two new nail	2010-019706-16	A6 (Studientyp)

	lacquers, cyclosporine 5% and calcipotriol 0.005%, in the treatment of nail psoriasis - ND - WHO ICTRP		
645	A randomised controlled single-blind trial to compare intensive management vs standard care in early psoriatic arthritis - TICOPA - WHO ICTRP	2007-004757-28	A1 (Studienpopulation)
646	RETREAT(F) (REmoval of Treatment for patients in REmission in psoriatic ArThritis – Feasibility study). A randomised controlled trial to compare withdrawal of therapy versus continuing therapy in low disease states in psoriatic arthritis – feasibility study, RCT Arm - RETREAT(F) RCT Arm - WHO ICTRP	2012-003736-23	A1 (Studienpopulation)
647	Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study) - WHO ICTRP	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
648	Investigator-Initiated, Use Study of Alefacept (Amevive) in Combination With Tapering Doses of Cyclosporine in Patients With Moderate to Severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00143806	A2 (Intervention)
649	A Phase III, Randomized, Multicentre, Double-Blind, Placebo and Ciclosporin Controlled Study of ISA247 in Plaque Psoriasis Patients - WHO ICTRP	NCT00408187	A2 (Intervention)
650	Open, Multicenter, Randomized Clinical Trial in Patients With Moderate-Severe Psoriasis (PASI > 10) to Compare the Efficacy of Mycophenolate Mofetil Versus Cyclosporine A. - WHO ICTRP	NCT00295425	A6 (Studientyp)
651	Moderate Weight Loss Makes Obese Patients With Severe Chronic Plaque Psoriasis Responsive to Sub-Optimal Dose of Cyclosporine: an Investigator Blinded, Controlled, Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP	NCT00512187	A6 (Studientyp)
652	Use of Humanized CD25 (Anti-TAC) Monoclonal Antibody and Cyclosporine for the Treatment of Active Psoriasis. - WHO ICTRP	NCT00050648	A6 (Studientyp)
653	A Phase I, Single-Center, Randomized, Vehicle-Controlled Study, Double-Blind for the Study Preparations and Observer-Blind for the Comparators to Determine the Antipsoriatic Efficacy and Tolerability of Topical Formulations With Ciclosporin in a Psoriasis Plaque Test - WHO ICTRP	NCT00578370	A2 (Intervention)
654	Cyclosporine in the Pharmacotherapy of Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00377325	A6 (Studientyp)
655	Long-Term Benefits and Safety of Systemic Psoriasis Therapy: Swiss Registry on the Treatment of Psoriasis With Biologics and Systemic Therapeutics - WHO ICTRP	NCT01706692	A6 (Studientyp)
656	Comparison of the Performance of Subjective or Objective Psoriasis Severity Assessment Tools for the Assessment of	NCT02655705	A6 (Studientyp)

	the Improvement of Psoriasis After Oral Cyclosporine A or Methotrexate Treatment - WHO ICTRP		
657	#NAME?	JPRN-UMIN000003144	A6 (Studientyp)
658	A Phase IV Open Label Study in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Subjects Transitioning From Previous Systemic Antipsoriasis Therapies (Methotrexate, Cyclosporine, Retinoids or Psoralen-Ultraviolet Light A (PUVA), Narrow-Band Ultraviolet Light B (NBUBV) to Raptiva 1mg/kg/ Week Therapy. - WHO ICTRP	NCT00697593	A6 (Studientyp)
659	A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of cyclosporin in subjects with moderate to severe alopecia areata - WHO ICTRP	ACTRN12618001084279	A3 (Studienkomparator)
660	Evaluation of the eEffect of early Initiation of secukinumab in systemic treatment-naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis Requiring Systemic Treatment (FIRST) - FIRST - Evaluation of early initiation of secukinumab - WHO ICTRP	2016-003592-21	A3 (Studienkomparator)
661	Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after systemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - MIPSO - WHO ICTRP	DRKS00007147	A2 (Intervention)
662	Effects of Treatment With Biological Agents on Endothelial Glycocalyx, Arterial Elastic Properties, Coronary Flow, Myocardial Deformation and Twisting in Psoriasis. Comparative Study With Patients With CAD or Untreated Hypertension. - WHO ICTRP	NCT02144857	A6 (Studientyp)
663	A Multicentre, Open Label Phase IIIb Study of Subcutaneously Admin. Efalizumab (Adult Patients) With Moderate to Severe Chronic Psoriasis Failed to Respond to, or Have a Contraindication to, or Are Intolerant of Other Systemic Therapies Incl. Cyclosporine, Methotrexate and PUVA. - WHO ICTRP	NCT00249808	A2 (Intervention)
664	Safety and efficacy profile of oral cyclosporine versus oral methotrexate versus oral acitretin in palmoplantar psoriasis and psoriasis vulgaris â?? A hospital based prospective investigator blind randomized controlled comparative study. - WHO ICTRP	CTRI/2015/05/005830	A3 (Studienkomparator)
665	A Randomized Pilot Study Evaluating the Efficacy and Safety of Etanercept in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis After Cessation of Ciclosporin Therapy - WHO ICTRP	NCT00581555	A2 (Intervention)
666	Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01812954	A6 (Studientyp)
667	Study of the efficacy of topically applied cyclosporin solution on psoriatic nails. - N/A - WHO ICTRP	NTR715	A2 (Intervention)

668	A 24-week, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study, to Evaluate the Effectiveness of Cyclosporine 2,5 mg/kg/Day Bid Twice a Week on Reducing Relapse Rate, in Maintenance Patients With Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00438360	A2 (Intervention)
669	Therapeutic Effect And Plasma Concentration Of Cyclosporin A Combined Acitretin For The Treatment Of Psoriasis - WHO ICTRP	ChiCTR-OPN-17013383	A6 (Studientyp)
670	A Multi-center, Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety for 16 Weeks in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-153051	A5 (Studiendauer)
671	A Multi-center, Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety for 16 Weeks in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A - WHO ICTRP	NCT02547714	A1 (Studienpopulation)
672	A Single Centre Randomized, Double-Blind, Short-Term, Prospective Trial for Evaluation of Efficacy and Safety of Topically Applied Novel formulation of Cyclosporin A (CysA) 2% w/w in patients with localized stable plaque psoriasis vis-À-vis placebo, in house conventional cream of CysA and a active comparator i.e., marketed topical colbetasol propionate 0.05% w/w. - WHO ICTRP	CTRI/2011/12/002307	A2 (Intervention)
673	Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after sytemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - MIPSO - WHO ICTRP	2014-003022-40	A6 (Studientyp)
674	A Phase IV Open Label, Multicentre, Investigational Study of the Therapeutic Options for Subjects Discontinuing Efalizumab Therapy and Experiencing Inflammatory Disease Recurrence - WHO ICTRP	NCT01079988	A2 (Intervention)
675	An Open-Label, Single-Sequence Study to Investigate the Effects of Cyclosporine on the Pharmacokinetics of BMS-986165 at Steady State in Healthy Male Participants - WHO ICTRP	NCT03419910	A3 (Studienkomparator)
676	Preliminary open-label, dose-response study with phospholipid-structured vesicular and non-vesicular carrier systems of Cyclosporin A in patients with mild to moderate stable plaque psoriasis. - ODCysA - WHO ICTRP	CTRI/2011/12/002240	A6 (Studientyp)
677	Comparative study of efficacy of combination of half dose of methotrexate and cyclosporine vs full dose of methotrexate alone in Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	CTRI/2018/07/015044	A2 (Intervention)
678	An Investigator-blind, Controlled Exploratory Study to Assess the Efficacy and Safety of Different Concentrations of Active Ingredients in the project Formulations of LAS 41004	2011-000186-13	A6 (Studientyp)

	Compared to a Bland Ointment and to Active Control in a Psoriasis- Plaque- Test - WHO ICTRP		
679	A randomised, double blind, placebo controlled efficacy and safety trial of different doses/dose regimens of FP187 compared to placebo in moderate to severe plaque psoriasis. - WHO ICTRP	2010-020168-39	A2 (Intervention)
680	Monozentrische, offene Therapiestudie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Fumaderm® in Kombination mit einer UVB-Therapie (311 nm) im intraindividuellen Halbseitenvergleich - WHO ICTRP	2006-000501-37	A3 (Studienkomparator)
681	A double-blind, randomized, parallel, multicenter, vehicle-controlled, left/right paired comparison to study the efficacy, safety and tolerability of 1% LAS 37779 cream administered once and twice daily topically during 4 weeks in patients with chronic plaque psoriasis. - WHO ICTRP	2005-003162-42	A2 (Intervention)
682	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - WHO ICTRP	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
683	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Vehicle and Active Controlled Trial, to Assess the Efficacy and Safety of LAS37779 Cream for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis - N/A - WHO ICTRP	2007-001793-87	A2 (Intervention)
684	An Investigator-blind, Controlled Study to Assess the Efficacy of Five Distinct Combinations of LAS 41004 in Different Concentrations Compared to Placebo and to Two Active Controls in a Psoriasis-Plaque-Test - WHO ICTRP	2010-018355-10	A2 (Intervention)
685	A randomized, double blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of FP187 in patients with mild to moderate Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	2013-004176-35	A1 (Studienpopulation)
686	An Investigator-blind, Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of different formulations of LAS 41004 Compared to Placebo and to Active Control in a Psoriasis-Plaque-Test - WHO ICTRP	2010-022281-27	A2 (Intervention)
687	A phase IIa, 28-day treatment, multi-center, randomized, comparator-controlled, observer-blind trial with intra-individual left/right comparison to investigate the anti-psoriatic efficacy and the safety of an LAS41004 formulation in comparison to an active reference in patients with mild to moderate plaque psoriasis - WHO ICTRP	2013-003757-22	A5 (Studiendauer)
688	Der Einfluss von Adalimumab auf kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren in der Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris im Vergleich zu einer Standardtherapie (Fumarsäureester) - CASTIP(Comorbidities and systemic therapies in psoriasis) - WHO ICTRP	2010-018369-48	A6 (Studientyp)

689	BOSTRIP - WHO ICTRP	2011-000815-15	A6 (Studientyp)
690	A 2:1 randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Fumaderm® in young patients aged 10 to 17 years with moderate to severe psoriasis vulgaris (KIFUderm study). - KIFUderm study - WHO ICTRP	2012-000035-82	A1 (Studienpopulation)
691	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - PRIME - WHO ICTRP	2014-005258-20	A3 (Studienkomparator)
692	A comparison of the efficacy of oral fumarate and methotrexate therapy in the treatment of severe psoriasis: a prospective randomized controlled clinical trial. - N/A - WHO ICTRP	NTR743	A3 (Studienkomparator)
693	Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment - POLARIS - WHO ICTRP	2016-002135-15	A3 (Studienkomparator)
694	A multi-center, randomized, double-blind, three-arm, 16 week, adaptive phase III clinical study to investigate the efficacy and safety of LAS41008 vs LASW1835 and vs Placebo in patients with moderate to severe plaque psoriasis - Efficacy and safety of LAS41008 in patients with moderate to severe plaque psoriasis - WHO ICTRP	2012-000055-13	A5 (Studiendauer)
695	A phase 4 trial comparing the efficacy of subcutaneous injections of brodalumab to oral administrations of fumaric acid esters in adults with moderate to severe plaque psoriasis - WHO ICTRP	2016-003867-21	A4 (Endpunkte)
696	Regulatory T-cell function in psoriasis vulgaris - Regulatory T cells in psoriasis - WHO ICTRP	DRKS00000716	A6 (Studientyp)
697	Randomized, Open-label, Single-center, Four-way Crossover, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of LAS41008 120 mg Gastro-resistant Tablet and Fumaderm® 120 mg Gastro-resistant Tablet Under Fasting and Fed Conditions in Healthy Subjects - WHO ICTRP	NCT02955693	A2 (Intervention)
698	Open clinical study to assess long-term efficacy and safety of dimethyl fumarate in adults with moderate to severe chronic plaque psoriasis in real practice (DIMESKIN 1 Trial) - DIMESKIN 1 - WHO ICTRP	2017-001368-40	A2 (Intervention)
699	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Active Comparator and Placebo Controlled Confirmative Non-	NCT01815723	A2 (Intervention)

	inferiority Trial of FP187 Compared to Fumaderm® in Moderate to Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP		
700	Reduction of adverse effects by systemic antihistamines during therapy with fumarates in severe chronic plaque psoriasis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. - N/A - WHO ICTRP	NTR744	A2 (Intervention)
701	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open-label Study With Blinded Assessment of the Efficacy of Subcutaneous Secukinumab Compared to Fumaderm® in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. - WHO ICTRP	NCT02474082	A3 (Studienkomparator)
702	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 - WHO ICTRP	2016-003718-28	A4 (Endpunkte)
703	A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naïve to Systemic Treatment - WHO ICTRP	2015-002649-69	A3 (Studienkomparator)
704	A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group phase III study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of a generic calcipotriol-betamethasone ointment formulation compared to Daivobet® and vehicle in the treatment of adult patients with chronic stable plaque psoriasis. - Trial on Efficacy, Safety and Tolerability of Calcipotriol-Betamethasone - WHO ICTRP	2016-001568-12	A2 (Intervention)
705	Quality of life and treatment satisfaction with conventional systemic therapy in patients with psoriasis vulgaris - an observational study. - WHO ICTRP	DRKS00008721	A6 (Studientyp)
706	Multicenter, Randomized, Open-Label, Efficacy Assessor-Blinded, Active Comparator-Controlled Phase 3b Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters (Fumaderm Initial/ Fumaderm) for Adult Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Candidates for and Naïve to Systemic Treatment - WHO ICTRP	NCT02951533	A6 (Studientyp)
707	A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Proof-of-concept Study of FP187 in Patients With Mild to Moderate Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT02475304	A6 (Studientyp)
708	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, 24-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of PPC-06 (Tepilamide Fumarate) Extended Release Tablets in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (AFFIRM) - WHO ICTRP	NCT03421197	A2 (Intervention)

709	A multicenter, open-label, randomized, pilot study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept (ETN) and methotrexate and of etanercept (ETN) alone in patients with active plaque psoriasis despite methotrexate therapy - WHO ICTRP	2004-004201-18	A3 (Studienkomparator)
710	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including ciclosporine, methotrexate and PUVA. - efalizumab physician experience study - WHO ICTRP	2004-001236-23	A2 (Intervention)
711	Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - Responder Prediction Study - WHO ICTRP	2006-004547-35	A6 (Studientyp)
712	Safety and efficacy of efalizumab in combination with methotrexate in patients with severe psoriasis: a comparative study. - WHO ICTRP	2007-001630-14	A2 (Intervention)
713	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - Not available - WHO ICTRP	2004-004602-25	A3 (Studienkomparator)
714	A Phase IV open label study in moderate to severe chronic plaque psoriasis subjects transitioning from previous systemic antipsoriasis therapies (methotrexate, cyclosporine, retinoids or PUVA, NBUVB) to Raptiva 1mg/kg/week therapy. - Open label trial investigating transition from systemic agents to Raptiva - WHO ICTRP	2007-004243-29	A6 (Studientyp)
715	A randomised controlled single-blind trial to compare intensive management vs standard care in early psoriatic arthritis - TICOPA - WHO ICTRP	2007-004757-28	A1 (Studienpopulation)
716	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de deux stratégies de prescription du Méthotrexate dans le traitement du psoriasis - METHO-PSO - WHO ICTRP	2007-007678-43	A6 (Studientyp)
717	An Open-Label, Randomized Efficacy and Safety Study of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - RESTORE - WHO ICTRP	2005-000085-39	A3 (Studienkomparator)
718	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - TRUST study: Raptiva® in hands & foot psoriasis - WHO ICTRP	2007-004227-37	A2 (Intervention)

719	Efficacy and safety of 0,1%, 0,5% and 1% TAZAROTENE nail lacquer formulation versus vehicle in nail psoriasis. - WHO ICTRP	2004-004825-87	A6 (Studientyp)
720	Phase IIB Dose Response and Safety Study of Topical Formulations - WHO ICTRP	2006-004346-17	A6 (Studientyp)
721	An independent prospective randomised controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis - PIECE - WHO ICTRP	2008-007492-24	A3 (Studienkomparator)
722	Fibrose hépatique sous Méthotrexate : - WHO ICTRP	2008-001149-24	A6 (Studientyp)
723	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEAREST™) - CLEAREST™-TRAIL - WHO ICTRP	2007-001377-28	A6 (Studientyp)
724	Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment - WHO ICTRP	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
725	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00235820	A3 (Studienkomparator)
726	Endothelial Function, Inflammatory Disease Activity, and Bone and Cartilage Markers in RA and Spondyloarthritis Patients, Treated With TNFalpha-inhibitors in Combination With Methotrexate or Methotrexate or TNFalpha-inhibitors Alone - a Prospective Study - WHO ICTRP	NCT00902005	A6 (Studientyp)
727	The induction of apoptosis by anti-psoriatic treatments - WHO ICTRP	2005-000707-34	A6 (Studientyp)
728	AN EXPLORATORY TRIAL TO ASSESS NATURALISTIC SAFETY AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS TRANSITIONED TO USTEKINUMAB FROM PREVIOUS METHOTREXATE THERAPY (TRANSIT) - TRANSIT - WHO ICTRP	2008-008171-34	A6 (Studientyp)
729	A Study of Dose Optimization of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. - DOSE - WHO ICTRP	2008-000454-12	A6 (Studientyp)
730	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Comparing the Safety and Efficacy of ABT-874 to Methotrexate in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. - WHO ICTRP	2007-004687-47	A3 (Studienkomparator)

731	Methotrexate Polyglutamates as a Marker of Clinical Response and Toxicity in the Treatment of Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02174354	A6 (Studientyp)
732	Improvement in the Quality of Life of Patients With Severe Plaque Psoriasis Treated With Systemic Methotrexate in Fixed Doses of 10mg or 25mg Orally Once Weekly: a Prospective, Randomized, Double-blind, Parallel Group Study. - WHO ICTRP	NCT02248792	A6 (Studientyp)
733	Optimising adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate. - OPTIMAP - WHO ICTRP	2013-004918-18	A6 (Studientyp)
734	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab+methotrexate versus methotrexate alone in methotrexate-naïve patients with psoriatic arthritis - An RCT of golimumab+MTX vs MTX alone in MTX-naïve PsA - WHO ICTRP	2012-005214-19	A2 (Intervention)
735	RETREAT(F) (REmoval of Treatment for patients in REmission in psoriatic ArThritis – Feasibility study). A randomised controlled trial to compare withdrawal of therapy versus continuing therapy in low disease states in psoriatic arthritis – feasibility study, RCT Arm - RETREAT(F) RCT Arm - WHO ICTRP	2012-003736-23	A1 (Studienpopulation)
736	Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study) - WHO ICTRP	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
737	Phase IIB Dose Response and Safety Study of Topical Formulations of Methotrexate (MQX-5902, MQX-5904 and MQX-5906) in the Treatment of Fingernail Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00666354	A6 (Studientyp)
738	Relative Bioavailability of Methotrexate (MTX) 50 mg/mL Administered Subcutaneously (SC) by a Disposable Autoinjector (Metoject® Prefilled Pen) Compared With Intramuscular (IM) Administration of the United States Reference Listed Drug Methotrexate Injection (USP 25 mg/mL [Hospira]) in Patients With Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02097173	A6 (Studientyp)
739	A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB4 Compared to Enbrel® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy - WHO ICTRP	2012-005026-30	A2 (Intervention)
740	Comparison of the Performance of Subjective or Objective Psoriasis Severity Assessment Tools for the Assessment of the Improvement of Psoriasis After Oral Cyclosporine A or Methotrexate Treatment - WHO ICTRP	NCT02655705	A6 (Studientyp)
741	Self monitoring of treatment with methotrexate alone or in combination with anti-tumour necrosis factor alpha by patients with arthritis: a randomised controlled trial - WHO ICTRP	ISRCTN21613721	A2 (Intervention)

742	#NAME?	ISRCTN54376151	A6 (Studientyp)
743	A Multicenter, Open-label, Randomized, Pilot-study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Etanercept (ETN) and Methotrexate and of Etanercept (ETN) Alone in Patients With Plaque Psoriasis Despite Methotrexate Therapy - WHO ICTRP	NCT00161655	A3 (Studienkomparator)
744	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alefacept When Given in Combination With Methotrexate in Subjects With Psoriatic Arthritis With an Open-label Retreatment Course - WHO ICTRP	NCT00659412	A2 (Intervention)
745	A pilot trial of noninvasive assessment of methotrexate hepatotoxicity in the course of pharmacokinetically guided pharmacotherapy of psoriasis with methotrexate and folic acid - WHO ICTRP	2009-015403-95	A6 (Studientyp)
746	A comparison of the efficacy of oral fumarate and methotrexate therapy in the treatment of severe psoriasis: a prospective randomized controlled clinical trial. - N/A - WHO ICTRP	NTR743	A3 (Studienkomparator)
747	Phase IB, Investigator-Initiated, Open-Label, Multi-Center Trial of Rituximab With or Without Methotrexate In Subjects With Psoriatic Arthritis and Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00509678	A2 (Intervention)
748	Efficacy and Safety of Methotrexate in 2 Fixed Doses of 10mg or 25mg Orally Once Weekly in Patients With Severe Plaque Type Psoriasis: a Prospective, Randomized, Double Blind, Dose Ranging Study - WHO ICTRP	NCT01187264	A6 (Studientyp)
749	Long-Term Benefits and Safety of Systemic Psoriasis Therapy: Swiss Registry on the Treatment of Psoriasis With Biologics and Systemic Therapeutics - WHO ICTRP	NCT01706692	A6 (Studientyp)
750	Pharmacogenomics Study on Treatment of Psoriasis Vulgaris by Methotrexate - WHO ICTRP	NCT02715947	A6 (Studientyp)
751	A prospective, single-centre, open-label, feasibility study evaluating the prevalence of diagnostic clinical imaging features of subclinical enthesitis in patients with moderate to severe plaque psoriasis and the impact on the MUSculoskeletal system of skin-directed therapy with usTEKinumab - WHO ICTRP	ISRCTN18043449	A6 (Studientyp)
752	Dendritic Cell-Specific Transmembrane Protein (DC-STAMP) as a Severity and Response Biomarker in Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01123265	A6 (Studientyp)
753	A Multicentre, Randomised, Double-Dummy, Double-Blind Study Evaluating Two Doses of Adalimumab versus Methotrexate (MTX) in Paediatric Subjects with Chronic Plaque Psoriasis (Ps) - WHO ICTRP	2009-013072-52	A3 (Studienkomparator)

754	An international prospective, double-blind, placebo-controlled phase III RCT in which patients with moderate to severe psoriasis vulgaris are treated with s.c. methotrexate using an optimized treatment schedule - METOP - WHO ICTRP	2012-002716-10	A3 (Studienkomparator)
755	A randomized, multicenter, international, open-label study of infliximab plus methotrexate versus methotrexate (MTX) alone for the treatment of MTX naïve subjects with Active Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	2005-002189-12	A6 (Studientyp)
756	Evaluation of the eEffect of early Initiation of secukinumab in systemic treatment-naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis Requiring Systemic Treatment (FIRST) - FIRST - Evaluation of early initiation of secukinumab - WHO ICTRP	2016-003592-21	A3 (Studienkomparator)
757	A pilot study of optimization treatment combined traditional Chinese medicine and western medicine on psoriasis - WHO ICTRP	ChiCTR-IOR-17012238	A6 (Studientyp)
758	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab+Methotrexate Versus Methotrexate Alone in Methotrexate-naïve Patients With Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01871649	A2 (Intervention)
759	Optimising adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate. - OPTIMAP-study - WHO ICTRP	NTR4499	A6 (Studientyp)
760	The role of keratin 17 in the pathogenesis of psoriasis through PI3K/Akt signal pathways - WHO ICTRP	ChiCTR-INR-16009710	A6 (Studientyp)
761	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB5 Compared to Humira® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy - WHO ICTRP	2013-005013-13	A6 (Studientyp)
762	T cell receptor profiling in psoriatic arthritis. - PAT-cell study - WHO ICTRP	NTR1956	A6 (Studientyp)
763	An investigator-initiated double-blind, parallel-group randomised controlled trial of GOLimumab and Methotrexate versus Methotrexate in very early PsA using clinical and whole body MRI outcomes: the GOLMePsA study. - GOLMePsA - WHO ICTRP	2013-004122-28	A3 (Studienkomparator)
764	An Investigator-Initiated, Assessor Blinded, Randomized Study Comparing the Mechanism of Action of Adalimumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. - WHO ICTRP	NCT00932113	A6 (Studientyp)
765	Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01812954	A6 (Studientyp)

766	Comparative Effectiveness of Psoriasis Treatments on Systemic Inflammation - WHO ICTRP	NCT02330380	A6 (Studientyp)
767	A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel-group Study To Compare The Efficacy Of Golimumab In Combination With Methotrexate (MTX) Versus MTX Monotherapy, In Improving Dactylitis And Enthesitis, In MTX Naïve Psoriatic Arthritis Patients. - WHO ICTRP	NCT02065713	A2 (Intervention)
768	A Phase IV Open Label Study in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Subjects Transitioning From Previous Systemic Antipsoriasis Therapies (Methotrexate, Cyclosporine, Retinoids or Psoralen-Ultraviolet Light A (PUVA), Narrow-Band Ultraviolet Light B (NBUBV) to Raptiva 1mg/kg/ Week Therapy. - WHO ICTRP	NCT00697593	A6 (Studientyp)
769	Post Marketing Surveillance of Remicade in Ankylosing Spondylitis, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Psoriasis Patients - WHO ICTRP	NCT00760669	A1 (Studienpopulation)
770	Multicenter Randomized Double Blind Controlled-study to Assess the Potential of Methotrexate Versus Placebo to Improve and Maintain Response to Anti TNF- Alpha Agents in Adult Patients With Moderate to Severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02829424	A3 (Studienkomparator)
771	A Multicenter, Randomized, Open Label, Two Treatment, Two Period, Two Sequence, Single-dose, Two-way, Crossover, Bioequivalence Study of Methotrexate Tablets USP, 2.5 mg Manufactured by Amneal Pharmaceuticals, With Methotrexate Tablets USP 2.5 mg Manufactured for DAVA Pharmaceuticals, Inc., Fort Lee, NJ 07024 USA in Patients With Mild to Severe Psoriasis or Rheumatoid Arthritis, Who Are Already on Established Regimens of 2.5 mg Every 12 Hours Under Fasting Condition. - WHO ICTRP	NCT02940561	A6 (Studientyp)
772	A multicentre, randomized, double-blind, parallel-group study to compare the efficacy of golimumab in combination with methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy, in improving dactylitis and enthesitis, in MTX naïve psoriatic arthritis patients - GO-DACT - WHO ICTRP	2013-000643-40	A3 (Studienkomparator)
773	An Open-Label Study to Evaluate Whether a Short-Term Course of Methotrexate in Psoriasis Patients Treated With Efalizumab is Safe and Increases Efficacy - WHO ICTRP	NCT00368654	A3 (Studienkomparator)
774	A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment - WHO ICTRP	2015-002649-69	RHBZ
775	Methotrexate alone vs. Methotrexate plus Betamethasone in the Treatment of Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	IRCT2016010312782N9	A2 (Intervention)

776	Comparison the efficacy of Methotrexate with Immunace and Methotrexate alone on the clinical and immunological improvement of psoriasis vulgaris patients - WHO ICTRP	IRCT2014012016275N1	A2 (Intervention)
777	Evaluation of the efficacy of Ursodeoxycholic acid plus methotrexate compared with methotrexate alone on faster improvement of patients with plaque-type psoriasis - WHO ICTRP	IRCT2017092536415N1	A2 (Intervention)
778	A Multicentre, Open Label Phase IIIb Study of Subcutaneously Admin. Efalizumab (Adult Patients) With Moderate to Severe Chronic Psoriasis Failed to Respond to, or Have a Contraindication to, or Are Intolerant of Other Systemic Therapies Incl. Cyclosporine, Methotrexate and PUVA. - WHO ICTRP	NCT00249808	A2 (Intervention)
779	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adding Methotrexate to Etanercept in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01001208	A3 (Studienkomparator)
780	An Open-Label, Single-Sequence Study to Investigate the Effects of BMS-986165 on the Single-Dose Pharmacokinetics of Methotrexate in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP	NCT03402087	A3 (Studienkomparator)
781	A Randomized, Positive Controlled Trial That Assess the Safety And Efficacy of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Moderate and Severe Plaque Psoriasis Patients - WHO ICTRP	NCT03424629	A2 (Intervention)
782	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 - WHO ICTRP	NCT03219437	A3 (Studienkomparator)
783	Study of effectiveness of methotrexate-pioglitazone combination compared to methotrexate alone in patients of plaque psoriasis with an attempt to revisit some relevant immunological perspectives - WHO ICTRP	CTRI/2013/03/003505	A2 (Intervention)
784	??An Open-Label, Randomized, Single-dose, Two-period, Two-treatment, Two-sequence, Crossover, Multicentre, Bioequivalence study of Methotrexate tablets 2.5 mg of Cadila Healthcare Ltd., India and Methotrexate tablets 2.5 mg of Dava Pharmaceuticals, USA in adult patients with mild to severe Psoriasis or Rheumatoid Arthritis under fasting conditions.?? - WHO ICTRP	CTRI/2014/04/004522	A6 (Studientyp)
785	Evaluation of systemic and vascular inflammation by [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG-PET/CT) in patients with moderate to severe psoriasis randomized to different drug regimens - WHO ICTRP	CTRI/2014/08/004842	A6 (Studientyp)

786	A Comparison of Efficacy of Isotretinoin with that of Methotrexate in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	CTRI/2017/12/010891	A2 (Intervention)
787	A multicenter open label randomized two treatment two sequence two period crossover oral bioequivalence study of methotrexate tablets USP 2.5 mg (Test) of Eugia Pharma Specialities Limited India (A joint venture of Aurobindo Pharma Limited and Celon Laboratories Limited) and methotrexate table USP 2.5 mg (reference) of Dava Pharmaceuticals Inc USA in adult patients with mild to severe psoriasis or rheumatoid arthritis who are already on established regimens of 2.5 mg every 12 hours under fasting condition - WHO ICTRP	CTRI/2016/01/006508	A6 (Studientyp)
788	Iontophoretic delivery of methotrexate in the treatment of palmar psoriasis;a randomized controlled study - WHO ICTRP	CTRI/2017/09/009803	A6 (Studientyp)
789	Efficacy and safety of methotrexate alone and as add on to topical calcipotriol in plaque psoriasis. - WHO ICTRP	CTRI/2018/04/013351	A2 (Intervention)
790	Optimising adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate. - OPTIMAP - WHO ICTRP	2013-004918-18	A6 (Studientyp)
791	A Stratification trial to determine key immunological factors predicting Tofacitinib efficacy and drug free remission in Psoriatic Arthritis (PsA). TOFA-PREDICT - WHO ICTRP	2017-003900-28	A1 (Studienpopulation)
792	Comparative clinical evaluation of efficacy and safety of methotrexate and Pioglitazone and their combination therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a randomized, open labeled, active-controlled clinical trial - WHO ICTRP	CTRI/2013/08/003904	A2 (Intervention)
793	A randomized, multicentric, open label, single dose, two treatment, two sequence, two period, crossover, bioequivalence study of test methotrexate tablets USP 15 mg (from Zhejiang Hisun Pharma Co. Ltd., China) with reference Trexall® (Methotrexate tablets USP) 15 mg of Barr Pharmaceuticals, USA in 46 adult, patients suffering from psoriasis under fasting condition - WHO ICTRP	CTRI/2015/01/005427	A6 (Studientyp)
794	A multicenter, randomized, open label, two treatment, two - WHO ICTRP	CTRI/2016/06/007034	A6 (Studientyp)
795	Comparative study of efficacy of combination of half dose of methotrexate and cyclosporine vs full dose of methotrexate alone in Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	CTRI/2018/07/015044	A2 (Intervention)
796	Quality of life and treatment satisfaction with conventional systemic therapy in patients with psoriasis vulgaris - an observational study. - WHO ICTRP	DRKS00008721	A6 (Studientyp)
797	A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects With Active Psoriatic	NCT02349451	A2 (Intervention)

	Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate - WHO ICTRP		
798	Impact of Concomitant Methotrexate on Efficacy, Safety and Adherence of Ustekinumab-treatment in Patients With Active Psoriasis Arthritis - WHO ICTRP	NCT03148860	A3 (Studienkomparator)
799	The efficacy of methotrexate plus pioglitazone in comparison with methotrexate alone in the management of patients with psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial - WHO ICTRP	IRCT201202279149N1	A2 (Intervention)
800	The pharmacogenetics of psoriasis patients - WHO ICTRP	ChiCTR1800017764	A6 (Studientyp)
801	A Phase 4 Open-label Randomized Controlled Study COMparing the Effectiveness of Adalimumab iNTRoDUCTION and Methotrexate Dose escaLation in Subjects With Psoriatic Arthritis (CONTROL) - WHO ICTRP	NCT02814175	A1 (Studienpopulation)
802	Safety and efficacy profile of oral cyclosporine versus oral methotrexate versus oral acitretin in palmoplantar psoriasis and psoriasis vulgaris - A hospital based prospective investigator blind randomized controlled comparative study. - WHO ICTRP	CTRI/2015/05/005830	A3 (Studienkomparator)
803	efficacy and safety of topical methotrexate via iontophoresis in palmpantar psoriasis . - WHO ICTRP	CTRI/2016/10/007349	A2 (Intervention)
804	Comparison of Methotrexate Monotherapy versus Methotrexate and Leflunomide Combination Disease Modifying Anti-rheumatic Drug Therapy (DMARD) in patients with Psoriatic Arthritis: A Randomized Control Trial - WHO ICTRP	CTRI/2017/06/008888	A2 (Intervention)
805	A randomized controlled trial comparing the efficacy and safety profile of oral versus subcutaneous route of methotrexate administration in moderate to severe psoriasis - METOS - WHO ICTRP	CTRI/2018/01/011373	A2 (Intervention)
806	An Exploratory Trial to Assess Naturalistic Safety and Efficacy Outcomes in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Transitioned to Ustekinumab From Previous Methotrexate Therapy (TRANSIT) - WHO ICTRP	NCT01059773	A1 (Studienpopulation)
807	A Phase IV Open Label, Multicentre, Investigational Study of the Therapeutic Options for Subjects Discontinuing Efalizumab Therapy and Experiencing Inflammatory Disease Recurrence - WHO ICTRP	NCT01079988	A2 (Intervention)
808	Impact of concomitant Methotrexate on efficacy, safety and adherence of Ustekinumab-treatment in patients with active Psoriatic Arthritis (MUST-Study) - WHO ICTRP	2015-005777-20	A3 (Studienkomparator)
809	Non-Interventional Study Investigating the Use of Golimumab (Simponi®) in Patients With Rheumatoid	NCT01313858	A2 (Intervention)

	Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis - WHO ICTRP		
810	An Open-Label, Randomized Efficacy and Safety Study of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00251641	A3 (Studienkomparator)
811	Concomitant Longitudinal Evaluation of Adalimumab With Methotrexate in the Real World: the CLEAR Study - WHO ICTRP	NCT02196701	A3 (Studienkomparator)
812	Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in Patients With Peripheral Psoriatic Arthritis: A 6-month, Double-Blinded, Randomized Placebo-Controlled Trial - WHO ICTRP	NCT03058900	A2 (Intervention)
813	MAP Study (Methotrexate and Adalimumab in Psoriasis): Adalimumab vs. Combination Adalimumab and Methotrexate in Psoriasis: Efficacy and Anti-Adalimumab Antibody Formation - WHO ICTRP	NCT03217734	A3 (Studienkomparator)
814	A Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety Profile of Oral Versus Subcutaneous Route of Methotrexate Administration in Moderate to Severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT03408756	A2 (Intervention)
815	A Multicentre Observational Psoriatic Arthritis Cohort Study Addressing Real-life Outcomes of a Treat to Target Approach in Routine Clinical Practice. - WHO ICTRP	NCT03531073	A1 (Studienpopulation)
816	Clinical effectiveness of standard step up care (methotrexate) compared to early combination DMARD therapy with standard step up care compared to early use of TNF inhibitors with standard step up care for the treatment of Severe Psoriatic arthritis: a 3-arm parallel group randomised controlled trial. - SPEED - WHO ICTRP	2017-004542-24	A1 (Studienpopulation)
817	A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Study of Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Subjects With Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT02376790	A1 (Studienpopulation)
818	Optimizing Psoriasis Treatment of Etanercept Combined Methotrexate: a Phase IV, Multicenter, Randomized, Double-blind, Controlled Trial - WHO ICTRP	NCT02313922	A3 (Studienkomparator)
819	A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Study of Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Subjects With Psoriatic Arthritis. - WHO ICTRP	2014-004869-24	A2 (Intervention)
820	Interference of Methotrexate on QuantiFERON TB-Gold in Tuberculosis Screening - WHO ICTRP	RBR-2mt78b	A2 (Intervention)
821	A randomized, multicentric, open-label, single dose, two-treatment, two-sequence, two-period, crossover, bioequivalence study of test Methotrexate tablets USP 2.5 mg	CTRI/2015/02/005506	A6 (Studientyp)

	(from Zhejiang Hisun Pharma Co. Ltd., China) with reference Rheumatrex® (methotrexate tablets USP) 2.5 mg of Dava Pharmaceuticals, Inc., USA in 42 adult, patients suffering from psoriasis under fasting condition. - WHO ICTRP		
822	A multicenter, randomized, open label, two treatment, two period, - WHO ICTRP	CTRI/2015/05/005737	A6 (Studientyp)
823	A Long-term, Open-label Extension Study Of Tofacitinib (Cp-690,550) For The Treatment Of Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01976364	A1 (Studienpopulation)
824	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis - WHO ICTRP	2011-000276-34	A3 (Studienkomparator)
825	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - AIN457A2211 - WHO ICTRP	2008-007525-39	A6 (Studientyp)
826	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, exploratory evaluation of surrogate markers of cardiovascular risk in patients with active chronic plaque-type psoriasis treated for 52 weeks with subcutaneous (s.c.) secukinumab (300 mg and 150 mg) - CARIMA - WHO ICTRP	2013-002266-40	A6 (Studientyp)
827	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter dose ranging study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - A2220 - WHO ICTRP	2009-016807-42	A6 (Studientyp)
828	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - WHO ICTRP	2010-023512-13	A3 (Studienkomparator)
829	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis - CAIN457A2206 - WHO ICTRP	2008-002628-27	A6 (Studientyp)
830	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	2016-002995-29	A3 (Studienkomparator)
831	Evaluation of Inflammatory and Structural Joint Damage in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated With Secukinumab: A Phase 2, Single Arm, Single Centre Mode	NCT02483234	A1 (Studienpopulation)

	of Action Study (Psoriasis-Arthritis & Bone Program, PSARTROS) - WHO ICTRP		
832	An Open Label Non-randomized Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AIN457 (Anti Interleukin-17 Monoclonal Antibody) in Patients With Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01169844	A1 (Studienpopulation)
833	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis - FUTURE-1 - WHO ICTRP	2011-000276-34	A3 (Studienkomparator)
834	An open label non-randomized extension study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti interleukin-17 monoclonal antibody) in patients - WHO ICTRP	2009-011622-34	A1 (Studienpopulation)
835	A randomized, double-blind, multicenter study of subcutaneous secukinumab, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response and maintenance of response in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis on either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - WHO ICTRP	2011-000767-27	A3 (Studienkomparator)
836	A multicenter, double-blind and open label, 4 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis treated with either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - WHO ICTRP	2012-000985-39	A6 (Studientyp)
837	A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - FIXTURE - WHO ICTRP	2010-022228-66	A5 (Studiendauer)
838	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-weeks study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous secukinumab injections with 2 mL pre-filled syringes (300 mg) in adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis – ALLURE - WHO ICTRP	2015-005170-38	A3 (Studienkomparator)
839	An Exploratory Study to Investigate the Distribution of Secukinumab (AIN457) Into Dermal Interstitial Fluid Using Open Flow Microperfusion After a Single Subcutaneous Administration of 300 mg in Healthy Subjects and Psoriatic Patients - WHO ICTRP	NCT01539213	A6 (Studientyp)
840	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab to Demonstrate Efficacy After Twelve Weeks of Treatment, Compared to Placebo and Etanercept, and to Assess the Safety, Tolerability and Long-term Efficacy up to One Year in	NCT01900782	A3 (Studienkomparator)

	Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis. - WHO ICTRP		
841	Exploratory study on the kinetics of psoriasis symptoms, pruritus intensity and lesional biomarkers in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis treated with subcutaneous secukinumab (300 mg) during a 16 week open-label run-in phase followed by a 16 week randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal phase - PSORITUS-Study - WHO ICTRP	2014-002212-16	A6 (Studientyp)
842	A Multi-center, Open Label Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes as Mono- or Co-therapy to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability up to 52 Weeks in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01952015	A3 (Studienkomparator)
843	A randomized, multicenter Study to evaluate the Effect of secukinumab 300 mg s.c. administered during 52 Weeks to patients suffering from new-onset moderate to severe plaque Psoriasis as early Intervention compared to standard treatment with narrow band UVB (STEPin study) - STEPin - WHO ICTRP	2015-002423-26	A3 (Studienkomparator)
844	Long term clear skin maintenance treatment optimization in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A randomized, multicenter, open-label with blinded-assessment, comparative, 52 week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of secukinumab 300 mg s.c. - OPTIMISE - WHO ICTRP	2014-005339-15	A3 (Studienkomparator)
845	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR) - WHO ICTRP	2013-003434-32	A3 (Studienkomparator)
846	A randomized, double-blind, multicenter study to assess the efficacy and safety of 16 weeks secukinumab dosage interval shortening (2-weekly 300 mg s.c.) in comparison to continued standard treatment (4-weekly 300 mg s.c.) in patients with moderate-severe plaque type psoriasis who achieved less than clear or almost clear skin (PASI response ≥ 75 to PASI - WHO ICTRP	2014-001974-32	A5 (Studiendauer)
847	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - PRIME - WHO ICTRP	2014-005258-20	A3 (Studienkomparator)
848	A randomized, double-blind, placebo controlled, - WHO ICTRP	2016-000524-25	A6 (Studientyp)
849	Phase II Randomized Double Blinded Placebo Controlled, Multiple-dose Regimen Study to Assess the Rate of Histological Clearance and Effect on Molecular Pathways as	NCT01537432	A6 (Studientyp)

	Well as on Biomarkers of 12 Months Secukinumab 300 mg s.c. Treated Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP		
850	A 52-week, single-arm study to evaluate psoriasis severity and its psychosocial impact using the Simplified Psoriasis Index at 16 weeks, as well as long-term safety, tolerability and efficacy of secukinumab administered subcutaneously in patients suffering from moderate to severe psoriasis. - IPSI-PSO - WHO ICTRP	2014-003666-25	A6 (Studientyp)
851	A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - WHO ICTRP	2009-017234-51	A3 (Studienkomparator)
852	Secukinumab In patients with moderate to severe active, chronic plaque psoriasis who have failed on TNFa antaGoNists: A clinical Trial EvalUating Treatment REsults - SIGNATURE - WHO ICTRP	2013-001855-11	A1 (Studienpopulation)
853	Phase II Randomized, Double-blind, Multi-center, Parallel-group, Placebo-controlled Multiple-loading Dose Regimen Study to Assess the Safety, Efficacy and Duration of Response of AIN457 in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis. - WHO ICTRP	NCT00805480	A6 (Studientyp)
854	Evaluation of inflammatory and structural joint damage in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with secukinumab: A phase 2, single arm, single centre mode of action study (Psoriasis-Arthritis & Bone Program) - WHO ICTRP	2014-004798-17	A1 (Studienpopulation)
855	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open-label Study With Blinded Assessment of the Efficacy of Subcutaneous Secukinumab Compared to Fumaderm® in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. - WHO ICTRP	NCT02474082	A3 (Studienkomparator)
856	A Multi-center, Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety for 16 Weeks in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A - WHO ICTRP	NCT02547714	A1 (Studienpopulation)
857	A 52-week, multicenter study to assess the time course of response to secukinumab on joint inflammation using Power Doppler ultrasonography in patients with active psoriatic arthritis - - WHO ICTRP	2015-002394-38	A1 (Studienpopulation)
858	SATURN: An exploration of the dynamic interaction between IL-17, IL-17 inhibition with (secukinumab) and neutrophils in psoriatic arthritis in vitro and ex vivo with exploratory study on the potential role of Vitamin D - WHO ICTRP	2015-004502-42	A1 (Studienpopulation)
859	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab, to Demonstrate Efficacy After Twelve Weeks of Treatment and to Assess Safety, Tolerability and Long-term Efficacy up to	NCT03066609	A3 (Studienkomparator)

	One Year in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis With or Without Psoriatic Arthritis Comorbidity - WHO ICTRP		
860	A Multicenter Extension Trial of Subcutaneously Administered AIN457 in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-101218	A6 (Studientyp)
861	Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Psoriasis Phase III Studies With Secukinumab - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121896	A6 (Studientyp)
862	Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Secukinumab Phase III Studies - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121964	A6 (Studientyp)
863	Evaluation of the effect of early initiation of secukinumab in systemic treatment-naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis requiring systemic treatment (FIRST) - FIRST - Evaluation of early initiation of secukinumab - WHO ICTRP	2016-003592-21	A3 (Studienkomparator)
864	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by palmoplantar pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (ppPASI) at 16 weeks of treatment, compared to placebo, and to assess long-term safety, tolerability, and efficacy in subjects with moderate to severe chronic palmoplantar pustular psoriasis - WHO ICTRP	2013-003086-34	A6 (Studientyp)
865	A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single blinded arm) after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, and long-term efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with severe chronic plaque psoriasis - WHO ICTRP	2014-005663-32	A5 (Studiendauer)
866	An open-label, prospective, non-randomized, multicenter study to evaluate clear skin effect on health related quality of life outcomes at 16 and 52 weeks in patients with moderate to severe plaque psoriasis treated with secukinumab 300 mg s.c. with or without previous exposure to systemic therapy. - WHO ICTRP	2015-003701-42	A6 (Studientyp)
867	Phase 2a Single-Dose, Randomized, Double Blind, Multi-Center, Parallel-Group, Placebo-Controlled Proof of Concept Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Population Pharmacokinetics of AIN457 in Patients With Stable Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00669916	A3 (Studienkomparator)
868	Phase II Single Dose, Randomized, Double-blind, Multi-center, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Assess	NCT00770965	A6 (Studientyp)

	the Efficacy of Three Dose Levels of AIN457 in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP		
869	A Randomized, Double-blind, Placebo- and Active Controlled Multicenter Trial to Demonstrate Efficacy of Subcutaneous Secukinumab Compared to Placebo and Etanercept (in a Single-blinded Arm) After Twelve Weeks of Treatment, and to Assess the Safety, Tolerability, and Long-term Efficacy in Subjects From 6 to Less Than 18 Years of Age With Severe Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02471144	A1 (Studienpopulation)
870	A 16-week Randomized, Open-label, Multicenter Study to Assess the Superiority of Secukinumab Over Guselkumab in the Complete Treatment of Ustekinumab Resistant Psoriatic Plaques - WHO ICTRP	NCT03553823	A3 (Studienkomparator)
871	A 16-week, Single Arm, Multicenter Study for the Assessment of Efficacy and Safety of Secukinumab in adult Patients With Moderate to Severe plaque Psoriasis in Turkish Population - WHO ICTRP	NCT02795416	A3 (Studienkomparator)
872	A Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Secukinumab 300 mg s.c. Administered During 52 Weeks to Patients Suffering From New-onset Moderate to Severe Plaque Psoriasis as Early Intervention Compared to Standard Treatment With Narrow-band UVB (STEPIn Study) - WHO ICTRP	NCT03020199	A3 (Studienkomparator)
873	Randomized, Double-blind Placebo-controlled Multi-center Proof-of-concept Study to Assess the Efficacy of AIN457 in Patients With Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT00809614	A1 (Studienpopulation)
874	A Randomized, Double-blind, Double Dummy, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability and Long-term Efficacy of Intravenous (10mg/kg) and Subcutaneous (300mg) Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Who Are Partial Responders to Secukinumab - WHO ICTRP	NCT01412944	A3 (Studienkomparator)
875	An Open-label, Prospective, Non-randomized, Multicenter Study to Evaluate Clear Skin Effect on Health Related Quality of Life Outcomes at 16 and 52 Weeks in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Treated With Secukinumab 300 mg s.c. With or Without Previous Exposure to Systemic Therapy. - WHO ICTRP	NCT02752776	A6 (Studientyp)
876	A Randomized, Multicenter 28 Week Study to Compare the Efficacy and Safety of Combining Cosentyx (Secukinumab) (4-weekly, 300 mg s.c.) With a Lifestyle Intervention to Cosentyx Therapy Alone in Adult Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and Concomitant Metabolic Syndrome, Followed by a 28 Week Extension Period - WHO ICTRP	NCT03440736	A6 (Studientyp)

877	Exploratory Evaluation of Biomarkers Associated With Treatment Response to Cosentyx (Secukinumab) in Psoriasis Patients - WHO ICTRP	NCT03149900	A6 (Studientyp)
878	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Multi-center Study of Subcutaneous Secukinumab (150 mg and 300 mg) in Prefilled Syringe to Demonstrate Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety, and Tolerability up to 2 Years in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (FUTURE 5) - WHO ICTRP	NCT02404350	A3 (Studienkomparator)
879	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Demonstrate the Efficacy at 16 Weeks of Secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to Assess Safety, Tolerability and Long-term Efficacy up to 132 Weeks in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01806597	A1 (Studienpopulation)
880	Secukinumab In Patients With Moderate to Severe Active, Chronic Plaque Psoriasis Who Have Failed on TNFa antaGoNists: A Clinical Trial EvalUating Treatment REsults - WHO ICTRP	NCT01961609	A1 (Studienpopulation)
881	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 - WHO ICTRP	2017-004932-12	A3 (Studienkomparator)
882	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Demonstrate the Efficacy of Subcutaneous Secukinumab [300 mg] as Assessed by the Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) at 12 Weeks of Treatment, Compared to Placebo, and to Assess Safety and Tolerability up to 24 Weeks in Adult Subjects With Moderate to Severe Scalp Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02267135	A6 (Studientyp)
883	A Multicenter, Double-blind and Open Label, 4 Year Extension Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes, Assessing Long-term Safety, Tolerability and Efficacy in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Treated With Either a Fixed Dose Regimen or on a Retreatment at Start of Relapse Regimen - WHO ICTRP	NCT01640951	A3 (Studienkomparator)
884	A Randomized, Double-blind, Double Dummy, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability and Long-term Efficacy of Intravenous (10mg/kg) and Subcutaneous (300mg) Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Who Are Partial Responders to Secukinumab - STATURE - WHO ICTRP	CTRI/2012/02/002424	A2 (Intervention)
885	A randomized, double-blind, active control, multicenter - WHO ICTRP	CTRI/2017/10/010015	A6 (Studientyp)

886	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab (150 mg) in Pre-filled Syringe, With or Without Loading Regimen, to Demonstrate Efficacy, Safety and Tolerability up to 2 Years in Patients With Active Psoriatic Arthritis (FUTURE 4) - WHO ICTRP	NCT02294227	A1 (Studienpopulation)
887	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 - WHO ICTRP	NCT03478787	A3 (Studienkomparator)
888	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Study to Demonstrate the Efficacy at 16 Weeks of Secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to Assess Safety, Tolerability and Longterm Efficacy up to 132 Weeks in Subjects With Moderate to Severe Nail Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01807520	A3 (Studienkomparator)
889	Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens (SCULPTURE) - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-111655	A6 (Studientyp)
890	A randomized, multicenter 28 week study to compare the efficacy and safety of combining Cosentyx (Secukinumab) (4-weekly, 300 mg s.c.) with a lifestyle intervention to Cosentyx therapy alone in adult patients with moderate to severe plaque-type psoriasis and concomitant metabolic syndrome, followed by a 28 week extension period - METABOLYX - WHO ICTRP	2016-001671-79	A6 (Studientyp)
891	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Secukinumab on Aortic Vascular Inflammation and Cardiometabolic Biomarkers After 12 Weeks of Treatment, Compared to Placebo, and up to 52 Weeks of Treatment With Secukinumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02690701	A1 (Studienpopulation)
892	Safety and Efficacy of Secukinumab in Adults With Chronic Plaque Type Psoriasis With a PASI Score of 6 to 12 - WHO ICTRP	NCT03131570	A1 (Studienpopulation)
893	Exploratory Study on the Kinetics of Psoriasis Symptoms, Pruritus Intensity and Lesional Biomarkers in Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis Treated With Subcutaneous Secukinumab (300 mg) During a 16 Week Open-label run-in Phase Followed by a 16 Week Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Withdrawal Phase - WHO ICTRP	NCT02362789	A1 (Studienpopulation)
894	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Exploratory Evaluation of Surrogate Markers of Cardiovascular Risk in Patients With Active Chronic Plaque-type Psoriasis Treated for up to 52 Weeks With	NCT02559622	A6 (Studientyp)

	Subcutaneous (s.c.) Secukinumab (300 mg or 150 mg). - WHO ICTRP		
895	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Secukinumab-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT03536884	A2 (Intervention)
896	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Subcutaneous Secukinumab in Autoinjectors, to Demonstrate Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety and Efficacy up to 3 Years in Subjects With Active Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01989468	A1 (Studienpopulation)
897	A Three-year Extension Study to Evaluate the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01892436	A1 (Studienpopulation)
898	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab to Demonstrate Efficacy in the Treatment of Enthesitis at the Achilles Tendon up to 1 Year in Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) and Axial Spondyloarthritis (axSpA) (ACHILLES) - WHO ICTRP	NCT02771210	A1 (Studienpopulation)
899	A 24-week, Multicenter, prospective study to Evaluate the PASI 90 Clinical Response Rate and the Safety Profile of secukinumab 300 mg in Cw6-negative and Cw6-positive Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis (SUPREME) - WHO ICTRP	NCT02394561	A3 (Studienkomparator)
900	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes to Demonstrate Efficacy After Twelve Weeks of Treatment, and to Assess the Safety, Tolerability, Usability and Long-term Efficacy in Subjects With Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01555125	A6 (Studientyp)
901	MAXIMISE (Managing AXial Manifestations in Psoriatic Arthritis With SEcukinumab), a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, 52 Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg or 300 mg s.c. in Participants With Active Psoriatic Arthritis and Axial Skeleton Involvement Who Have Inadequate Response to Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) - WHO ICTRP	NCT02721966	A1 (Studienpopulation)
902	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 52-weeks Study to Demonstrate the Efficacy, Safety and Tolerability of Subcutaneous Secukinumab Injections With 2 mL Pre-filled Syringes (300 mg) in Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02748863	A6 (Studientyp)
903	A Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Secukinumab for the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe	2017-004932-12	A3 (Studienkomparator)

	Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy - WHO ICTRP		
904	#NAME?	JPRN-UMIN000023424	A6 (Studientyp)
905	A Randomized, Double-blind, Placebo and Positive Controlled, Single and Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CJM112 in Chronic Plaque-type Psoriasis Patients - WHO ICTRP	NCT01828086	A6 (Studientyp)
906	A Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis OASIS-2(I6T-MC-AMAJ) - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-184065	A3 (Studienkomparator)
907	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF SECUKINUMAB TO DEMONSTRATE THE EFFICACY AT 24 WEEKS AND TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY AND LONG TERM EFFICACY UP TO 2 YEAR IN PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS - WHO ICTRP	PER-095-11	A1 (Studienpopulation)
908	A Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab, Assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Response and Maintenance of Response in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis on Either a Fixed Dose Regimen or on a Retreatment at Start of Relapse Regimen - SCULPTURE - WHO ICTRP	CTRI/2011/12/002201	A3 (Studienkomparator)
909	A Prospective, observational post marketing surveillance study to evaluate the effectiveness and safety of secukinumab in Indian patients with moderate to severe plaque psoriasis requiring systemic therapy (PSO-REAL Study) - PSO-REAL study - WHO ICTRP	CTRI/2016/12/007566	A6 (Studientyp)
910	Prevention of Metacarpophalangeal Joints Structure Damage in Patients With Psoriatic Arthritis Using Secukinumab - WHO ICTRP	NCT03623867	A1 (Studienpopulation)
911	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	2017-003286-10	A2 (Intervention)
912	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT03090100	A3 (Studienkomparator)
913	A Randomized, Open-label, Multicenter Trial to Assess the Efficacy of Subcutaneous Secukinumab after 12 Weeks of	NCT03668613	A1 (Studienpopulation)

	Treatment, and to Assess the Long-term Safety, Tolerability, Efficacy in Subjects From 6 to - WHO ICTRP		
914	A Randomized, Double-blind, Active Control, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy at Week 52 of Secukinumab Monotherapy Compared With Adalimumab Monotherapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT02745080	A1 (Studienpopulation)
915	A Phase 2b Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multi-center 12-week Study With an Additional 40-week Follow-up Assessment of Efficacy, Safety and Tolerability of M1095 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT03384745	A6 (Studientyp)
916	A 52-week, Randomized, Double-blind Study of Secukinumab (300 mg) Compared to Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02826603	A3 (Studienkomparator)
917	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo Controlled, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab to Demonstrate Efficacy After Twelve Weeks of Treatment, Compared to Placebo and Etanercept, and to Assess the Safety, Tolerability and Long-term Efficacy up to One Year in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - FIXTURE - WHO ICTRP	CTRI/2011/09/002026	A5 (Studiendauer)
918	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Multi-center Study of Subcutaneous Secukinumab (150 mg and 300 mg) in Prefilled Syringe to Demonstrate Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety, and Tolerability up to 2 Years in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (FUTURE 5) - FUTURE 5 - WHO ICTRP	CTRI/2016/04/006852	A6 (Studientyp)
919	A 52-week, Multicenter Study to Assess the Time Course of Response to Secukinumab on Joint Inflammation Using Power Doppler Ultrasonography in Patients With Active Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT02662985	A1 (Studienpopulation)
920	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Explore Changes in Subcutaneous Adipose Tissue and Modulation of Skin Inflammation After 12 Weeks of Treatment With Secukinumab, Compared to Placebo, and up to 52 Weeks of Treatment With Secukinumab in Adult Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT03055494	A6 (Studientyp)
921	A Three-part Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Secukinumab Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis Subtypes of Psoriatic and Enthesitis-related Arthritis - WHO ICTRP	NCT03031782	A1 (Studienpopulation)
922	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab in Autoinjectors to Demonstrate Efficacy After Twelve Weeks of Treatment, and to Assess the Safety, Tolerability,	NCT01636687	A6 (Studientyp)

	Usability and Long-term Efficacy in Subjects With Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP		
923	A 52-week (Plus Extension Until Commercialization), Single-arm Study to Evaluate Psoriasis Severity and Its Psychosocial Impact Using the Simplified Psoriasis Index (SPI) at 16 Weeks, as Well as Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab Administered Subcutaneously in Participants Suffering From Moderate to Severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02595970	A6 (Studientyp)
924	A Dose Ranging Study of AIN457 in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-101076	A6 (Studientyp)
925	Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis for up to 1 Year (ERASURE) - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-111529	A1 (Studienpopulation)
926	Efficacy and Safety of Intravenous and Subcutaneous Secukinumab in Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis (STATURE) - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121775	A3 (Studienkomparator)
927	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes to Demonstrate the Efficacy at 24 Weeks and to Assess the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability up to 5 Years in Patients With Active Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01752634	A1 (Studienpopulation)
928	A multi-center, open label study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes as mono- or co-therapy to assess the efficacy, safety and tolerability up to 52 weeks in Japanese subjects with generalized pustular psoriasis - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-132305	A1 (Studienpopulation)
929	A Multi-center, Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety for 16 Weeks in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-153051	A5 (Studiendauer)
930	A 52-week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Subcutaneous Secukinumab to Demonstrate Efficacy as Assessed by Palmoplantar Pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (ppPASI) at 16 Weeks of Treatment, Compared to Placebo, and to Assess Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy in Subjects With Moderate to Severe Chronic Palmoplantar Pustular Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02008890	A3 (Studienkomparator)
931	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Secukinumab 300 mg and 150 mg in Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis After 16 Weeks of Treatment Compared to Placebo and to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy up to 52 Weeks - WHO ICTRP	NCT02798211	A1 (Studienpopulation)

932	A 24-week, multicenter, prospective, open-label study to evaluate the efficacy in terms of non-inferiority with respect to PASI 90 response rate and the safety profile of secukinumab 300 mg in Cw6-negative and Cw6-positive patients with moderate to severe chronic plaque-type - WHO ICTRP	2014-002865-31	A6 (Studientyp)
933	A Multicenter, Double-blind, Randomized Withdrawal Extension Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes to Demonstrate Long-term Efficacy, Safety, and Tolerability up to 4 Years in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Psoriasis Phase III Studies With Secukinumab - WHO ICTRP	NCT01544595	A6 (Studientyp)
934	Characterization of the Response to Secukinumab in Plaque Psoriasis Using Novel Immunologic and Genetic Profiling - WHO ICTRP	NCT02592018	A6 (Studientyp)
935	Secukinumab Therapy for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Response Monitoring Using Optical Coherence Tomography (OCT). - WHO ICTRP	NCT03307447	A6 (Studientyp)
936	A randomized, double-blind, multicenter study assessing short (16 weeks) and long-term efficacy (up to 1 year), safety, and - WHO ICTRP	2015-004620-60	A6 (Studientyp)
937	A Randomized, Double-blind, Multicenter Study Assessing Short (16 Weeks) and Long-term Efficacy (up to 1 Year), Safety, and Tolerability of Sub-cutaneous Secukinumab in Subjects of Body Weight 90 kg or Higher With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT03504852	A3 (Studienkomparator)
938	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	2017-003286-10	A2 (Intervention)
939	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 - WHO ICTRP	2017-004932-12	A3 (Studienkomparator)
940	A randomized, open-label, multicenter trial to assess the - WHO ICTRP	2017-004515-39	A6 (Studientyp)
941	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	2017-003286-10	A2 (Intervention)
942	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab, to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment and to assess safety,	TCTR20161028001	A5 (Studiendauer)

	tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate - WHO ICTRP		
943	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF SUBCUTANEOUS SECUKINUMAB TO DEMONSTRATE EFFICACY AFTER TWELVE WEEKS OF TREATMENT, AND TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY AND LONG-TERM EFFICACY UP TO ONE YEAR IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE PLAQUE-TYPE CHRONIC PSORIASIS - WHO ICTRP	PER-053-11	A5 (Studiendauer)
944	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF SUBCUTANEOUS SECUKINUMAB TO DEMONSTRATE EFFICACY AFTER TWELVE WEEKS OF TREATMENT, COMPARED PLACEBO AND ETANERCEPT AND TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY AND LONG-TERM EFFICACY UP TO ONE YEAR IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE-TYPE PSORIASIS - WHO ICTRP	PER-054-11	A5 (Studiendauer)
945	An Open-label, Single Sequence Crossover, Study Investigating the Influence of Secukinumab Treatment on the Pharmacokinetics of Midazolam as a CYP3A4 Substrate in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02607774	A6 (Studientyp)
946	Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - WHO ICTRP	NCT03358693	A6 (Studientyp)
PharmNet			
947	Protocol I1F-MC-RHBSA 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2015-000892-28	A3 (Studienkomparator)
948	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared With Humira® in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2014-003420-46	A6 (Studientyp)
949	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2014-005258-20	A3 (Studienkomparator)
950	Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after systemic treatment with	2014-003022-40	A6 (Studientyp)

	adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - PharmNet.Bund		
951	A Phase 3, Multicenter, randomized, double-blind study evaluating the efficacy and safety of ABP 501 compared with Adalimumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2013-000537-12	A2 (Intervention)
952	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-020003-73	A2 (Intervention)
953	A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-020002-15	A2 (Intervention)
954	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-019988-10	A2 (Intervention)
955	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - PharmNet.Bund	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
956	Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment - PharmNet.Bund	2008-006227-31	A6 (Studientyp)
957	A Randomized, Double-Blind Trial Assessing the Efficacy and Safety of Etanercept 50 mg Twice Weekly and Etanercept 50 mg Once Weekly for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - PharmNet.Bund	2007-001724-12	A3 (Studienkomparator)
958	A 3 Month, Randomised, Open Label, Parallel Group, Descriptive Study to Explore and Compare Perceptions and Satisfaction for Two Different Delivery Mechanisms for Etanercept (Etanercept Autoinjector and the Etanercept Prefilled Syringe) in Patients with Psoriasis. - PharmNet.Bund	2006-006309-96	A5 (Studiendauer)
959	A multicenter double blind, placebo-controlled randomized pilot study evaluating efficacy and safety of ETN in patients with moderate to severe plaque psoriasis after cessation of ciclosporin therapy - PharmNet.Bund	2006-004454-25	A3 (Studienkomparator)
960	A PHASE III, RANDOMIZED, MULTICENTRE, DOUBLE-BLIND, PLACEBO ANDCYCLOSPORINE CONTROLLED STUDY OF ISA247 IN PLAQUE PSORIASIS PATIENTS (ISA05-25) - PharmNet.Bund	2006-001352-13	A6 (Studientyp)

961	A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2005-005936-29	A3 (Studienkomparator)
962	A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Uveitis Involving the Intermediate and/or Posterior Segments of the Eye - PharmNet.Bund	2010-022128-63	A3 (Studienkomparator)
963	A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-020004-30	A2 (Intervention)
964	Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study)- as an interventional observation study (phase IV) within approved label and indication and with minimal invasive taking of skin biopsies- as an investigator originated proposal (IOP) / investigator initiated study/trial (IIS/T)according to AMG and GCP regulations - PharmNet.Bund	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
965	Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis - PharmNet.Bund	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
966	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - PharmNet.Bund	2007-004227-37	A2 (Intervention)
967	Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP) - PharmNet.Bund	2007-003922-70	A6 (Studientyp)
968	A Multi-center, Randomized, Vehicle-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Adalimumab in Combination with Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects with Moderate to Severe Psoriasis and Insufficient Response to Classic Systemic Treatment (BELIEVE) - PharmNet.Bund	2007-003073-97	A3 (Studienkomparator)
969	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEAREST(TM)) - PharmNet.Bund	2007-001377-28	A6 (Studientyp)
970	Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva® (Efalizumab) as a potential responder	2006-004547-35	A6 (Studientyp)

	predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund		
971	A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing CNTO 1275 and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2006-003444-30	A3 (Studienkomparator)
972	Study to determine the non inferiority of GROUP I ("high need") compared to GROUP II ("low need") concerning the efficacy of infliximab with respect to safety and tolerability in patients suffering from chronic plaque psoriasis (psoriasis vulgaris). - PharmNet.Bund	2005-001243-28	A6 (Studientyp)
973	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including cyclosporin, methotrexate and PUVA. - PharmNet.Bund	2004-001236-23	A2 (Intervention)
974	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 - PharmNet.Bund	2016-003718-28	A4 (Endpunkte)
975	Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment - PharmNet.Bund	2016-002135-15	A3 (Studienkomparator)
976	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2014-005258-20	A3 (Studienkomparator)
977	A randomised, double blind, double dummy, active comparator and placebo controlled confirmative non-inferiority trial of FP187 compared to Fumaderm in moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2012-005685-35	A6 (Studientyp)
978	A 2:1 randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Fumaderm® in young patients aged 10 to 17 years with moderate to severe psoriasis vulgaris (KIFUderm study). - PharmNet.Bund	2012-000035-82	A1 (Studienpopulation)
979	A multi-center, randomized, double-blind, three-arm, 16 week, adaptive phase III clinical study to investigate the efficacy and safety of LAS41008 vs LASW1835 and vs Placebo in patients with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2012-000055-13	A5 (Studiendauer)

980	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - PharmNet.Bund	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
981	Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment - PharmNet.Bund	2008-006227-31	A6 (Studientyp)
982	Monozentrische, offene Therapiestudie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Fumaderm® in Kombination mit einer UVB-Therapie (311 nm) im intraindividuellen Halbseitenvergleich - PharmNet.Bund	2006-000501-37	A3 (Studienkomparator)
983	A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2005-005936-29	A3 (Studienkomparator)
984	Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study)- as an interventional observation study (phase IV) within approved label and indication and with minimal invasive taking of skin biopsies- as an investigator originated proposal (IOP) / investigator initiated study/trial (IIS/T) according to AMG and GCP regulations - PharmNet.Bund	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
985	Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis - PharmNet.Bund	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
986	EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF TOFACITINIB FORTREATMENT OF POLYARTICULAR COURSE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA) IN CHILDREN AND ADOLESCENT SUBJECTS - PharmNet.Bund	2015-001438-46	A1 (Studienpopulation)
987	Abatacept Bone Effects in Psoriatic Arthritis with Bone Biomarker - ABEPSA_BB - PharmNet.Bund	2017-002793-39	A2 (Intervention)
988	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) - SELECT - PsA 1 - PharmNet.Bund	2016-004130-24	A2 (Intervention)
989	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNFalpha Agent(s) - PharmNet.Bund	2016-001163-37	A1 (Studienpopulation)
990	A Phase 4 open-label randomized controlled study COMparing the effectiveness of adalimumab iNTROduction and methotrexate dose escaLation in subjects with Psoriatic Arthritis (CONTROL) - PharmNet.Bund	2016-000191-21	A2 (Intervention)

991	A MULTICENTER, PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS - PharmNet.Bund	2016-001103-23	A6 (Studientyp)
992	A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment - PharmNet.Bund	2015-002649-69	A3 (Studienkomparator)
993	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multi-center study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5) - PharmNet.Bund	2015-000050-38	A6 (Studientyp)
994	Protocol IIF-MC-RHBSA 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2015-000892-28	A3 (Studienkomparator)
995	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared With Humira® in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2014-003420-46	A6 (Studientyp)
996	A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate - PharmNet.Bund	2014-003558-15	A1 (Studienpopulation)
997	A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis - PharmNet.Bund	2014-003697-17	A1 (Studienpopulation)
998	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2014-005258-20	A3 (Studienkomparator)
999	Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after systemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - PharmNet.Bund	2014-003022-40	A6 (Studientyp)
1000	A LONG-TERM, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF TOFACITINIB(CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS - PharmNet.Bund	2011-002169-39	A1 (Studienpopulation)

1001	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONSE TO AT LEAST ONE TNF INHIBITOR.Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010),(P/162/2011) and (P/0064/2012). - PharmNet.Bund	2013-001368-46	A1 (Studienpopulation)
1002	A Phase 3, Multicenter, randomized, double-blind study evaluating the efficacy and safety of ABP 501 compared with Adalimumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2013-000537-12	A2 (Intervention)
1003	A Phase 3 Randomized Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept Subcutaneous Injection in Adults with Active Psoriatic Arthritis Revised Protocol 03; incorporates protocol amendment 09 Protocol amendment 04, country-specific dated 27-Aug-2013 - PharmNet.Bund	2012-002798-80	A6 (Studientyp)
1004	A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with Active Psoriatic Arthritis. - PharmNet.Bund	2012-004439-22	A6 (Studientyp)
1005	An international prospective, double-blind, placebo-controlled phase III RCT in which patients with moderate to severe psoriasis vulgaris are treated with s.c. methotrexate using an optimized treatment schedule - PharmNet.Bund	2012-002716-10	A3 (Studienkomparator)
1006	An Open-Label, Randomized Efficacy and Safety Study of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - PharmNet.Bund	2005-000085-39	A3 (Studienkomparator)
1007	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-020003-73	A2 (Intervention)
1008	A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-020002-15	A2 (Intervention)
1009	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-019988-10	A2 (Intervention)

1010	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - PharmNet.Bund	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
1011	Randomized Open-label Study Comparing 2 Different Strategies For Management of Subjects With Plaque Psoriasis Who Have Responded to Etanercept Treatment - PharmNet.Bund	2008-004439-39	A6 (Studientyp)
1012	Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment - PharmNet.Bund	2008-006227-31	A6 (Studientyp)
1013	A Randomized, Double-Blind Trial Assessing the Efficacy and Safety of Etanercept 50 mg Twice Weekly and Etanercept 50 mg Once Weekly for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - PharmNet.Bund	2007-001724-12	A3 (Studienkomparator)
1014	A 3 Month, Randomised, Open Label, Parallel Group, Descriptive Study to Explore and Compare Perceptions and Satisfaction for Two Different Delivery Mechanisms for Etanercept (Etanercept Autoinjector and the Etanercept Prefilled Syringe) in Patients with Psoriasis. - PharmNet.Bund	2006-006309-96	A5 (Studiendauer)
1015	Untersuchung des Phänotyps und der Funktion proinflammatorischer dendritischer Zellen während einer Therapie der Psoriasis vulgaris mit einem TNFalpha Antagonisten Investigation of phenotype and function of proinflammatory dendritic cells during therapy of psoriasis with TNF alpha antagonists - PharmNet.Bund	2007-007170-30	A3 (Studienkomparator)
1016	a multicentre, open, uncontrolled phase IIIb study to evaluate the efficacy and safety of Etanercept 0,8 mg/kg body weight (bw) given once weekly to patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis (JIA) for 12 weeks - PharmNet.Bund	2007-000255-34	A2 (Intervention)
1017	A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2005-005936-29	A3 (Studienkomparator)
1018	A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Uveitis Involving the Intermediate and/or Posterior Segments of the Eye - PharmNet.Bund	2010-022128-63	A3 (Studienkomparator)
1019	A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-020004-30	A2 (Intervention)
1020	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two	2010-019941-24	A2 (Intervention)

	doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion - PharmNet.Bund		
1021	A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis - PharmNet.Bund	2010-018386-32	A2 (Intervention)
1022	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - PharmNet.Bund	2010-018385-23	A2 (Intervention)
1023	Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study)- as an interventional observation study (phase IV) within approved label and indication and with minimal invasive taking of skin biopsies- as an investigator originated proposal (IOP) / investigator initiated study/trial (IIS/T)according to AMG and GCP regulations - PharmNet.Bund	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
1024	Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis - PharmNet.Bund	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
1025	A Multicentre, Randomised, Double-Dummy, Double-Blind Study Evaluating Two Doses of Adalimumab versus Methotrexate (MTX) in Paediatric Subjects with Chronic Plaque Psoriasis (Ps) - PharmNet.Bund	2009-013072-52	A3 (Studienkomparator)
1026	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNFalpha Agent(s) - PharmNet.Bund	2009-012265-60	A2 (Intervention)
1027	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL 12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. - PharmNet.Bund	2009-012264-14	A3 (Studienkomparator)
1028	AN EXPLORATORY TRIAL TO ASSESS NATURALISTIC SAFETY AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS TRANSITIONED TO USTEKINUMAB FROM PREVIOUS METHOTREXATE THERAPY (TRANSIT) - PharmNet.Bund	2008-008171-34	A6 (Studientyp)
1029	A Study of Dose Optimization of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. - PharmNet.Bund	2008-000454-12	A6 (Studientyp)
1030	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Comparing the Safety and Efficacy of ABT-874 to	2007-004687-47	A3 (Studienkomparator)

	Methotrexate in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. - PharmNet.Bund		
1031	A Phase IIB, Multi-Dose, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept Versus Placebo in the Treatment of Psoriatic Arthritis. Revised Protocol 01 incorporating Protocol Amendment 03 (v2.0, dated 16-Oct-2008). And Pharmacogenetics Blood sample Amendment - Site Specific - PharmNet.Bund	2007-004241-15	A2 (Intervention)
1032	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - PharmNet.Bund	2007-004227-37	A2 (Intervention)
1033	Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP) - PharmNet.Bund	2007-003922-70	A6 (Studientyp)
1034	A Multi-center, Randomized, Vehicle-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Adalimumab in Combination with Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects with Moderate to Severe Psoriasis and Insufficient Response to Classic Systemic Treatment (BELIEVE) - PharmNet.Bund	2007-003073-97	A3 (Studienkomparator)
1035	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEAREST(TM)) - PharmNet.Bund	2007-001377-28	A6 (Studientyp)
1036	Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2006-004547-35	A6 (Studientyp)
1037	A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing CNTO 1275 and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2006-003444-30	A3 (Studienkomparator)
1038	Study to determine the non inferiority of GROUP I ("high need") compared to GROUP II ("low need") concerning the efficacy of infliximab with respect to safety and tolerability in patients suffering from chronic plaque psoriasis (psoriasis vulgaris). - PharmNet.Bund	2005-001243-28	A6 (Studientyp)
1039	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2004-004602-25	A3 (Studienkomparator)
1040	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNFalpha	2004-003298-10	A2 (Intervention)

	Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - PharmNet.Bund		
1041	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including cyclosporin, methotrexate and PUVA. - PharmNet.Bund	2004-001236-23	A2 (Intervention)
1042	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2017-003286-10	A2 (Intervention)
1043	A randomized, double-blind, multicenter study assessing short (16 weeks) and long-term efficacy (up to 1 year), safety, and tolerability of sub-cutaneous secukinumab in subjects of body weight 90 kg or higher with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - PharmNet.Bund	2015-004620-60	A6 (Studientyp)
1044	A randomized, multicenter 28 week study to compare the efficacy and safety of combining Cosentyx (Secukinumab) (4-weekly, 300 mg s.c.) with a lifestyle intervention to Cosentyx therapy alone in adult patients with moderate to severe plaque-type psoriasis and concomitant metabolic syndrome, followed by a 28 week extension period - PharmNet.Bund	2016-001671-79	A6 (Studientyp)
1045	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - PharmNet.Bund	2016-002995-29	A3 (Studienkomparator)
1046	A randomized, double-blind, active control, multicenter study to evaluate the efficacy at week 52 of subcutaneously administered secukinumab monotherapy compared with subcutaneously administered adalimumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis - PharmNet.Bund	2015-004477-32	A3 (Studienkomparator)
1047	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-weeks study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous secukinumab injections with 2 mL pre-filled syringes (300 mg) in adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis - ALLURE - PharmNet.Bund	2015-005170-38	A3 (Studienkomparator)
1048	Exploratory Evaluation of Biomarkers associated with Treatment Response to Cosentyx (Secukinumab) in Psoriasis Patients - PharmNet.Bund	2015-002588-40	A6 (Studientyp)
1049	An open-label, prospective, non-randomized, multicenter study to evaluate clear skin effect on health related quality of life outcomes at 16 and 52 weeks in patients with moderate to severe plaque psoriasis treated with secukinumab 300 mg s.c.	2015-003701-42	A6 (Studientyp)

	with or without previous exposure to systemic therapy. - PharmNet.Bund		
1050	A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single blinded arm) after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, and long-term efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with severe chronic plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2014-005663-32	A5 (Studiendauer)
1051	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multi-center study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5) - PharmNet.Bund	2015-000050-38	A6 (Studientyp)
1052	Long term clear skin maintenance treatment optimization in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A randomized, multicenter, open-label with blinded-assessment, comparative, 52 week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of secukinumab 300 mg s.c. - PharmNet.Bund	2014-005339-15	A3 (Studienkomparator)
1053	Evaluation of inflammatory and structural joint damage in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with secukinumab: A phase 2, single arm, single centre mode of action study (Psoriasis-Arthritis & Bone Program) - PharmNet.Bund	2014-004798-17	A1 (Studienpopulation)
1054	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg) in pre-filled syringe, with or without loading regimen, to demonstrate efficacy, safety and tolerability up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis (FUTURE 4) - PharmNet.Bund	2014-003849-10	A6 (Studientyp)
1055	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2014-005258-20	A3 (Studienkomparator)
1056	A randomized, double-blind, multicenter study to assess the efficacy and safety of 16 weeks secukinumab dosage interval shortening (2-weekly 300 mg s.c.) in comparison to continued standard treatment (4-weekly 300 mg s.c.) in patients with moderate-severe plaque type psoriasis who achieved less than clear or almost clear skin (PASI response ≥ 75 to PASI < 90) after 16 weeks under the standard dose of secukinumab - PharmNet.Bund	2014-001974-32	A5 (Studiendauer)
1057	Exploratory study on the kinetics of psoriasis symptoms, pruritus intensity and lesional biomarkers in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis treated with subcutaneous secukinumab (300 mg) during a 16 week open-label run-in phase followed by a 16 week randomized,	2014-002212-16	A6 (Studientyp)

	double-blind, placebo-controlled withdrawal phase - PharmNet.Bund		
1058	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR) - PharmNet.Bund	2013-003434-32	A3 (Studienkomparator)
1059	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by palmoplantar pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (ppPASI) at 16 weeks of treatment, compared to placebo, and to assess long-term safety, tolerability, and efficacy in subjects with moderate to severe chronic palmoplantar pustular psoriasis - amended with an optional extension treatment period of up to a total of 148 weeks - PharmNet.Bund	2013-003086-34	A6 (Studientyp)
1060	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, exploratory evaluation of surrogate markers of cardiovascular risk in patients with active chronic plaque-type psoriasis treated for 52 weeks with subcutaneous (s.c.) secukinumab (300 mg and 150 mg) - PharmNet.Bund	2013-002266-40	A6 (Studientyp)
1061	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, study to demonstrate the efficacy at 16 weeks of secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to assess safety, tolerability and long-term efficacy up to 132 weeks in subjects with moderate to severe nail psoriasis - PharmNet.Bund	2012-005413-40	A6 (Studientyp)
1062	A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with Active Psoriatic Arthritis. - PharmNet.Bund	2012-004439-22	A6 (Studientyp)
1063	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis - PharmNet.Bund	2012-002609-22	A5 (Studiendauer)
1064	A multicenter, double-blind and open label, 4 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis treated with either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - PharmNet.Bund	2012-000985-39	A6 (Studientyp)
1065	A multicenter, double-blind, randomized withdrawal extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate long-term efficacy, safety and tolerability up to 4 years in subjects with moderate to severe	2012-000533-39	A6 (Studientyp)

	chronic plaque-type psoriasis completing preceding psoriasis phase III studies with secukinumab - PharmNet.Bund		
1066	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis - PharmNet.Bund	2011-006057-28	A6 (Studientyp)
1067	A randomized, double-blind, double dummy, multicenter study to assess the safety, tolerability and long-term efficacy of intravenous (10 mg/kg) and subcutaneous (300 mg) secukinumab in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis who are partial responders to secukinumab - PharmNet.Bund	2011-002510-36	A3 (Studienkomparator)
1068	A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - PharmNet.Bund	2009-017234-51	A3 (Studienkomparator)
1069	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis - PharmNet.Bund	2011-000276-34	A3 (Studienkomparator)
1070	A randomized, double-blind, multicenter study of subcutaneous secukinumab, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response and maintenance of response in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis on either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - PharmNet.Bund	2011-000767-27	A3 (Studienkomparator)
1071	A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - PharmNet.Bund	2010-022228-66	A5 (Studiendauer)
1072	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - PharmNet.Bund	2008-007525-39	A6 (Studientyp)
1073	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis - PharmNet.Bund	2008-002628-27	A6 (Studientyp)

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studie	Identifizier	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	Efficacy and Safety of Cyclosporine A Microemulsion in Maintenance Patients With Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00438360	A2 (Intervention)
2	Effects of Treatment With Biological Agents on Vascular and Cardiac Function in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02144857	A6 (Studientyp)
3	CYA Versus MMF for Treatment of Moderate-Severe Psoriasis. - ClinicalTrials.gov	NCT00295425	A6 (Studientyp)
4	Comparison Study of Psoriasis Severity Assessment Tools - ClinicalTrials.gov	NCT02655705	A6 (Studientyp)
5	Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A - ClinicalTrials.gov	NCT02547714	A1 (Studienpopulation)
6	A Study of Efalizumab in Participants With Moderate to Severe Chronic Psoriasis Who Have Failed, Have a Contraindication to, or Are Intolerant of Other Systemic Therapies - ClinicalTrials.gov	NCT00249808	A2 (Intervention)
7	Evaluation of Etanercept in Patients With Plaque Psoriasis After Stopping Ciclosporin Therapy - ClinicalTrials.gov	NCT00581555	A2 (Intervention)
8	The Effectiveness of Lower Cyclosporine Doses for Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00377325	A6 (Studientyp)
9	Swiss Dermatology Network of Targeted Therapies (SDNTT) - ClinicalTrials.gov	NCT01706692	A6 (Studientyp)
10	Assessing the Long Term Effectiveness and Safety of Biotherapies in the Treatment of Cutaneous Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01617018	A6 (Studientyp)
11	Efficacy and Tolerability Study of Topical Ciclosporin in a Psoriasis Plaque Test - ClinicalTrials.gov	NCT00578370	A2 (Intervention)
12	Randomized, Placebo and Ciclosporin Controlled Study of ISA247 in Plaque Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT00408187	A2 (Intervention)
13	To Study the Effects of CD25 and Low Dose Cyclosporin in the Treatment of Active Psoriasis Vulgaris - ClinicalTrials.gov	NCT00050648	A6 (Studientyp)
14	Transitioning From Cyclosporine to Alefacept in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00143806	A2 (Intervention)

15	PsoBest - The German Psoriasis Registry - ClinicalTrials.gov	NCT01848028	A6 (Studientyp)
16	Moderate Weight Loss Makes Obese Patients With Severe Chronic Plaque Psoriasis Responsive to Sub-Optimal Dose of Cyclosporine: an Investigator Blinded, Controlled, Randomized Clinical Trial - ClinicalTrials.gov	NCT00512187	A6 (Studientyp)
17	ChangeE From Any Systemic psoriasiS therapY to Raptiva - ClinicalTrials.gov	NCT00697593	A6 (Studientyp)
18	Effective Study of Live Attenuated Varicella Vaccine to Treat Severe Resistant Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01356004	A2 (Intervention)
19	TRUST Study: Raptiva ® in Hand & Foot Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00739882	A2 (Intervention)
20	Study of Therapeutic Options for Subjects Discontinuing Efalizumab and Experiencing Disease Recurrence - ClinicalTrials.gov	NCT01079988	A2 (Intervention)
21	Assessing the Efficacy and Safety of Metformin in Treatment of Moderate Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02644954	A2 (Intervention)
22	Safety and Efficacy of Infliximab in Palmoplantar Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00629772	A1 (Studienpopulation)
23	Spanish Registry of Systemic Treatments in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02075697	A6 (Studientyp)
24	Raptiva in Palm and Sole Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00972543	A2 (Intervention)
25	Infliximab in High Need Versus Low Need Psoriasis Patients: The IHELP Study (Study P04320)(COMPLETED) - ClinicalTrials.gov	NCT00254982	A3 (Studienkomparator)
26	An Investigational Study of Cyclosporine on Experimental Medication BMS-986165 in Healthy Male Participants - ClinicalTrials.gov	NCT03419910	A3 (Studienkomparator)
27	A Placebo-Controlled Double-Blind Study on the Safety and Efficacy of Etanercept in Palmoplantar Pustulosis - ClinicalTrials.gov	NCT00353119	A1 (Studienpopulation)
28	Evaluation of Vitamin D Levels in Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT01903317	A6 (Studientyp)
29	Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01812954	A6 (Studientyp)
30	Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) - ClinicalTrials.gov	NCT00508547	A6 (Studientyp)
31	To Study the Use of Humanized CD25 in Preventing the Relapse of Psoriasis Vulgaris - ClinicalTrials.gov	NCT00050661	A6 (Studientyp)

32	Alefacept for Prevention of Graft Versus Host Disease (GVHD) - ClinicalTrials.gov	NCT00361413	A2 (Intervention)
33	Alefacept for Chronic Graft Versus Host Disease - ClinicalTrials.gov	NCT00397332	A2 (Intervention)
34	Pilot Study of Ustekinumab for Subjects With Chronic Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov	NCT01806662	A1 (Studienpopulation)
35	Alefacept in Patients With Relapsed/Refractory Aplastic Anemia - ClinicalTrials.gov	NCT01267643	A2 (Intervention)
36	Efalizumab to Treat Uveitis - ClinicalTrials.gov	NCT00280826	A2 (Intervention)
37	Evaluation of Spa Therapy in the Treatment of Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02098213	A2 (Intervention)
38	Role of Antimicrobial Peptides in Host Defense Against Vaccinia Virus - ClinicalTrials.gov	NCT00407069	A6 (Studientyp)
39	Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation in Peripheral Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT03058900	A2 (Intervention)
40	Busulfan, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer - ClinicalTrials.gov	NCT00245037	A2 (Intervention)
41	A Trial Comparing the Efficacy of Subcutaneous Injections of Brodalumab to Oral Administrations of Fumaric Acid Esters in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03331835	A4 (Endpunkt)
42	A Study to Assess the Efficacy of Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov	NCT03255382	A4 (Endpunkt)
43	Study of Secukinumab Compared to Fumaderm® in Adults With Moderate to Severe Psoriasis. - ClinicalTrials.gov	NCT02474082	Relevante Studie (PRIME)
44	A Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02951533	Relevante Studie (POLARIS)
45	LAS41008 in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01726933	A3 (Studienkomparator)
46	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Naïve to Systemic Treatment - ClinicalTrials.gov	NCT02634801	Relevante Studie (RHBZ)
47	Efficacy Study on Dimethyl Fumarate to Treat Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01815723	A2 (Intervention)
48	Exploratory Study to Investigate Efficacy of LAS41004 in a Psoriasis Plaque Test - ClinicalTrials.gov	NCT01360944	A2 (Intervention)

49	A Intra-individual Comparison to Investigate the Efficacy and the Safety of LAS41004 Formulation in Mild to Moderate Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02180464	A1 (Studienpopulation)
50	The Influence of Adalimumab on Cardiovascular and Metabolic Risk in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01088165	A2 (Intervention)
51	Clinical Trial to Investigate Efficacy of LAS41004 in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01283698	A2 (Intervention)
52	Study to Investigate Dose-related Efficacy of LAS41004 in the Treatment of Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01119339	A2 (Intervention)
53	Efficacy, Tolerability and Safety of LAS41004 Formulations in a Psoriasis Plaque Test - ClinicalTrials.gov	NCT02111499	A2 (Intervention)
54	A Study to Assess the Efficacy and Safety of PPC-06 (Tepilamide Fumarate) - ClinicalTrials.gov	NCT03421197	A2 (Intervention)
55	Efficacy and Tolerability of LAS41004 Formulations in a Non-occlusive Psoriasis Plaque Test - ClinicalTrials.gov	NCT01462643	A2 (Intervention)
56	Fumaric Acid Ester-PUVA Therapy Versus Acitretin - PUVA Therapy in Pustular Palmoplantar Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00811005	A2 (Intervention)
57	Study of the Effects of the Organism on Monomethyl Fumarate (MMF) After the Administration of LAS41008 - ClinicalTrials.gov	NCT02955693	A2 (Intervention)
58	Study on Therapy With Dimethylfumarate (DMF) in Patients With Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL) - ClinicalTrials.gov	NCT02546440	A1 (Studienpopulation)
59	Study of Utilization Patterns of Dimethyl Fumarate in Germany - ClinicalTrials.gov	NCT02969304	A6 (Studientyp)
60	Chronic Plaque Psoriasis (Ps) Registry - ClinicalTrials.gov	NCT00799877	A6 (Studientyp)
61	Efficacy of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Patients With Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02074982	A3 (Studienkomparator)
62	Plaque Psoriasis Efficacy and Safety With Secukinumab - ClinicalTrials.gov	NCT02409667	A6 (Studientyp)
63	Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01806597	A1 (Studienpopulation)
64	An Observational Study to Assess Patient Satisfaction and Control of Psoriasis With Calcipotriene/Betamethasone Dipropionate (Taclonex®) Topical Suspension, and Effect on Quality of Life - ClinicalTrials.gov	NCT01982552	A6 (Studientyp)

65	Proof-of-concept Study of Forward Pharma (FP)187 in Patients With Mild/Moderate Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02475304	A6 (Studientyp)
66	A Phase 4 Study of Efficacy and Safety of Apremilast in Subjects With Moderate Plaque Psoriasis. - ClinicalTrials.gov	NCT02425826	A2 (Intervention)
67	Patient Satisfaction Following Twice Daily Dosing With DFD-01 in Subjects With Moderate Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02749799	A6 (Studientyp)
68	Evaluate the Efficacy and Safety of M518101 in Subjects With Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01878461	A2 (Intervention)
69	Study to Demonstrate Equivalent Efficacy and to Compare Safety of Biosimilar Adalimumab (GP2017) and Humira - ClinicalTrials.gov	NCT02016105	A2 (Intervention)
70	Assessment and Tracking of Long-term Alefacept Safety - ClinicalTrials.gov	NCT00454701	A2 (Intervention)
71	An Investigational Study to Evaluate Experimental Medication BMS-986165 Compared to Placebo and a Currently Available Treatment in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03611751	A2 (Intervention)
72	Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) - ClinicalTrials.gov	NCT00508547	A6 (Studientyp)
73	Study of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Subjects With Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02826603	A3 (Studienkomparator)
74	Phase 3 Study of M923 and Humira® in Subjects With Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02581345	A2 (Intervention)
75	Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects - ClinicalTrials.gov	NCT01708629	A3 (Studienkomparator)
76	Safety and Efficacy of Secukinumab Compared to Etanercept in Subjects With Moderate to Severe, Chronic Plaque-Type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01358578	A1 (Studienpopulation)
77	MSB11022 in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02660580	A6 (Studientyp)
78	A Study of the Safety and Efficacy of Ustekinumab (CNTO 1275) in Patients With Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00307437	A2 (Intervention)
79	A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-2) - ClinicalTrials.gov	NCT01597245	A3 (Studienkomparator)

80	A Study of Ixekizumab (LY2439821) Compared to Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03573323	A3 (Studienkomparator)
81	Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens - ClinicalTrials.gov	NCT01406938	A2 (Intervention)
82	Efficacy and Safety of Prurisol Administered Orally for Active Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02949388	A2 (Intervention)
83	Spanish Registry of Systemic Treatments in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02075697	A6 (Studientyp)
84	Efficacy and Safety of Prurisol Administered Orally for Active Mild to Moderate Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02494479	A2 (Intervention)
85	Safety and Efficacy of IDP-122 in the Treatment of Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02514577	A2 (Intervention)
86	BE Study of Calcipotriene Hydrate and Betamethasone Dipropionate Topical Suspension in the Treatment of Scalp Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03122353	A2 (Intervention)
87	To Study Generic Calcipotriene and Betamethasone Dipropionate Topical Suspension, 0.005%/0.064%, in the Treatment of Scalp Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03331523	A2 (Intervention)
88	A Study to Evaluate Psoriasis Outcomes and Safety Events in Patients With Chronic Moderate to Severe Plaque Psoriasis (RESPONSE) - ClinicalTrials.gov	NCT00096928	A3 (Studienkomparator)
89	Study of the Efficacy of Early Intervention With Secukinumab 300 mg s.c. Compared to Narrow-band UVB in Patients With New-onset Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03020199	A3 (Studienkomparator)
90	Study to Evaluate the Benefits for the Patient Associated With the Treatment of Plaque Psoriasis With Apremilast After Other Systemic Treatment in Conditions of Clinical Practice in Spain - ClinicalTrials.gov	NCT03539419	A2 (Intervention)
91	Beneficial Effect of Insulin Glulisine by Lipoatrophy and Type 1 Diabetes (LAS) - ClinicalTrials.gov	NCT02914886	A2 (Intervention)
92	4 Year Extension Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01640951	A3 (Studienkomparator)
93	Adalimumab in Combination With Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis and Insufficient Response to Classic Systemic Treatment - ClinicalTrials.gov	NCT00574249	A3 (Studienkomparator)

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

94	ACT-128800 in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01208090	A2 (Intervention)
95	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of P-3073 Nail Solution in the Treatment of Mild to Moderate Psoriatic Fingernail/s - ClinicalTrials.gov	NCT03079973	A2 (Intervention)
96	Study Evaluating Etanercept on Skin and Joint Disease in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00245960	A1 (Studienpopulation)
97	Community Based Trial for AMEVIVE® - ClinicalTrials.gov	NCT00168753	A6 (Studientyp)
98	An Open-Label Study to Evaluate the Response to Adalimumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis Who Have Failed Standard Therapy or TNF-Alpha Inhibitors (RHAPSODY) - ClinicalTrials.gov	NCT00478660	A1 (Studienpopulation)
99	The Effect of BMS-986165 Combined With an Oral Contraceptive (Ethinyl Estradiol/Norethindrone) in Healthy Female Patients - ClinicalTrials.gov	NCT03262727	A2 (Intervention)
100	Study of Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects With Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02024646	A1 (Studienpopulation)
101	A 24 Week Open Label Study of the Utility of Adalimumab in Active Axial Forms of Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00963313	A1 (Studienpopulation)
102	Open-Label Extension Study Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01976364	A1 (Studienpopulation)
103	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (SELECT-PsA 2) - ClinicalTrials.gov	NCT03104374	A2 (Intervention)
104	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug - ClinicalTrials.gov	NCT03104400	A2 (Intervention)
105	An Effectiveness and Safety Study of CNTO 1275 in Patients With Active Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00267956	A1 (Studienpopulation)
106	Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) - ClinicalTrials.gov	NCT01392326	A1 (Studienpopulation)
107	Tofacitinib In Psoriatic Arthritis Subjects With Inadequate Response to TNF Inhibitors - ClinicalTrials.gov	NCT01882439	A1 (Studienpopulation)

108	Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis: Comparator Study - ClinicalTrials.gov	NCT01877668	A1 (Studienpopulation)
109	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Secukinumab 300 mg and 150 mg in Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) After 16 Weeks of Treatment Compared to Placebo - ClinicalTrials.gov	NCT02798211	A1 (Studienpopulation)
110	Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02376790	A1 (Studienpopulation)
111	Study of the Efficacy and Safety of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis With Axial Skeleton Involvement - ClinicalTrials.gov	NCT02721966	A1 (Studienpopulation)
112	A Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KX2-391 Ointment 1% on AK on Face or Scalp - ClinicalTrials.gov	NCT03285477	A2 (Intervention)
113	Study To Evaluate PF-04965842 In Subjects With Moderate To Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov	NCT02780167	A1 (Studienpopulation)
114	Extension Study up to 3 Years for Secukinumab in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01892436	A1 (Studienpopulation)
115	Methotrexate Polyglutamates as a Marker of Clinical Response and Toxicity in the Treatment of Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02174354	A6 (Studientyp)
116	Trial in Patients With Psoriasis Treated With Methotrexate Using an Optimized Treatment Schedule (METOP) - ClinicalTrials.gov	NCT02902861	A3 (Studienkomparator)
117	Pharmacogenomics Study on Treatment of Psoriasis Vulgaris by Methotrexate - ClinicalTrials.gov	NCT02715947	A6 (Studientyp)
118	Multicenter Randomized Double Blind Controlled-study to Assess the Potential of Methotrexate Versus Placebo to Improve and Maintain Response to Anti TNF- Alpha Agents in Adult Patients With Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02829424	A3 (Studienkomparator)
119	A Double Blind Study in Pediatric Subjects With Chronic Plaque Psoriasis, Studying Adalimumab vs. Methotrexate - ClinicalTrials.gov	NCT01251614	A3 (Studienkomparator)
120	The Effects of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis (Study P04271AM2)(COMPLETED) - ClinicalTrials.gov	NCT00251641	A3 (Studienkomparator)
121	Mechanism of Action Study for Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00932113	A6 (Studientyp)
122	Optimizing Psoriasis Treatment of Etanercept Combined Methotrexate - ClinicalTrials.gov	NCT02313922	A3 (Studienkomparator)

123	Comparison of Oral Versus Subcutaneous Route of Methotrexate Administration in Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03408756	A2 (Intervention)
124	The Efficacy and Safety of Adding Methotrexate to Etanercept in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01001208	A3 (Studienkomparator)
125	A Study Comparing the Safety and Efficacy of Risankizumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03219437	A3 (Studienkomparator)
126	Comparison Study of Psoriasis Severity Assessment Tools - ClinicalTrials.gov	NCT02655705	A6 (Studientyp)
127	Dose Ranging Study to Compare the Efficacy and Safety of Methotrexate in Plaque Type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01187264	A6 (Studientyp)
128	MAP Study: Methotrexate and Adalimumab in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03217734	A3 (Studienkomparator)
129	A Safety and Efficacy Study of Ustekinumab in Patients With Plaque Psoriasis Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate - ClinicalTrials.gov	NCT01059773	A1 (Studienpopulation)
130	Quality of Life of Patients With Psoriasis Treated With Methotrexate: Prospective, Randomized, Double-blind, Parallel Group Study. - ClinicalTrials.gov	NCT02248792	A6 (Studientyp)
131	Bioavailability in Patient With Psoriasis: Metoject Prefilled Pen - ClinicalTrials.gov	NCT02097173	A6 (Studientyp)
132	Dose Response and Safety Study of Topical Methotrexate for the Treatment of Fingernail Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00666354	A6 (Studientyp)
133	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Naive to Systemic Treatment - ClinicalTrials.gov	NCT02634801	Relevante Studie (RHBZ)
134	A Study of Safety and Efficacy Comparing ABT-874 Versus Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00679731	A3 (Studienkomparator)
135	Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00235820	A3 (Studienkomparator)
136	Evaluate Whether Combination Therapy With Methotrexate and Raptiva in Psoriasis Patients is Safe and Increases Efficacy - ClinicalTrials.gov	NCT00368654	A3 (Studienkomparator)
137	Study Evaluating Etanercept and Methotrexate in Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00161655	A3 (Studienkomparator)
138	BE Study in Patients - Methotrexate Tablets - ClinicalTrials.gov	NCT02940561	A6 (Studientyp)

139	Safety and Efficacy of UC-MSCs in Patients With Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03424629	A2 (Intervention)
140	Concomitant Longitudinal Evaluation of Adalimumab With Methotrexate in the Real World: the CLEAR Study - ClinicalTrials.gov	NCT02196701	A3 (Studienkomparator)
141	Dose Optimization of Infliximab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis (Study P05315) - ClinicalTrials.gov	NCT00833053	A6 (Studientyp)
142	A Study of Efalizumab in Participants With Moderate to Severe Chronic Psoriasis Who Have Failed, Have a Contraindication to, or Are Intolerant of Other Systemic Therapies - ClinicalTrials.gov	NCT00249808	A2 (Intervention)
143	Efficacy of Novel Drug-combinations for Relief of Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02394301	A6 (Studientyp)
144	Rituxan With or Without Methotrexate in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00509678	A2 (Intervention)
145	Impact of Concomitant MTX on Efficacy, Safety and Adherence of Ustekinumab-treatment in Patients With Active PsA - ClinicalTrials.gov	NCT03148860	A3 (Studienkomparator)
146	Weight Reduction Alone May Not be Sufficient to Maintain Disease Remission in Obese Patients With Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01439425	A6 (Studientyp)
147	Swiss Dermatology Network of Targeted Therapies (SDNTT) - ClinicalTrials.gov	NCT01706692	A6 (Studientyp)
148	Assessing the Long Term Effectiveness and Safety of Biotherapies in the Treatment of Cutaneous Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01617018	A6 (Studientyp)
149	An Observational Study of Infliximab Injection in Ankylosing Spondylitis, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Psoriasis Participants - ClinicalTrials.gov	NCT00760669	A1 (Studienpopulation)
150	National Psoriasis Foundation - Dendritic Cell-Specific Transmembrane Protein (DC-Stamp) Biomarker Study - ClinicalTrials.gov	NCT01123265	A6 (Studientyp)
151	Videocapillaroscopy Assessment During Systemic Agent Therapy in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02162472	A6 (Studientyp)
152	Study of Therapeutic Options for Subjects Discontinuing Efalizumab and Experiencing Disease Recurrence - ClinicalTrials.gov	NCT01079988	A2 (Intervention)
153	A Study to Determine the Efficacy of Taclonex Topical Suspension as a Supplement to Non-biologic Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov	NCT01761019	A2 (Intervention)

154	Oral Psoriasis Treatment Adherence and Intervention Study - ClinicalTrials.gov	NCT02850900	A6 (Studientyp)
155	Change From Any Systemic psoriasis therapy to Raptiva - ClinicalTrials.gov	NCT00697593	A6 (Studientyp)
156	PsoBest - The German Psoriasis Registry - ClinicalTrials.gov	NCT01848028	A6 (Studientyp)
157	A Placebo-controlled Study With an Extension Examining the Safety and Efficacy of Alefacept in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00659412	A2 (Intervention)
158	Comparative Effectiveness of Psoriasis Treatments on Systemic Inflammation - ClinicalTrials.gov	NCT02330380	A6 (Studientyp)
159	Efficacy of Golumumab in Combination With Methotrexate (Mtx) Versus Mtx Monotherapy, in Improving Dactylitis, in Mtx naïve Psoriatic Arthritis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT02065713	A2 (Intervention)
160	TRUST Study: Raptiva ® in Hand & Foot Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00739882	A2 (Intervention)
161	Assessment of Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Plaque Psoriasis, Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Patients' Adherence Attitudes to Maintenance Therapy With a Scheduled Adalimumab Treatment in Routine Clinical Practice - ClinicalTrials.gov	NCT01768858	A1 (Studienpopulation)
162	Formulation and Clinical Evaluation of Ethosomal and Liposomal Preparations of Anthralin in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03348462	A2 (Intervention)
163	Long-Term Effects of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis [Extension of Study P04271, NCT00251641] (P04563) - ClinicalTrials.gov	NCT00358670	A3 (Studienkomparator)
164	Safety and Efficacy of Infliximab in Palmoplantar Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00629772	A1 (Studienpopulation)
165	Assessing the Efficacy and Safety of Metformin in Treatment of Moderate Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02644954	A2 (Intervention)
166	Spanish Registry of Systemic Treatments in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02075697	A6 (Studientyp)
167	Raptiva in Palm and Sole Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00972543	A2 (Intervention)
168	The Impact of Targeted Therapy on Microorganism in Patients With Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01504113	A6 (Studientyp)
169	Metformin for Treatment of Psoriasis Combined With Disorders of Glucose and Lipid Metabolism - ClinicalTrials.gov	NCT03629639	A2 (Intervention)

170	On the Impact of Therapeutic Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibition on Anogenital Human Papillomavirus Infection - ClinicalTrials.gov	NCT02376478	A6 (Studientyp)
171	Infliximab in High Need Versus Low Need Psoriasis Patients: The IHELP Study (Study P04320)(COMPLETED) - ClinicalTrials.gov	NCT00254982	A3 (Studienkomparator)
172	Prospective Evaluation of the Radiographic Efficacy of Enbrel - ClinicalTrials.gov	NCT01623752	A6 (Studientyp)
173	A Placebo-Controlled Double-Blind Study on the Safety and Efficacy of Etanercept in Palmoplantar Pustulosis - ClinicalTrials.gov	NCT00353119	A1 (Studienpopulation)
174	An Observational Cohort Study Evaluating Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis in Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02174367	A6 (Studientyp)
175	Initial Treatment With Golumumab in Early PsA - ClinicalTrials.gov	NCT01871649	A2 (Intervention)
176	Open-Label Extension Study Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01976364	A1 (Studienpopulation)
177	Evaluation of Vitamin D Levels in Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT01903317	A6 (Studientyp)
178	A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have an Inadequate Response to Methotrexate (MTX) - ClinicalTrials.gov	NCT02349451	A2 (Intervention)
179	Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation in Peripheral Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT03058900	A2 (Intervention)
180	Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02376790	A1 (Studienpopulation)
181	Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01812954	A6 (Studientyp)
182	Centocor Microarray Study of Patients - ClinicalTrials.gov	NCT00462072	A6 (Studientyp)
183	Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) - ClinicalTrials.gov	NCT00508547	A6 (Studientyp)
184	Effect of Vitamin D Supplementation on Metabolic Parameters of Patients With Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02271971	A2 (Intervention)
185	A Study of Subjects With Psoriatic Arthritis to Investigate the Effectiveness of Adalimumab Introduction Compared With Methotrexate Dose Escalation (CONTROL) - ClinicalTrials.gov	NCT02814175	A1 (Studienpopulation)

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

186	Alefacept for Prevention of Graft Versus Host Disease (GVHD) - ClinicalTrials.gov	NCT00361413	A2 (Intervention)
187	Alefacept for Chronic Graft Versus Host Disease - ClinicalTrials.gov	NCT00397332	A2 (Intervention)
188	Efalizumab to Treat Uveitis - ClinicalTrials.gov	NCT00280826	A2 (Intervention)
189	A Phase 2, Multicenter Open-Label Extension (OLE) Study With ABT-122 in Active Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Study M14-197 - ClinicalTrials.gov	NCT02429895	A1 (Studienpopulation)
190	PsA Treatment With hOKT3γ1 (Ala-Ala) - ClinicalTrials.gov	NCT00239720	A2 (Intervention)
191	Remicade Study in Psoriatic Arthritis Patients Of Methotrexate-Naïve Disease (RESPOND) (Study P04422) - ClinicalTrials.gov	NCT00367237	A1 (Studienpopulation)
192	A Study to Investigate BMS-986165 and Methotrexate in Healthy Male Patients - ClinicalTrials.gov	NCT03402087	A3 (Studienkomparator)
193	Evaluation of Spa Therapy in the Treatment of Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02098213	A2 (Intervention)
194	Endothelial Function, Inflammatory Disease Activity, and Bone and Cartilage Markers in Rheumatic Patients: The Influence of Antirheumatic Treatment - ClinicalTrials.gov	NCT00902005	A6 (Studientyp)
195	Efficacy and Safety of Humira® in Patients With Psoriatic Arthritis in Normal Medical Practice - ClinicalTrials.gov	NCT01111240	A3 (Studienkomparator)
196	Multicentre ObservatioNal Initiative in Treat to Target Outcomes in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT03531073	A1 (Studienpopulation)
197	Safety and Efficacy of Abatacept Versus Placebo in Participants With Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00534313	A1 (Studienpopulation)
198	DC-STAMP: Regulators of Osteoclastogenesis and Response Marker in PsA - ClinicalTrials.gov	NCT03011242	A6 (Studientyp)
199	A Study to Investigate the Use of Golimumab (Simponi®) in Participants With Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis (P06554) - ClinicalTrials.gov	NCT01313858	A2 (Intervention)
200	C.O.R.P.U.S.: Observational Cohort of Adult and Child Inflammatory Arthritis in France - ClinicalTrials.gov	NCT02886689	A1 (Studienpopulation)
201	Busulfan, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer - ClinicalTrials.gov	NCT00245037	A2 (Intervention)
202	Tight Control of Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01106079	A1 (Studienpopulation)

203	Long-Term Safety Study Of Tofacinib In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01500551	A1 (Studienpopulation)
204	Study to Characterize Demographics, Compliance, Tolerability and Safety in Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis Prescribed Adalimumab (Humira®) as Part of Routine Clinical Care - ClinicalTrials.gov	NCT01163916	A1 (Studienpopulation)
205	Risankizumab Versus Secukinumab for Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03478787	A3 (Studienkomparator)
206	Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab in Adults With Moderate to Severe Scalp Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02267135	A6 (Studientyp)
207	Safety and Efficacy of Secukinumab in Mild Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03131570	A1 (Studienpopulation)
208	Efficacy of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Patients With Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02074982	A3 (Studienkomparator)
209	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03066609	A3 (Studienkomparator)
210	Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Nail Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01807520	A3 (Studienkomparator)
211	Plaque Psoriasis Efficacy and Safety With Secukinumab - ClinicalTrials.gov	NCT02409667	A6 (Studientyp)
212	Study of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Subjects With Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02826603	A3 (Studienkomparator)
213	First Study of Secukinumab in Pre-filled Syringes in Subjects With Chronic Plaque-type Psoriasis: Response at 12 Weeks - ClinicalTrials.gov	NCT01555125	A6 (Studientyp)
214	A Study to Evaluate the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03090100	A3 (Studienkomparator)
215	Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Psoriasis Phase III Studies With Secukinumab - ClinicalTrials.gov	NCT01544595	A6 (Studientyp)
216	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab 2 mL Auto-injector (300 mg) in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03589885	A6 (Studientyp)
217	Safety and Efficacy of Secukinumab Compared to Etanercept in Subjects With Moderate to Severe, Chronic Plaque-Type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01358578	A1 (Studienpopulation)

218	Palmoplantar Pustular Psoriasis Efficacy and Safety with Secukinumab - ClinicalTrials.gov	NCT02008890	A3 (Studienkomparator)
219	Judging the Efficacy of Secukinumab in Patients With Psoriasis Using Autoinjector: a Clinical Trial Evaluating Treatment Results (JUNCTURE) - ClinicalTrials.gov	NCT01636687	A6 (Studientyp)
220	Study to Explore the Effect of Secukinumab, Compared to Placebo, on Fat Tissue and Skin in Plaque Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT03055494	A6 (Studientyp)
221	Study of the Efficacy of Early Intervention With Secukinumab 300 mg s.c. Compared to Narrow-band UVB in Patients With New-onset Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03020199	A3 (Studienkomparator)
222	Study to Evaluate Psoriasis Severity and Its Psychosocial Impact Using the Simplified Psoriasis Index (SPI), as Well as Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02595970	A6 (Studientyp)
223	Study of Secukinumab Compared to Fumaderm® in Adults With Moderate to Severe Psoriasis. - ClinicalTrials.gov	NCT02474082	Relevante Studie (PRIME)
224	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab Compared to an Active Comparator in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03536884	A2 (Intervention)
225	Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis (GPP) - ClinicalTrials.gov	NCT01952015	A3 (Studienkomparator)
226	Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A - ClinicalTrials.gov	NCT02547714	A1 (Studienpopulation)
227	Secukinumab in TNF-IR Psoriasis Patients. - ClinicalTrials.gov	NCT01961609	A1 (Studienpopulation)
228	Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis for up to 1 Year - ClinicalTrials.gov	NCT01365455	A3 (Studienkomparator)
229	A Study to Assess if Mirikizumab is Effective and Safe Compared to Secukinumab and Placebo in Moderate to Severe Plaque Psoriasis (OASIS-2) - ClinicalTrials.gov	NCT03535194	A2 (Intervention)
230	Pediatric Study in Children and Adolescents With Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02471144	A1 (Studienpopulation)
231	Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01806597	A1 (Studienpopulation)

232	Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, Efficacy of Secukinumab in Pediatric Patients of Age 6 to <18 Years, With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03668613	A1 (Studienpopulation)
233	Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens - ClinicalTrials.gov	NCT01406938	A2 (Intervention)
234	A Study to Evaluate Clear Skin Effect on Quality of Life in Patients With Plaque Psoriasis. - ClinicalTrials.gov	NCT02752776	A6 (Studientyp)
235	Exploratory Evaluation of Biomarkers Associated With Treatment Response to Cosentyx (Secukinumab) in Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT03149900	A6 (Studientyp)
236	Efficacy and Safety of Intravenous and Subcutaneous Secukinumab in Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01412944	A3 (Studienkomparator)
237	AIN457 Regimen Finding Study in Patients With Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00941031	A3 (Studienkomparator)
238	Secukinumab Study in Psoriasis Exploring pruritus Intensity and Lesional Biomarkers - ClinicalTrials.gov	NCT02362789	A1 (Studienpopulation)
239	Secukinumab Therapy for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Response Monitoring Using Optical Coherence Tomography (OCT). - ClinicalTrials.gov	NCT03307447	A6 (Studientyp)
240	Comparison of Secukinumab 300 mg Combined With a Lifestyle Intervention to Secukinumab Alone for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis Patients With Concomitant Metabolic Syndrome - ClinicalTrials.gov	NCT03440736	A6 (Studientyp)
241	Investigate Effect of Secukinumab on the PK of Midazolam in Patients With Mod to Sev Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02607774	A6 (Studientyp)
242	Psoriasis-Arthritis & Bone Program - ClinicalTrials.gov	NCT02483234	A1 (Studienpopulation)
243	Study to Evaluate the Effect of Secukinumab Compared to Placebo on Aortic Vascular Inflammation in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02690701	A1 (Studienpopulation)
244	A 24-week, Multicenter, prospective study to Evaluate the PASI 90 Clinical Response Rate and the Safety Profile of secukinumab 300 mg in Cw6-negative and Cw6-positive Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis (SUPREME) - ClinicalTrials.gov	NCT02394561	A3 (Studienkomparator)
245	AIN457 Regimen Finding Extension Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01132612	A3 (Studienkomparator)

246	Assessment of Efficacy and Safety of Secukinumab in Adult Patients in Turkish Population - ClinicalTrials.gov	NCT02795416	A3 (Studienkomparator)
247	Efficacy and Safety of 2 Secukinumab Regimens in 90 kg or Higher Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03504852	A3 (Studienkomparator)
248	A Study Comparing AIN457 to Placebo in Subjects With a Diagnosis of Moderate to Severe Stable Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00669916	A3 (Studienkomparator)
249	Immunologic Response to Secukinumab in Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02592018	A6 (Studientyp)
250	Evaluation of Cardiovascular Risk Markers in Psoriasis Patients Treated With Secukinumab - ClinicalTrials.gov	NCT02559622	A6 (Studientyp)
251	Multiple-loading Dose Regimen Study in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00805480	A6 (Studientyp)
252	Multiple-dose Regimen Study to Assess Effect of 12 Months of Secukinumab Treatment on Skin Response and Biomarkers in Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov	NCT01537432	A6 (Studientyp)
253	Efficacy and Safety Study of Subcutaneous Secukinumab in Treatment of Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis as Compared to Etanercept and Placebo. - ClinicalTrials.gov	NCT01900782	A3 (Studienkomparator)
254	A Dose Ranging Study of AIN457 in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01071252	A6 (Studientyp)
255	Phase II Efficacy Study Looking at a Single-dose of One of Three Dose Levels of AIN457 in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT00770965	A6 (Studientyp)
256	Secukinumab Dosage Optimisation in Partial Responders With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02474069	A6 (Studientyp)
257	A Phase 2b Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of M1095 in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03384745	A6 (Studientyp)
258	4 Year Extension Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01640951	A3 (Studienkomparator)
259	Study of Secukinumab With 2 mL Pre-filled Syringes - ClinicalTrials.gov	NCT02748863	A6 (Studientyp)
260	Comparison of Secukinumab Versus Guselkumab in Clearing Psoriatic Plaques Refractory to Ustekinumab - ClinicalTrials.gov	NCT03553823	A3 (Studienkomparator)

261	A Registry of Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT02786186	A6 (Studientyp)
262	Distribution of Secukinumab (AIN457) Into Dermal Interstitial Fluid After a Single Subcutaneous Administration of 300 mg - ClinicalTrials.gov	NCT01539213	A6 (Studientyp)
263	Single and Multiple Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of CJM112 in Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT01828086	A6 (Studientyp)
264	The Corrona Psoriasis (PSO) Registry - ClinicalTrials.gov	NCT02707341	A6 (Studientyp)
265	An International Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Clinical Study of Efficacy and Safety of Two Dosing Regimens of BCD-085 (JSC BIOCAD, Russia) in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov	NCT03390101	A3 (Studienkomparator)
266	Study to Demonstrate the Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety and Tolerability up to 2 Years of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02404350	A3 (Studienkomparator)
267	Anti-cytokine Signatures in Inflammatory Skin Disease - ClinicalTrials.gov	NCT03358693	A6 (Studientyp)
268	Assessing Patient Confidence in Biologic Medications - ClinicalTrials.gov	NCT03168347	A6 (Studientyp)
269	Investigation of Efficacy of Secukinumab in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov	NCT03568136	A1 (Studienpopulation)
270	Cosentyx (Secukinumab) for the Treatment of Adult Onset Pityriasis Rubra Pilaris - ClinicalTrials.gov	NCT03342573	A1 (Studienpopulation)
271	Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis Patients With Active Enthesitis Including One Achilles Tendon Site - ClinicalTrials.gov	NCT02771210	A1 (Studienpopulation)
272	Study of Power Doppler Ultrasound (PDUS) to Measure Response of Secukinumab Treatment in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) - ClinicalTrials.gov	NCT02662985	A1 (Studienpopulation)
273	PsoBest - The German Psoriasis Registry - ClinicalTrials.gov	NCT01848028	A6 (Studientyp)
274	Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) - ClinicalTrials.gov	NCT01392326	A1 (Studienpopulation)
275	Efficacy at 24 Weeks With Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 5 Years of Secukinumab in Patients of Active Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01752634	A1 (Studienpopulation)

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

276	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Secukinumab 300 mg and 150 mg in Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) After 16 Weeks of Treatment Compared to Placebo - ClinicalTrials.gov	NCT02798211	A1 (Studienpopulation)
277	Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) - ClinicalTrials.gov	NCT00508547	A6 (Studientyp)
278	Efficacy of Secukinumab Compared to Adalimumab in Patients With Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02745080	A1 (Studienpopulation)
279	24 Week Efficacy and 3-year Safety and Efficacy of Secukinumab in Active Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01989468	A1 (Studienpopulation)
280	16-week Efficacy and 2-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02294227	A1 (Studienpopulation)
281	Efficacy of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT00809614	A1 (Studienpopulation)
282	Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Quiescent Non-infectious Uveitis - ClinicalTrials.gov	NCT01090310	A1 (Studienpopulation)
283	PsA Secukinumab XCT Structural Progression Study - ClinicalTrials.gov	NCT03623867	A1 (Studienpopulation)
284	Effect of Secukinumab in the Treatment of Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT02854163	A1 (Studienpopulation)
285	Secukinumab Safety and Efficacy in JPsA and ERA - ClinicalTrials.gov	NCT03031782	A1 (Studienpopulation)
286	Study of the Efficacy and Safety of Secukinumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis With Axial Skeleton Involvement - ClinicalTrials.gov	NCT02721966	A1 (Studienpopulation)
287	Extension Study up to 3 Years for Secukinumab in Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01892436	A1 (Studienpopulation)
288	Safety and Tolerability of AIN457 in Adults (18-65 Years) With Psoriatic Arthritis - ClinicalTrials.gov	NCT01169844	A1 (Studienpopulation)
289	Pre-Clinical (Alzheimers) Diagnosis PCD = Optimum Outcomes OO - ClinicalTrials.gov	NCT02835716	A1 (Studienpopulation)
290	Korean College of Rheumatology Biologics Registry - ClinicalTrials.gov	NCT01965132	A1 (Studienpopulation)
291	Predicting Hospitalized Infection in Patients With Chronic Inflammatory Arthritis Treated With Biological Drugs - ClinicalTrials.gov	NCT03496831	A1 (Studienpopulation)
EU-CTR			

292	A 24-weeks , national, multicenter, double blind controlled vs placebo trial to evaluate the efficacy of Neoral ciclosporine 5mg/kg/day , twice a week administered in reduction of the rate of relapse in pz with chronic plaque psoriasis on remission. PREWENT Study - EU-CTR	2006-000207-42	A3 (Studienkomparator)
293	Open, randomized and crossed-over study on the bioequivalence between soft capsules of 100 mg of ciclosporine from Novartis Farma – Produtos Farmacêuticos, S.A. (Sandimmun Neoral®) and from Generis Farmacêutica, S.A. (“Ciclosporina Generis 100 mg Cápsulas moles”). - EU-CTR	2013-001542-34	A6 (Studientyp)
294	Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after sytemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - EU-CTR	2014-003022-40	A6 (Studientyp)
295	PATIENTS (ISA05-25) - EU-CTR	2006-001352-13	A6 (Studientyp)
296	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including cyclosporin, methotrexate and PUVA. - EU-CTR	2004-001236-23	A2 (Intervention)
297	A randomized, double blind, placebo controlled, parallel groups, pilot study to assess the effects of two new nail lacquers, ciclosporine 5% and calcipotriol 0.005%, in the treatment of nail psoriasis - EU-CTR	2010-019706-16	A6 (Studientyp)
298	A multicenter double blind, placebo-controlled randomized pilot study evaluating efficacy and safety of ETN in patients with moderate to severe plaque psoriasis after cessation of ciclosporin therapy - EU-CTR	2006-004454-25	A3 (Studienkomparator)
299	A Phase IV open label study in moderate to severe chronic plaque psoriasis subjects transitioning from previous systemic antipsoriasis therapies (methotrexate, ciclosporine, retinoids or PUVA, NBUVB) to Raptiva 1mg/kg/week therapy. - EU-CTR	2007-004243-29	A6 (Studientyp)
300	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva ® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - EU-CTR	2007-004227-37	A2 (Intervention)
301	RETREAT(F) (REmoval of Treatment for patients in REmission in psoriatic ArThritis – Feasibility study). A randomised controlled trial to compare withdrawal of therapy versus continuing therapy in low disease states in psoriatic arthritis – feasibility study, RCT Arm - EU-CTR	2012-003736-23	A1 (Studienpopulation)

302	Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment - EU-CTR	2008-006227-31	A6 (Studientyp)
303	The induction of apoptosis by anti-psoriatic treatments - EU-CTR	2005-000707-34	A6 (Studientyp)
304	Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2006-004547-35	A6 (Studientyp)
305	A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Uveitis Involving the Intermediate and/or Posterior Segments of the Eye - EU-CTR	2010-022128-63	A3 (Studienkomparator)
306	Safety and efficacy of efalizumab in combination with methotrexate in patients with severe psoriasis: a comparative study. - EU-CTR	2007-001630-14	A2 (Intervention)
307	Evaluation of the eEffect of early Initiation of secukinumab in systemic treatment-naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis Requiring Systemic Treatment (FIRST) - EU-CTR	2016-003592-21	A3 (Studienkomparator)
308	An independent prospective randomised controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis - EU-CTR	2008-007492-24	A3 (Studienkomparator)
309	The effect of adalimumab on immune markers in lesional psoriatic skin. - EU-CTR	2008-001952-32	A6 (Studientyp)
310	in Patients with Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
311	according to AMG and GCP regulations - EU-CTR	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
312	Comparison of efficacy, safety and costs of outpatient biological treatment for psoriasis in daily clinical practice. - EU-CTR	2009-015099-86	A6 (Studientyp)
313	Thiazide diuretics versus calcium channel blockers for the treatment of calcineurin inhibitor-induced hypertension in patients with psoriasis or eczema: a single-center randomized cross-over trial. - EU-CTR	2014-000605-12	A2 (Intervention)
314	A 3 Month, Randomised, Open Label, Parallel Group, Descriptive Study to Explore and Compare Perceptions and Satisfaction for Two Different Delivery Mechanisms for Etanercept (Etanercept Autoinjector and the Etanercept Prefilled Syringe) in Patients with Psoriasis. - EU-CTR	2006-006309-96	A5 (Studiendauer)
315	A prospective observational cohort study of intra-articular Infliximab in knee mono-arthritis - EU-CTR	2006-001448-29	A1 (Studienpopulation)

316	Secukinumab In patients with moderate to severe active, chronic plaque psoriasis who have failed on TNF α antaGoNists: A clinical Trial EvalUating Treatment REsults - EU-CTR	2013-001855-11	A1 (Studienpopulation)
317	A Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Etanercept in the Treatment of Subjects with Psoriasis - EU-CTR	2004-002629-36	A3 (Studienkomparator)
318	Study to determine the non inferiority of GROUP I (“high need”) compared to GROUP II (“low need”) concerning the efficacy of infliximab with respect to safety and tolerability in patients suffering from chronic plaque psoriasis (psoriasis vulgaris). - EU-CTR	2005-001243-28	A6 (Studientyp)
319	Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP) - EU-CTR	2007-003922-70	A6 (Studientyp)
320	A randomised controlled single-blind trial to compare intensive management vs standard care in early psoriatic arthritis - EU-CTR	2007-004757-28	A1 (Studienpopulation)
321	A Randomized, Double-Blind Trial Assessing the Efficacy and Safety of Etanercept 50 mg Twice Weekly and Etanercept 50 mg Once Weekly for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2007-001724-12	A3 (Studienkomparator)
322	International, multicenter, double-blind, randomized study of four parallel groups. - EU-CTR	2004-004825-87	A6 (Studientyp)
323	A multi-center, open-label trial evaluating the Efficacy, Safety and the Impact on Quality of Life of Infliximab Therapy in patients with moderate to severe psoriasis not responding and/or intolerant to systemic standard or biologic therapy - ESAQUALITY. - EU-CTR	2005-004465-41	A6 (Studientyp)
324	Prospective Randomised Double-Blind Placebo Controlled Study Assessing the Efficacy of Tocilizumab with Synovial Analysis in Patients with Rheumatoid Arthritis - EU-CTR	2008-003011-12	A2 (Intervention)
325	A Phase II, Dose Ranging, Exploratory Clinical Study to Assess the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of LNP1955 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2016-001531-12	A6 (Studientyp)
326	A 52-week, single-arm study to evaluate psoriasis severity and its psychosocial impact using the Simplified Psoriasis Index at 16 weeks, as well as long-term safety, tolerability and efficacy of secukinumab administered subcutaneously in patients suffering from moderate to severe psoriasis. - EU-CTR	2014-003666-25	A6 (Studientyp)
327	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Comparison Study	2006-000057-22	A3 (Studienkomparator)

	of CC-10004 in Subjects with Moderate-to-severe Plaque-Type Psoriasis - EU-CTR		
328	A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2005-005936-29	A3 (Studienkomparator)
329	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2014-005258-20	Relevante Studie (PRIME)
330	A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing CNTO 1275 and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2006-003444-30	A3 (Studienkomparator)
331	A Multi-center, Randomized, Vehicle-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Adalimumab in Combination with Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects with Moderate to Severe Psoriasis and Insufficient Response to Classic Systemic Treatment (BELIEVE) - EU-CTR	2007-003073-97	A3 (Studienkomparator)
332	A PHASE 3B, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST (CC-10004) MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS - EU-CTR	2013-001590-25	A3 (Studienkomparator)
333	A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2015-000892-28	A3 (Studienkomparator)
334	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - EU-CTR	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
335	A prospective, open-label, multi-center study of hyaluronan molecular mass distribution in psoriatic arthritis patients compared to healthy subjects. - EU-CTR	2012-004940-31	A2 (Intervention)
336	A Phase 3, Multicenter, randomized, double-blind study evaluating the efficacy and safety of ABP 501 compared with Adalimumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2013-000537-12	A2 (Intervention)
337	Open clinical study to assess long-term efficacy and safety of dimethyl fumarate in adults with moderate to severe chronic plaque psoriasis in real practice (DIMESKIN 1 Trial) - EU-CTR	2017-001368-40	A2 (Intervention)
338	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared	2014-003420-46	A6 (Studientyp)

	With Humira® in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR		
339	psoriasis (SUPREME) - EU-CTR	2014-002865-31	A6 (Studientyp)
340	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020003-73	A2 (Intervention)
341	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-019988-10	A2 (Intervention)
342	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriasis - EU-CTR	2009-013539-39	A2 (Intervention)
343	A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020004-30	A2 (Intervention)
344	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, MIXED-BLIND, PARALLEL-GROUP TREATMENT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020005-32	A2 (Intervention)
345	A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020002-15	A2 (Intervention)
346	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEAREST™) - EU-CTR	2007-001377-28	A6 (Studientyp)
347	A multi-center, randomized, double-blind, three-arm, 16 week, adaptive phase III clinical study to investigate the efficacy and safety of LAS41008 vs LASW1835 and vs Placebo in patients with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2012-000055-13	A5 (Studiendauer)

348	Effectiveness and safety of Dimethylfumarate in patients with Palmoplantar Pustulosis – a 24-week, open label, phase II trial - EU-CTR	2017-003386-10	A2 (Intervention)
349	Open clinical study to assess long-term efficacy and safety of dimethyl fumarate in adults with moderate to severe chronic plaque psoriasis in real practice (DIMESKIN 1 Trial) - EU-CTR	2017-001368-40	A2 (Intervention)
350	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	2016-003718-28	A4 (Endpunkte)
351	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - EU-CTR	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
352	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2014-005258-20	Relevante Studie (PRIME)
353	A 2:1 randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Fumaderm® in young patients aged 10 to 17 years with moderate to severe psoriasis vulgaris (KIFUderm study). - EU-CTR	2012-000035-82	A1 (Studienpopulation)
354	A randomised, double blind, double dummy, active comparator and placebo controlled confirmative non-inferiority trial of FP187 compared to Fumaderm in moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2012-005685-35	A6 (Studientyp)
355	A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment - EU-CTR	2015-002649-69	Relevante Studie (RHBZ)
356	(Investigator Initiated Trial) - EU-CTR	2011-000815-15	A6 (Studientyp)
357	Monozentrische, offene Therapiestudie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Fumaderm® in Kombination mit einer UVB-Therapie (311 nm) im intraindividuellen Halbseitenvergleich - EU-CTR	2006-000501-37	A3 (Studienkomparator)
358	A randomised, double blind, placebo controlled efficacy and safety trial of different doses/dose regimens of FP187 compared to placebo in moderate to severe plaque psoriasis. - EU-CTR	2010-020168-39	A2 (Intervention)
359	Der Einfluss von Adalimumab auf kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren in der Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris im	2010-018369-48	A6 (Studientyp)

	Vergleich zu einer Standardtherapie (Fumarsäureester) - EU-CTR		
360	A randomized, double blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of FP187 in patients with mild to moderate Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2013-004176-35	A1 (Studienpopulation)
361	Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment - EU-CTR	2016-002135-15	Relevante Studie (POLARIS)
362	A phase 4 trial comparing the efficacy of subcutaneous injections of brodalumab to oral administrations of fumaric acid esters in adults with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2016-003867-21	A4 (Endpunkte)
363	International, multicenter, double-blind, randomized study of four parallel groups. - EU-CTR	2004-004825-87	A6 (Studientyp)
364	in Patients with Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
365	Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment - EU-CTR	2008-006227-31	A6 (Studientyp)
366	according to AMG and GCP regulations - EU-CTR	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
367	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, VEHICLE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF P-3073 FOR TOPICAL TREATMENT OF NAIL PSORIASIS - EU-CTR	2015-002365-34	A2 (Intervention)
368	A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Active-Control Study to Compare the Efficacy and Safety of CHS-1420 Versus Humira® in Subjects With Chronic Plaque Psoriasis (PsOsim) - EU-CTR	2015-000632-15	A2 (Intervention)
369	An exploratory study evaluating the efficacy of cromoglicate cream compared to cream vehicle in the treatment of itch in psoriasis - EU-CTR	2012-000253-30	A2 (Intervention)
370	A Phase II Proof-of-Concept, Randomized, Double-blind, Vehicle-controlled Study, Including an Open-label Comparison to an Active Control, To Assess the Efficacy and Safety/Tolerability of Topical Riluzole in Patients with Stable Plaque-type Psoriasis - EU-CTR	2007-007037-39	A6 (Studientyp)
371	A Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Etanercept in the Treatment of Subjects with Psoriasis - EU-CTR	2004-002629-36	A3 (Studienkomparator)
372	A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-	2010-022128-63	A3 (Studienkomparator)

	Infectious Uveitis Involving the Intermediate and/or Posterior Segments of the Eye - EU-CTR		
373	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Demonstrate the Efficacy at 16 Weeks of Secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to Assess Safety, Tolerability and Long-term Efficacy up to 80 Weeks in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis - EU-CTR	2012-005412-25	A5 (Studiendauer)
374	A Phase 4, 6-week, randomized double-blind, multicenter, active-controlled trial to evaluate the effects of Celecoxib (Celebrex®) or Naproxen on blood pressure in paediatric subjects with juvenile idiopathic arthritis - EU-CTR	2014-003737-26	A5 (Studiendauer)
375	A double-blind, randomized, parallel, multicenter, vehicle-controlled, left/right paired comparison to study the efficacy, safety and tolerability of 1% LAS 37779 cream administered once and twice daily topically during 4 weeks in patients with chronic plaque psoriasis. - EU-CTR	2005-003162-42	A2 (Intervention)
376	A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2005-005936-29	A3 (Studienkomparator)
377	Ensayo clínico piloto, fase IV, unicéntrico, controlado, doble ciego, sobre los efectos del extracto de curcuma centrum estandarizado al 12% en curcumina + fototerapia local con luz visible en adultos diagnosticados de psoriasis en placas moderada-grave de al menos 6 meses de evolución - EU-CTR	2008-006420-65	A6 (Studentyp)
378	An Investigator-blind, Controlled Exploratory Study to Assess the Efficacy and Safety of Different Concentrations of Active Ingredients in the project Formulations of LAS 41004 Compared to a Bland Ointment and to Active Control in a Psoriasis- Plaque- Test - EU-CTR	2011-000186-13	A6 (Studentyp)
379	A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020002-15	A2 (Intervention)
380	Estudio piloto unicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, controlado con metotrexato oral, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de la psoriasis en placas con metotrexato inyectable. - EU-CTR	2006-000509-40	A6 (Studentyp)
381	EFFICACY AND SAFETY OF 8% CLOBETASOL NAIL LACQUER FORMULATION VERSUS VEHICLE IN NAIL PSORIASIS - EU-CTR	2006-006569-18	A2 (Intervention)
382	A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two	2010-018386-32	A2 (Intervention)

	doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis - EU-CTR		
383	An Open-Label Safety Extension Study (OLSES) Evaluating the Long term Safety and Durability of Response of CHS 0214 (CHS 0214-05) - EU-CTR	2015-000665-30	A2 (Intervention)
384	ENSAYO CLÍNICO PILOTO, FASE IV, UNICÉNTRICO, CONTROLADO, ABIERTO CON EVALUACIÓN CIEGA POR TERCEROS, DE 12 SEMANAS DE DURACIÓN PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE EXTRACTO DE CÚRCUMA CENTRUM® ESTANDARIZADA AL 12% EN CURCUMINA y FOTOTERAPIA CON LUZ VISIBLE AZUL FRENTE A OXSORALEN® y UVA EN PACIENTES ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE PSORIASIS EN PLACAS MODERADA-GRAVE DE AL MENOS 6 MESES DE EVOLUCIÓN - EU-CTR	2010-024158-13	A6 (Studientyp)
385	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of two doses of ACT-128800, an oral S1P1 receptor agonist, administered up to twenty-eight weeks in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis - EU-CTR	2010-019283-36	A2 (Intervention)
386	severe nail psoriasis - EU-CTR	2012-005413-40	A6 (Studientyp)
387	A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020004-30	A2 (Intervention)
388	A phase IIa, 28-day treatment, multi-center, randomized, comparator-controlled, observer-blind trial with intra-individual left/right comparison to investigate the anti-psoriatic efficacy and the safety of an LAS41004 formulation in comparison to an active reference in patients with mild to moderate plaque psoriasis - EU-CTR	2013-003757-22	A5 (Studiendauer)
389	A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Adalimumab for Treatment of Nail Psoriasis in Subjects with Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR	2013-003275-36	A2 (Intervention)
390	An Exploratory Phase IIa Study to Investigate the Biological Activity of Oral FX125L in Adult Patients with Chronic Inflammatory Disease - EU-CTR	2011-005036-26	A6 (Studientyp)
391	A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Active Control Study to Compare the Efficacy and Safety of CHS-0214 Versus Enbrel® in Subjects With Chronic Plaque Psoriasis (CHS-0214-04) (RaPsOdy) - EU-CTR	2014-000444-14	A2 (Intervention)

392	Clinical trial pilot noncontrolled of effectiveness of 600 mg/day of extract of curcuma standardized to 12% in curcumina in the treatment of patients with moderate-serious chronic psoriasis in plates. - EU-CTR	2006-003395-35	A6 (Studientyp)
393	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2016-001224-63	A1 (Studienpopulation)
394	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Vehicle and Active Controlled Trial, to Assess the Efficacy and Safety of LAS37779 Cream for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR	2007-001793-87	A2 (Intervention)
395	A randomized, double blind, placebo controlled, parallel groups, pilot study to assess the effects of two new nail lacquers, cyclosporine 5% and calcipotriol 0.005%, in the treatment of nail psoriasis - EU-CTR	2010-019706-16	A6 (Studientyp)
396	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging, Placebo-Controlled Study of the Safety and Activity of Daily CF101 Administered Orally in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2008-005904-13	A2 (Intervention)
397	A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of the Efficacy and Safety of Daily CF101 Administered Orally in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2010-024196-83	A2 (Intervention)
398	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF ONCE DAILY ORAL ZPL-3893787-18 (30 MG) ADMINISTERED FOR 12 WEEKS IN ADULT SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS. - EU-CTR	2015-003812-19	A2 (Intervention)
399	A prospective, single-centre, feasibility study evaluating the prevalence of diagnostic clinical imaging features of subclinical enthesitis in patients with moderate to severe plaque psoriasis and the response to skin directed treatment with Ustekinumab - EU-CTR	2012-002640-25	A6 (Studientyp)
400	Randomized Open-label Study Comparing 2 Different Strategies For Management of Subjects With Plaque Psoriasis Who Have Responded to Etanercept Treatment - EU-CTR	2008-004439-39	A6 (Studientyp)
401	An Investigator-blind, Controlled Study to Assess the Efficacy of Five Distinct Combinations of LAS 41004 in Different Concentrations Compared to Placebo and to Two Active Controls in a Psoriasis-Plaque-Test - EU-CTR	2010-018355-10	A2 (Intervention)
402	An Investigator-blind, Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of different formulations of LAS 41004	2010-022281-27	A2 (Intervention)

	Compared to Placebo and to Active Control in a Psoriasis-Plaque-Test - EU-CTR		
403	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - EU-CTR	2007-004227-37	A2 (Intervention)
404	A 12-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of LY2439821 to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis with a Long-Term Extension Period - EU-CTR	2011-004368-31	A5 (Studiendauer)
405	A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group phase III study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of a generic calcipotriol-betamethasone ointment formulation compared to Daivobet® and vehicle in the treatment of adult patients with chronic stable plaque psoriasis. - EU-CTR	2016-001568-12	A2 (Intervention)
406	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL 12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. - EU-CTR	2009-012264-14	A3 (Studienkomparator)
407	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2010-018385-23	A2 (Intervention)
408	A randomized, double-blind, confirmatory trial to evaluate the efficacy, safety and immunogenicity of MSB11022 compared with European Union-Approved Humira® in subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. - EU-CTR	2015-003287-37	A2 (Intervention)
409	PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PARALLEL GROUP, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ADULT ONSET ACTIVE AND PROGRESSIVE PSORIATIC ARTHRITIS (PSA) - EU-CTR	2009-011720-59	A2 (Intervention)
410	A Phase 2, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Alefacept in Adolescent Subjects with Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2008-005830-63	A2 (Intervention)
411	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 24-Week Study Followed by Long-Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2011-002326-49	A1 (Studienpopulation)

412	A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - EU-CTR	2010-022228-66	A5 (Studiendauer)
413	A randomized, double-blind, parallel group phase III multicenter trial to compare twice daily topical application of M518101, Daivonex® and vehicle in patients with plaque psoriasis - EU-CTR	2013-001632-21	A2 (Intervention)
414	A randomized, double-blind, multicenter study to demonstrate equivalent efficacy and to compare safety and immunogenicity of a biosimilar adalimumab (GP2017) and Humira® in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR	2013-000747-11	A3 (Studienkomparator)
415	A multicenter, double-blind and open label, 2 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis treated with either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - EU-CTR	2012-000985-39	A6 (Studientyp)
416	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion - EU-CTR	2010-019941-24	A2 (Intervention)
417	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB5 Compared to Humira® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy - EU-CTR	2013-005013-13	A6 (Studientyp)
418	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors, to demonstrate efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 3 years in subjects with active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2013-004002-25	A6 (Studientyp)
419	A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group phase III study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of a generic calcipotriol-betamethasone ointment formulation compared to Daivobet® and vehicle in the treatment of adult patients with chronic stable plaque psoriasis - EU-CTR	2013-002861-20	A2 (Intervention)
420	A three-year extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2013-001241-13	A1 (Studienpopulation)
421	A Phase IIa, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety,	2012-005750-27	A2 (Intervention)

	Tolerability and Clinical Efficacy of MT-1303 in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR		
422	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared With Humira® in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR	2014-003420-46	A6 (Studientyp)
423	A multicenter, open-label, long-term extension safety and efficacy study of filgotinib treatment in subjects with moderately to severely active psoriatic arthritis - EU-CTR	2017-000545-52	A2 (Intervention)
424	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- And Active-Controlled Study Followed By A Placebo-Controlled Maintenance Period And Open-Label Follow-Up To Evaluate The Efficacy And Safety Of Certolizumab Pegol In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR	2014-003492-36	A2 (Intervention)
425	A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB4 Compared to Enbrel® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy - EU-CTR	2012-005026-30	A2 (Intervention)
426	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2011-000276-34	A3 (Studienkomparator)
427	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR) - EU-CTR	2013-003434-32	A3 (Studienkomparator)
428	A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate - EU-CTR	2014-003558-15	A1 (Studienpopulation)
429	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Phase II study to assess the efficacy and safety of filgotinib administered for 16 weeks to subjects with moderately to severely active psoriatic arthritis - EU-CTR	2016-003637-14	A2 (Intervention)
430	A Phase 3, Multicenter Study with a 36-Week Open-Label Period Followed by a Randomized Double-Blind Withdrawal Period from Week 36 to Week 104 to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) 80 mg Every 2 Weeks in Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2015-002433-22	A1 (Studienpopulation)

431	A randomized, multicenter Study to evaluate the Effect of secukinumab 300 mg s.c. administered during 52 Weeks to patients suffering from new-onset moderate to severe plaque Psoriasis as early Intervention compared to standard treatment with narrow band UVB (STEPin study) - EU-CTR	2015-002423-26	A3 (Studienkomparator)
432	A Multicentre, Randomised, Double-Dummy, Double-Blind Study Evaluating Two Doses of Adalimumab versus Methotrexate (MTX) in Paediatric Subjects with Chronic Plaque Psoriasis (Ps) - EU-CTR	2009-013072-52	A3 (Studienkomparator)
433	A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2014-003697-17	A1 (Studienpopulation)
434	(CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS - EU-CTR	2011-002169-39	A1 (Studienpopulation)
435	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg) in pre-filled syringe, with or without loading regimen, to demonstrate efficacy, safety and tolerability up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis (FUTURE 4) - EU-CTR	2014-003849-10	A6 (Studientyp)
436	Study of peripheral enthesitis with ultrasonography doppler in spondyloarthropathies treated with infliximab - EU-CTR	2006-001579-40	A1 (Studienpopulation)
437	A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2010-019992-30	A2 (Intervention)
438	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - EU-CTR	2014-000719-15	A2 (Intervention)
439	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - EU-CTR	2016-002995-29	A3 (Studienkomparator)
440	A randomized, double-blind, multicenter study of subcutaneous secukinumab, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response and maintenance of response in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis on either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - EU-CTR	2011-000767-27	A3 (Studienkomparator)
441	A randomized, double-blind, double dummy, multicenter study to assess the safety, tolerability and long-term efficacy of intravenous (10 mg/kg) and subcutaneous (300 mg) secukinumab in subjects with moderate to severe chronic	2011-002510-36	A3 (Studienkomparator)

	plaque-type psoriasis who are partial responders to secukinumab - EU-CTR		
442	A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Equivalence Study of ONS-3010 and Humira® for the Treatment of Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2015-004614-26	A2 (Intervention)
443	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, MIXED-BLIND, PARALLEL-GROUP TREATMENT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020005-32	A2 (Intervention)
444	MAXIMISE (Managing AXIal Manifestations in Psoriatic Arthritis with SEcukinumab), a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 52 week study to assess the efficacy and safety of secukinumab 150 mg or 300 mg s.c. in patients with active psoriatic arthritis and axial skeleton involvement who have inadequate response to non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - EU-CTR	2016-000814-31	A6 (Studientyp)
445	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study with ABT-122 in Active Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Study M14-197 Phase 2 Randomized Controlled Trial (RCT) - EU-CTR	2014-005527-27	A1 (Studienpopulation)
446	OR ADALIMUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. - EU-CTR	2011-003668-55	A1 (Studienpopulation)
447	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) - EU-CTR	2016-001163-37	A1 (Studienpopulation)
448	A randomized, double-blind, multicenter study to demonstrate equivalent efficacy and to compare safety and immunogenicity of a biosimilar etanercept (GP2015) and Enbrel® in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR	2012-002011-26	A6 (Studientyp)
449	A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy in the treatment of enthesitis at the Achilles tendon up to 1 year in adult patients with active Psoriatic Arthritis (PsA) and axial Spondyloarthritis (axSpA) (ACHILLES) - EU-CTR	2016-000972-91	A1 (Studienpopulation)
450	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multicenter Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of M923 (a Proposed Adalimumab Biosimilar) and Humira® in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - EU-CTR	2015-001751-76	A6 (Studientyp)

451	A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Study of Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Subjects With Psoriatic Arthritis. - EU-CTR	2014-004869-24	A2 (Intervention)
452	A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis who have not been previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs - EU-CTR	2010-020324-22	A2 (Intervention)
453	Long term clear skin maintenance treatment optimization in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A randomized, multicenter, open-label with blinded-assessment, comparative, 52 week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of secukinumab 300 mg s.c. - EU-CTR	2014-005339-15	A3 (Studienkomparator)
454	A randomized, double-blind, active control, multicenter study to evaluate the efficacy at week 52 of subcutaneously administered secukinumab monotherapy compared with subcutaneously administered adalimumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2015-004477-32	A3 (Studienkomparator)
455	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Effect on Radiographic Progression of Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: AMVISION-1 - EU-CTR	2013-003554-25	A1 (Studienpopulation)
456	A Multicenter Open-Label Study of Etanercept Withdrawal and Retreatment in Subjects with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who Achieved Adequate 24 Week Response - EU-CTR	2015-000541-24	A6 (Studientyp)
457	A Phase 4 open-label randomized controlled study COmparing the effectiveness of adalimumab iNTRoDuction and methotrexate dose esCaLation in subjects with Psoriatic Arthritis (CONTROL) - EU-CTR	2016-000191-21	A2 (Intervention)
458	AN EXPLORATORY TRIAL TO ASSESS NATURALISTIC SAFETY AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS TRANSITIONED TO USTEKINUMAB FROM PREVIOUS METHOTREXATE THERAPY (TRANSIT) - EU-CTR	2008-008171-34	A6 (Studientyp)
459	A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment - EU-CTR	2015-002649-69	Relevante Studie (RHBZ)
460	Optimising adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate. - EU-CTR	2013-004918-18	A6 (Studientyp)
461	An international prospective, double-blind, placebo-controlled phase III RCT in which patients with moderate to	2012-002716-10	A3 (Studienkomparator)

	severe psoriasis vulgaris are treated with s.c. methotrexate using an optimized treatment schedule - EU-CTR		
462	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab+methotrexate versus methotrexate alone in methotrexate-naïve patients with psoriatic arthritis - EU-CTR	2012-005214-19	A2 (Intervention)
463	Randomizované, multicentrické, medzinárodné, otvorené klinické skúšanie infliximabu a metotrexátu oproti metotrexátu (MTX) samotnému v liečbe aktívnej psoriatickej artritídy u pacientov ešte neliečených metotrexátom. - EU-CTR	2005-002189-12	A6 (Studientyp)
464	A Phase 4 open-label randomized controlled study COMparing the effectiveness of adalimumab iNTRoDUCTION and methotrexate dose escaLation in subjects with Psoriatic Arthritis (CONTROL) - EU-CTR	2016-000191-21	A2 (Intervention)
465	A pilot trial of noninvasive assessment of methotrexate hepatotoxicity in the course of pharmacokinetically guided pharmacotherapy of psoriasis with methotrexate and folic acid - EU-CTR	2009-015403-95	A6 (Studientyp)
466	A multicenter, open-label, randomized, pilot study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept (ETN) and methotrexate and of etanercept (ETN) alone in patients with active plaque psoriasis despite methotrexate therapy - EU-CTR	2004-004201-18	A3 (Studienkomparator)
467	Impact of concomitant Methotrexate on efficacy, safety and adherence of Ustekinumab-treatment in patients with active Psoriatic Arthritis (MUST-Study) - EU-CTR	2015-005777-20	A3 (Studienkomparator)
468	A Multicentre, Randomised, Double-Dummy, Double-Blind Study Evaluating Two Doses of Adalimumab versus Methotrexate (MTX) in Paediatric Subjects with Chronic Plaque Psoriasis (Ps) - EU-CTR	2009-013072-52	A3 (Studienkomparator)
469	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Comparing the Safety and Efficacy of ABT-874 to Methotrexate in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. - EU-CTR	2007-004687-47	A3 (Studienkomparator)
470	CHAMP: Children with Arthritis: Monotherapy or Polytherapy. A multicentre, single-blinded, randomized treat to target, one-year follow-up clinical trial in patients with recent onset Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). - EU-CTR	2014-003260-20	A1 (Studienpopulation)
471	A Stratification trial to determine key immunological factors predicting Tofacitinib efficacy and drug free remission in Psoriatic Arthritis (PsA). TOFA-PREDICT - EU-CTR	2017-003900-28	A1 (Studienpopulation)
472	A multicentre, randomized, double-blind, parallel-group study to compare the efficacy of golimumab in combination with methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy, in	2013-000643-40	A3 (Studienkomparator)

	improving dactylitis and enthesitis, in MTX naïve psoriatic arthritis patients - EU-CTR		
473	A Study of Dose Optimization of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. - EU-CTR	2008-000454-12	A6 (Studientyp)
474	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB5 Compared to Humira® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy - EU-CTR	2013-005013-13	A6 (Studientyp)
475	An investigator-initiated double-blind, parallel-group randomised controlled trial of GOLimumab and Methotrexate versus Methotrexate in very early PsA using clinical and whole body MRI outcomes: the GOLMePsA study. - EU-CTR	2013-004122-28	A3 (Studienkomparator)
476	A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate - EU-CTR	2014-003558-15	A1 (Studienpopulation)
477	A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB4 Compared to Enbrel® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy - EU-CTR	2012-005026-30	A2 (Intervention)
478	(CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS - EU-CTR	2011-002169-39	A1 (Studienpopulation)
479	ARTHRITIS (JIA) IN CHILDREN AND ADOLESCENT SUBJECTS - EU-CTR	2015-001438-46	A1 (Studienpopulation)
480	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study with ABT-122 in Active Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Study M14-197 Phase 2 Randomized Controlled Trial (RCT) - EU-CTR	2014-005527-27	A1 (Studienpopulation)
481	A Randomized, Double-Blind Trial Assessing the Efficacy and Safety of Etanercept 50 mg Twice Weekly and Etanercept 50 mg Once Weekly for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2007-001724-12	A3 (Studienkomparator)
482	Abatacept Bone Effects in Psoriatic Arthritis with Bone Biomarker – ABEPSA_BB - EU-CTR	2017-002793-39	A2 (Intervention)
483	A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2005-005936-29	A3 (Studienkomparator)
484	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose, Phase 2b Study to Demonstrate the Safety and	2016-003937-62	A1 (Studienpopulation)

	Efficacy of Tildrakizumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR		
485	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Clazakizumab Subcutaneous Injection in Adults with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2011-004016-29	A2 (Intervention)
486	A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2014-003697-17	A1 (Studienpopulation)
487	A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Study of Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Subjects With Psoriatic Arthritis. - EU-CTR	2014-004869-24	A2 (Intervention)
488	A LONG-TERM, OPEN-LABEL FOLLOW-UP STUDY OF TOFACITINIB FOR TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA) - EU-CTR	2011-004915-22	A1 (Studienpopulation)
489	A Phase II, Dose Ranging, Exploratory Clinical Study to Assess the Efficacy, Pharmacodynamics, and Safety of LNP1955 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2016-001531-12	A6 (Studientyp)
490	Classification and characterization of patient suffering from moderate to severe plaque psoriasis responding to subcutaneous administered efalizumab - EU-CTR	2005-000480-25	A6 (Studientyp)
491	Safety and efficacy of efalizumab in combination with methotrexate in patients with severe psoriasis: a comparative study. - EU-CTR	2007-001630-14	A2 (Intervention)
492	Psoriasis, Folic Acid Supplementation and Plasma Homocysteine Levels - EU-CTR	2004-002306-29	A6 (Studientyp)
493	AN EXPLORATORY TRIAL TO ASSESS NATURALISTIC SAFETY AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS TRANSITIONED TO USTEKINUMAB FROM PREVIOUS METHOTREXATE THERAPY (TRANSIT) - EU-CTR	2008-008171-34	A6 (Studientyp)
494	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR	2004-004602-25	A3 (Studienkomparator)
495	in the Treatment of Fingernail Psoriasis - EU-CTR	2006-004346-17	A6 (Studientyp)
496	Fibrose hépatique sous Méthotrexate : - EU-CTR	2008-001149-24	A6 (Studientyp)
497	A 2-Part Open-label Study to Assess the Clinical Benefit and Long-term Safety of Etanercept in Children and Adolescents	2009-012520-84	A1 (Studienpopulation)

	With Extended Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-Related Arthritis, or Psoriatic Arthritis - EU-CTR		
498	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2004-003298-10	A2 (Intervention)
499	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial of CNTO 1275, a Fully Human Anti IL 12 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2005-003525-92	A6 (Studientyp)
500	An Open-Label, Randomized Efficacy and Safety Study of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2005-000085-39	A3 (Studienkomparator)
501	RETREAT(F) (REmoval of Treatment for patients in REmission in psoriatic Arthritis – Feasibility study). A randomised controlled trial to compare withdrawal of therapy versus continuing therapy in low disease states in psoriatic arthritis – feasibility study, RCT Arm - EU-CTR	2012-003736-23	A1 (Studienpopulation)
502	Prospective Randomised Double-Blind Placebo Controlled Study Assessing the Efficacy of Tocilizumab with Synovial Analysis in Patients with Rheumatoid Arthritis - EU-CTR	2008-003011-12	A2 (Intervention)
503	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including cyclosporin, methotrexate and PUVA. - EU-CTR	2004-001236-23	A2 (Intervention)
504	A Phase IV open label study in moderate to severe chronic plaque psoriasis subjects transitioning from previous systemic antipsoriasis therapies (methotrexate, cyclosporine, retinoids or PUVA, NBUVB) to Raptiva 1mg/kg/week therapy. - EU-CTR	2007-004243-29	A6 (Studientyp)
505	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL 12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. - EU-CTR	2009-012264-14	A3 (Studienkomparator)
506	A multi-centre randomized placebo-controlled double blind study of Rituximab in patients with active PsA - EU-CTR	2006-000844-17	A2 (Intervention)
507	in Patients with Moderate to Severe Psoriasis - EU-CTR	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
508	Evaluation of the eEffect of early Initiation of secukinumab in systemic treatment-naïve patients with moderate to severe	2016-003592-21	A3 (Studienkomparator)

	plaque psoriasis Requiring Systemic Treatment (FIRST) - EU-CTR		
509	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - EU-CTR	2007-004227-37	A2 (Intervention)
510	A randomised controlled single-blind trial to compare intensive management vs standard care in early psoriatic arthritis - EU-CTR	2007-004757-28	A1 (Studienpopulation)
511	Clinical effectiveness of standard step up care (methotrexate) compared to early combination DMARD therapy with standard step up care compared to early use of TNF inhibitors with standard step up care for the treatment of Severe Psoriatic arthritis: a 3-arm parallel group randomised controlled trial. - EU-CTR	2017-004542-24	A1 (Studienpopulation)
512	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multi-center study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5) - EU-CTR	2015-000050-38	A6 (Studientyp)
513	AN OPEN-LABEL MULTIPLE DOSE STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND TOLERABILITY OF CP-690,550 IN PEDIATRIC PATIENTS FROM 2 TO LESS THAN 18 YEARS OF AGE WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA) - EU-CTR	2011-004914-40	A1 (Studienpopulation)
514	An independent prospective randomised controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis - EU-CTR	2008-007492-24	A3 (Studienkomparator)
515	Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment - EU-CTR	2008-006227-31	A6 (Studientyp)
516	The effect of adalimumab on immune markers in lesional psoriatic skin. - EU-CTR	2008-001952-32	A6 (Studientyp)
517	according to AMG and GCP regulations - EU-CTR	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
518	The induction of apoptosis by anti-psoriatic treatments - EU-CTR	2005-000707-34	A6 (Studientyp)
519	Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2006-004547-35	A6 (Studientyp)
520	Randomized Open-label Study Comparing 2 Different Strategies For Management of Subjects With Plaque	2008-004439-39	A6 (Studientyp)

	Psoriasis Who Have Responded to Etanercept Treatment - EU-CTR		
521	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2016-001224-63	A1 (Studienpopulation)
522	Investigation of phenotype and function of proinflammatory dendritic cells during therapy of psoriasis with TNF alpha antagonists - EU-CTR	2007-007170-30	A3 (Studienkomparator)
523	A multi-center, open-label trial evaluating the Efficacy, Safety and the Impact on Quality of Life of Infliximab Therapy in patients with moderate to severe psoriasis not responding and/or intolerant to systemic standard or biologic therapy - ESAQUALITY. - EU-CTR	2005-004465-41	A6 (Studientyp)
524	A 3 Month, Randomised, Open Label, Parallel Group, Descriptive Study to Explore and Compare Perceptions and Satisfaction for Two Different Delivery Mechanisms for Etanercept (Etanercept Autoinjector and the Etanercept Prefilled Syringe) in Patients with Psoriasis. - EU-CTR	2006-006309-96	A5 (Studiendauer)
525	A Randomized, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Etanercept in the Treatment of Subjects with Psoriasis - EU-CTR	2004-002629-36	A3 (Studienkomparator)
526	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) - EU-CTR	2016-001163-37	A1 (Studienpopulation)
527	A randomized, double blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of FP187 in patients with mild to moderate Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2013-004176-35	A1 (Studienpopulation)
528	Study to determine the non inferiority of GROUP I (“high need”) compared to GROUP II (“low need”) concerning the efficacy of infliximab with respect to safety and tolerability in patients suffering from chronic plaque psoriasis (psoriasis vulgaris). - EU-CTR	2005-001243-28	A6 (Studientyp)
529	A Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two dose regimens of CC-10004 in subjects with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2006-004619-23	A2 (Intervention)
530	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) - EU-CTR	2009-012265-60	A2 (Intervention)

531	A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing CNTO 1275 and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2006-003444-30	A3 (Studienkomparator)
532	A MULTICENTER, PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS - EU-CTR	2016-001103-23	A6 (Studientyp)
533	International, multicenter, double-blind, randomized study of four parallel groups. - EU-CTR	2004-004825-87	A6 (Studientyp)
534	Comparison of efficacy, safety and costs of outpatient biological treatment for psoriasis in daily clinical practice. - EU-CTR	2009-015099-86	A6 (Studientyp)
535	EFFICACY AND SAFETY OF ADALIMUMAB (HUMIRA®) IN PATIENTS WITH PERIPHERAL SPONDYLOARTHRITIS WITHOUT ANKYLOSING SPONDYLITIS OR PSORIATIC ARTHRITIS - EU-CTR	2008-006885-27	A1 (Studienpopulation)
536	A prospective observational cohort study of intra-articular Infliximab in knee mono-arthritis - EU-CTR	2006-001448-29	A1 (Studienpopulation)
537	DIFFERENTIATING THE MECHANISM OF ACTION OF ANTI TNF-alpha AGENTS - EU-CTR	2006-000363-28	A6 (Studientyp)
538	A 52-week, single-arm study to evaluate psoriasis severity and its psychosocial impact using the Simplified Psoriasis Index at 16 weeks, as well as long-term safety, tolerability and efficacy of secukinumab administered subcutaneously in patients suffering from moderate to severe psoriasis. - EU-CTR	2014-003666-25	A6 (Studientyp)
539	Efficacy of brodalumab in patients with psoriasis with failure of other anti-IL-17 treatments - EU-CTR	2018-000097-30	A1 (Studienpopulation)
540	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Comparison Study of CC-10004 in Subjects with Moderate-to-severe Plaque-Type Psoriasis - EU-CTR	2006-000057-22	A3 (Studienkomparator)
541	Secukinumab In patients with moderate to severe active, chronic plaque psoriasis who have failed on TNF α antaGoNists: A clinical Trial EvalUating Treatment REsults - EU-CTR	2013-001855-11	A1 (Studienpopulation)
542	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2010-018385-23	A2 (Intervention)
543	A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to	2012-004439-22	A6 (Studientyp)

	assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with Active Psoriatic Arthritis. - EU-CTR		
544	A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Uveitis Involving the Intermediate and/or Posterior Segments of the Eye - EU-CTR	2010-022128-63	A3 (Studienkomparator)
545	A Multi-center, Randomized, Vehicle-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Adalimumab in Combination with Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects with Moderate to Severe Psoriasis and Insufficient Response to Classic Systemic Treatment (BELIEVE) - EU-CTR	2007-003073-97	A3 (Studienkomparator)
546	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) – SELECT – PsA 1 - EU-CTR	2016-004130-24	A2 (Intervention)
547	A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2015-000892-28	A3 (Studienkomparator)
548	A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2010-018386-32	A2 (Intervention)
549	A Multiple-Dose, Long-Term Extension Study to Demonstrate the Safety and Efficacy of Tildrakizumab in Subjects with Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis or Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis who have previously completed studies with Tildrakizumab - EU-CTR	2018-001060-35	A1 (Studienpopulation)
550	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - EU-CTR	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
551	a multicentre, open, uncontrolled phase IIIb study to evaluate the efficacy and safety of Etanercept 0,8 mg/kg body weight (bw) given once weekly to patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis (JIA) for 12 weeks - EU-CTR	2007-000255-34	A2 (Intervention)
552	A prospective, open-label, multi-center study of hyaluronan molecular mass distribution in psoriatic arthritis patients compared to healthy subjects. - EU-CTR	2012-004940-31	A2 (Intervention)
553	Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP) - EU-CTR	2007-003922-70	A6 (Studientyp)
554	A Phase 3, Multicenter, randomized, double-blind study evaluating the efficacy and safety of ABP 501 compared	2013-000537-12	A2 (Intervention)

	with Adalimumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR		
555	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2014-005258-20	Relevante Studie (PRIME)
556	Open clinical study to assess long-term efficacy and safety of dimethyl fumarate in adults with moderate to severe chronic plaque psoriasis in real practice (DIMESKIN 1 Trial) - EU-CTR	2017-001368-40	A2 (Intervention)
557	A Multi-center, Randomized, Double blind, Prospective Study to Evaluate the Efficacy and Safety of high induction doses of adalimumab in moderate to severe psoriasis patients. The DEEP study. - EU-CTR	2016-001593-15	A3 (Studienkomparator)
558	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared With Humira® in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis - EU-CTR	2014-003420-46	A6 (Studientyp)
559	psoriasis (SUPREME) - EU-CTR	2014-002865-31	A6 (Studientyp)
560	Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after systemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - EU-CTR	2014-003022-40	A6 (Studientyp)
561	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept Versus Placebo in the Treatment of Psoriatic Arthritis. - EU-CTR	2007-004241-15	A2 (Intervention)
562	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Phase II study to assess the efficacy and safety of filgotinib administered for 16 weeks to subjects with moderately to severely active psoriatic arthritis - EU-CTR	2016-003637-14	A2 (Intervention)
563	A Randomised, open labelled study in anti-TNFa inadequate responders to investigate the mechanisms for Response - Resistance to Rituximab versus Tocilizumab in RA (R4-RA) - EU-CTR	2012-002535-28	A1 (Studienpopulation)
564	Protocol amendment 04, country-specific dated 27-Aug-2013 - EU-CTR	2012-002798-80	A6 (Studientyp)
565	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020003-73	A2 (Intervention)
566	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL	2010-019988-10	A2 (Intervention)

	DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR		
567	Nail involvement in psoriatic arthritis: a cross-sectional and observational prospective study. - EU-CTR	2011-000699-32	A1 (Studienpopulation)
568	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriasis - EU-CTR	2009-013539-39	A2 (Intervention)
569	A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020004-30	A2 (Intervention)
570	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion - EU-CTR	2010-019941-24	A2 (Intervention)
571	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, MIXED-BLIND, PARALLEL-GROUP TREATMENT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020005-32	A2 (Intervention)
572	A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - EU-CTR	2010-020002-15	A2 (Intervention)
573	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONSE TO AT LEAST ONE TNF INHIBITOR. - EU-CTR	2013-001368-46	A1 (Studienpopulation)
574	A prospective, single-centre, feasibility study evaluating the prevalence of diagnostic clinical imaging features of subclinical enthesitis in patients with moderate to severe plaque psoriasis and the response to skin directed treatment with Ustekinumab - EU-CTR	2012-002640-25	A6 (Studientyp)
575	OR ADALIMUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. - EU-CTR	2011-003668-55	A1 (Studienpopulation)
576	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European	2007-001377-28	A6 (Studientyp)

	Observational Safety Study 25878 (CLEAREST™) - EU-CTR		
577	A randomized, multicenter 28 week study to compare the efficacy and safety of combining Cosentyx (Secukinumab) (4-weekly, 300 mg s.c.) with a lifestyle intervention to Cosentyx therapy alone in adult patients with moderate to severe plaque-type psoriasis and concomitant metabolic syndrome, followed by a 28 week extension period - EU-CTR	2016-001671-79	A6 (Studientyp)
578	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-weeks study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous secukinumAb injections with 2 mL pre-filled syringes (300 mg) in adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis – ALLURE - EU-CTR	2015-005170-38	A3 (Studienkomparator)
579	psoriasis. - EU-CTR	2017-004515-39	A6 (Studientyp)
580	Evaluation of inflammatory and structural joint damage in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with secukinumab: A phase 2, single arm, single centre mode of action study (Psoriasis-Arthritis & Bone Program) - EU-CTR	2014-004798-17	A1 (Studienpopulation)
581	A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single blinded arm) after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, and long-term efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with severe chronic plaque psoriasis - EU-CTR	2014-005663-32	A5 (Studiendauer)
582	An open-label, prospective, non-randomized, multicenter study to evaluate clear skin effect on health related quality of life outcomes at 16 and 52 weeks in patients with moderate to severe plaque psoriasis treated with secukinumab 300 mg s.c. with or without previous exposure to systemic therapy. - EU-CTR	2015-003701-42	A6 (Studientyp)
583	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors, to demonstrate efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 3 years in subjects with active Psoriatic Arthritis - EU-CTR	2013-004002-25	A6 (Studientyp)
584	A three-part randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of secukinumab treatment in Juvenile Idiopathic arthritis subtypes of psoriatic and enthesitis-related arthritis - EU-CTR	2016-003761-26	A1 (Studienpopulation)
585	A randomized, multicenter Study to evaluate the Effect of secukinumab 300 mg s.c. administered during 52 Weeks to patients suffering from new-onset moderate to severe plaque Psoriasis as early Intervention compared to standard treatment with narrow band UVB (STEPin study) - EU-CTR	2015-002423-26	A3 (Studienkomparator)

586	comorbidity - EU-CTR	2016-000524-25	A6 (Studientyp)
587	tolerability of sub-cutaneous secukinumab in subjects of body weight 90 kg or higher with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - EU-CTR	2015-004620-60	A6 (Studientyp)
588	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - EU-CTR	2014-005258-20	Relevante Studie (PRIME)
589	A three-year extension study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2013-001241-13	A1 (Studienpopulation)
590	MAXIMISE (Managing AXIal Manifestations in Psoriatic Arthritis with SEcukinumab), a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 52 week study to assess the efficacy and safety of secukinumab 150 mg or 300 mg s.c. in patients with active psoriatic arthritis and axial skeleton involvement who have inadequate response to non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - EU-CTR	2016-000814-31	A6 (Studientyp)
591	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR) - EU-CTR	2013-003434-32	A3 (Studienkomparator)
592	A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with Active Psoriatic Arthritis. - EU-CTR	2012-004439-22	A6 (Studientyp)
593	Long term clear skin maintenance treatment optimization in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A randomized, multicenter, open-label with blinded-assessment, comparative, 52 week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of secukinumab 300 mg s.c. - EU-CTR	2014-005339-15	A3 (Studienkomparator)
594	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg) in pre-filled syringe, with or without loading regimen, to demonstrate efficacy, safety and tolerability up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis (FUTURE 4) - EU-CTR	2014-003849-10	A6 (Studientyp)
595	safety, tolerability, and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLARITY) - EU-CTR	2015-002898-37	A6 (Studientyp)
596	A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy in the treatment of enthesitis at the Achilles tendon up to 1 year in adult patients with active Psoriatic Arthritis (PsA)	2016-000972-91	A1 (Studienpopulation)

	and axial Spondyloarthritis (axSpA) (ACHILLES) - EU-CTR		
597	A 52-week, multicenter study to assess the time course of response to secukinumab on joint inflammation using Power Doppler ultrasonography in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2015-002394-38	A1 (Studienpopulation)
598	Evaluation of the eEffect of early Initiation of secukinumab in systemic treatment-naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis Requiring Systemic Treatment (FIRST) - EU-CTR	2016-003592-21	A3 (Studienkomparator)
599	A randomized, double-blind, active control, multicenter study to evaluate the efficacy at week 52 of subcutaneously administered secukinumab monotherapy compared with subcutaneously administered adalimumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2015-004477-32	A3 (Studienkomparator)
600	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multi-center study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5) - EU-CTR	2015-000050-38	A6 (Studientyp)
601	A randomized, double-blind, double dummy, multicenter study to assess the safety, tolerability and long-term efficacy of intravenous (10 mg/kg) and subcutaneous (300 mg) secukinumab in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis who are partial responders to secukinumab - EU-CTR	2011-002510-36	A3 (Studienkomparator)
602	Secukinumab In patients with moderate to severe active, chronic plaque psoriasis who have failed on TNF α antaGoNists: A clinical Trial EvalUating Treatment REsults - EU-CTR	2013-001855-11	A1 (Studienpopulation)
603	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR	2010-023512-13	A3 (Studienkomparator)
604	A multicenter, double-blind, randomized withdrawal extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate long-term efficacy, safety and tolerability up to 4 years in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis completing preceding psoriasis phase III studies with secukinumab - EU-CTR	2012-000533-39	A6 (Studientyp)
605	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term	2011-006057-28	A6 (Studientyp)

	efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR		
606	A randomized, double-blind, multicenter study of subcutaneous secukinumab, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response and maintenance of response in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis on either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - EU-CTR	2011-000767-27	A3 (Studienkomparator)
607	A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - EU-CTR	2010-022228-66	A5 (Studiendauer)
608	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis - EU-CTR	2011-000276-34	A3 (Studienkomparator)
609	severe nail psoriasis - EU-CTR	2012-005413-40	A6 (Studientyp)
610	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Demonstrate the Efficacy at 16 Weeks of Secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to Assess Safety, Tolerability and Long-term Efficacy up to 80 Weeks in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis - EU-CTR	2012-005412-25	A5 (Studiendauer)
611	A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR	2009-017234-51	A3 (Studienkomparator)
612	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR	2012-002609-22	A5 (Studiendauer)
613	A multicenter, double-blind and open label, 2 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis treated with either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - EU-CTR	2012-000985-39	A6 (Studientyp)
614	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by palmoplantar pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (ppPASI) at 16 weeks of treatment, compared to placebo, and to assess long-term safety, tolerability, and efficacy in subjects with moderate to severe chronic palmoplantar pustular psoriasis - amended	2013-003086-34	A6 (Studientyp)

	with an optional extension treatment period of up to a total of 148 weeks - EU-CTR		
615	A randomized, double-blind, multicenter study to assess the efficacy and safety of 16 weeks secukinumab dosage interval shortening (2-weekly 300 mg s.c.) in comparison to continued standard treatment (4-weekly 300 mg s.c.) in patients with moderate-severe plaque type psoriasis who achieved less than clear or almost clear skin (PASI response ≥ 75 to PASI<90) after 16 weeks under the standard dose of secukinumab - EU-CTR	2014-001974-32	A5 (Studiendauer)
616	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - EU-CTR	2016-002995-29	A3 (Studienkomparator)
617	SATURN: An exploration of the dynamic interaction between IL-17, IL-17 inhibition with (secukinumab) and neutrophils in psoriatic arthritis in vitro and ex vivo with exploratory study on the potential role of Vitamin D - EU-CTR	2015-004502-42	A1 (Studienpopulation)
618	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - EU-CTR	2017-003286-10	A2 (Intervention)
619	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, exploratory evaluation of surrogate markers of cardiovascular risk in patients with active chronic plaque-type psoriasis treated for 52 weeks with subcutaneous (s.c.) secukinumab (300 mg and 150 mg) - EU-CTR	2013-002266-40	A6 (Studientyp)
620	Exploratory study on the kinetics of psoriasis symptoms, pruritus intensity and lesional biomarkers in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis treated with subcutaneous secukinumab (300 mg) during a 16 week open-label run-in phase followed by a 16 week randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal phase - EU-CTR	2014-002212-16	A6 (Studientyp)
621	A 52-week, single-arm study to evaluate psoriasis severity and its psychosocial impact using the Simplified Psoriasis Index at 16 weeks, as well as long-term safety, tolerability and efficacy of secukinumab administered subcutaneously in patients suffering from moderate to severe psoriasis. - EU-CTR	2014-003666-25	A6 (Studientyp)
622	psoriasis (SUPREME) - EU-CTR	2014-002865-31	A6 (Studientyp)
623	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	2017-004932-12	A3 (Studienkomparator)

624	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - EU-CTR	2008-007525-39	A6 (Studientyp)
625	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter dose ranging study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR	2009-016807-42	A6 (Studientyp)
626	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis - EU-CTR	2008-002628-27	A6 (Studientyp)
627	with psoriatic arthritis - EU-CTR	2009-011622-34	A1 (Studienpopulation)
628	Randomized, placebo controlled, double blind, multi-center phase II proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis - EU-CTR	2008-002631-33	A6 (Studientyp)
629	[18F]Fluoride PET-CT imaging for detection and monitoring of bone formation in spondyloarthritis - EU-CTR	2017-004850-40	A2 (Intervention)
630	Efficacy of brodalumab in patients with psoriasis with failure of other anti-IL-17 treatments - EU-CTR	2018-000097-30	A1 (Studienpopulation)
ICTRP			
631	Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - Responder Prediction Study - WHO ICTRP	2006-004547-35	A6 (Studientyp)
632	Efficacy and safety of 0,1%, 0,5% and 1% TAZAROTENE nail lacquer formulation versus vehicle in nail psoriasis. - WHO ICTRP	2004-004825-87	A6 (Studientyp)
633	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including ciclosporine, methotrexate and PUVA. - efalizumab physician experience study - WHO ICTRP	2004-001236-23	A2 (Intervention)
634	An independent prospective randomised controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis - PIECE - WHO ICTRP	2008-007492-24	A3 (Studienkomparator)
635	A 24-weeks , national, multicenter, double blind controlled vs placebo trial to evaluate the efficacy of Neoral ciclosporine 5mg/kg/day , twice a week administered in	2006-000207-42	A3 (Studienkomparator)

	reduction of the rate of relapse in pz with chronic plaque psoriasis on remission. PREWENT Study - PREWENT Study - WHO ICTRP		
636	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - TRUST study: Raptiva® in hands & foot psoriasis - WHO ICTRP	2007-004227-37	A2 (Intervention)
637	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEAREST™) - CLEAREST™-TRAIL - WHO ICTRP	2007-001377-28	A6 (Studientyp)
638	Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment - WHO ICTRP	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
639	A multicenter double blind, placebo-controlled randomized pilot study evaluating efficacy and safety of ETN in patients with moderate to severe plaque psoriasis after cessation of ciclosporin therapy - WHO ICTRP	2006-004454-25	A3 (Studienkomparator)
640	A PHASE III, RANDOMIZED, MULTICENTRE, DOUBLE-BLIND, PLACEBO AND - WHO ICTRP	2006-001352-13	A6 (Studientyp)
641	The induction of apoptosis by anti-psoriatic treatments - WHO ICTRP	2005-000707-34	A6 (Studientyp)
642	Open, randomized and crossed-over study on the bioequivalence between soft capsules of 100 mg of ciclosporine from Novartis Farma – Produtos Farmacêuticos, S.A. (Sandimmun Neoral®) and from Generis Farmacêutica, S.A. (“Ciclosporina Generis 100 mg Cápsulas moles”). - Bioequivalence study on soft capsules with 100 mg of ciclosporine - WHO ICTRP	2013-001542-34	A6 (Studientyp)
643	A Phase IV open label study in moderate to severe chronic plaque psoriasis subjects transitioning from previous systemic antipsoriasis therapies (methotrexate, cyclosporine, retinoids or PUVA, NBUVB) to Raptiva 1mg/kg/week therapy. - Open label trial investigating transition from systemic agents to Raptiva - WHO ICTRP	2007-004243-29	A6 (Studientyp)
644	A randomized, double blind, placebo controlled, parallel groups, pilot study to assess the effects of two new nail lacquers, ciclosporine 5% and calcipotriol 0.005%, in the treatment of nail psoriasis - ND - WHO ICTRP	2010-019706-16	A6 (Studientyp)
645	A randomised controlled single-blind trial to compare intensive management vs standard care in early psoriatic arthritis - TICOPA - WHO ICTRP	2007-004757-28	A1 (Studienpopulation)

646	RETREAT(F) (REmoval of Treatment for patients in REmission in psoriatic ArThritis – Feasibility study). A randomised controlled trial to compare withdrawal of therapy versus continuing therapy in low disease states in psoriatic arthritis – feasibility study, RCT Arm - RETREAT(F) RCT Arm - WHO ICTRP	2012-003736-23	A1 (Studienpopulation)
647	Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study) - WHO ICTRP	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
648	Investigator-Initiated, Use Study of Alefacept (Amevive) in Combination With Tapering Doses of Cyclosporine in Patients With Moderate to Severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00143806	A2 (Intervention)
649	A Phase III, Randomized, Multicentre, Double-Blind, Placebo and Ciclosporin Controlled Study of ISA247 in Plaque Psoriasis Patients - WHO ICTRP	NCT00408187	A2 (Intervention)
650	Open, Multicenter, Randomized Clinical Trial in Patients With Moderate-Severe Psoriasis (PASI > 10) to Compare the Efficacy of Mycophenolate Mofetil Versus Cyclosporine A. - WHO ICTRP	NCT00295425	A6 (Studientyp)
651	Moderate Weight Loss Makes Obese Patients With Severe Chronic Plaque Psoriasis Responsive to Sub-Optimal Dose of Cyclosporine: an Investigator Blinded, Controlled, Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP	NCT00512187	A6 (Studientyp)
652	Use of Humanized CD25 (Anti-TAC) Monoclonal Antibody and Cyclosporine for the Treatment of Active Psoriasis. - WHO ICTRP	NCT00050648	A6 (Studientyp)
653	A Phase I, Single-Center, Randomized, Vehicle-Controlled Study, Double-Blind for the Study Preparations and Observer-Blind for the Comparators to Determine the Antipsoriatic Efficacy and Tolerability of Topical Formulations With Ciclosporin in a Psoriasis Plaque Test - WHO ICTRP	NCT00578370	A2 (Intervention)
654	Cyclosporine in the Pharmacotherapy of Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00377325	A6 (Studientyp)
655	Long-Term Benefits and Safety of Systemic Psoriasis Therapy: Swiss Registry on the Treatment of Psoriasis With Biologics and Systemic Therapeutics - WHO ICTRP	NCT01706692	A6 (Studientyp)
656	Comparison of the Performance of Subjective or Objective Psoriasis Severity Assessment Tools for the Assessment of the Improvement of Psoriasis After Oral Cyclosporine A or Methotrexate Treatment - WHO ICTRP	NCT02655705	A6 (Studientyp)
657	#NAME?	JPRN-UMIN000003144	A6 (Studientyp)
658	A Phase IV Open Label Study in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Subjects Transitioning From Previous Systemic Antipsoriasis Therapies (Methotrexate, Cyclosporine, Retinoids or Psoralen-Ultraviolet Light A	NCT00697593	A6 (Studientyp)

	(PUVA), Narrow-Band Ultraviolet Light B (NBUVB) to Raptiva 1mg/kg/ Week Therapy. - WHO ICTRP		
659	A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of cyclosporin in subjects with moderate to severe alopecia areata - WHO ICTRP	ACTRN12618001084279	A3 (Studienkomparator)
660	Evaluation of the eEffect of early Initiation of secukinumab in systemic treatment-naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis Requiring Systemic Treatment (FIRST) - FIRST - Evaluation of early initiation of secukinumab - WHO ICTRP	2016-003592-21	A3 (Studienkomparator)
661	Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after sytemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - MIPSO - WHO ICTRP	DRKS00007147	A2 (Intervention)
662	Effects of Treatment With Biological Agents on Endothelial Glycocalyx, Arterial Elastic Properties, Coronary Flow, Myocardial Deformation and Twisting in Psoriasis. Comparative Study With Patients With CAD or Untreated Hypertension. - WHO ICTRP	NCT02144857	A6 (Studientyp)
663	A Multicentre, Open Label Phase IIIb Study of Subcutaneously Admin. Efalizumab (Adult Patients) With Moderate to Severe Chronic Psoriasis Failed to Respond to, or Have a Contraindication to, or Are Intolerant of Other Systemic Therapies Incl. Cyclosporine, Methotrexate and PUVA. - WHO ICTRP	NCT00249808	A2 (Intervention)
664	Safety and efficacy profile of oral cyclosporine versus oral methotrexate versus oral acitretin in palmoplantar psoriasis and psoriasis vulgaris â?? A hospital based prospective investigator blind randomized controlled comparative study. - WHO ICTRP	CTRI/2015/05/005830	A3 (Studienkomparator)
665	A Randomized Pilot Study Evaluating the Efficacy and Safety of Etanercept in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis After Cessation of Ciclosporin Therapy - WHO ICTRP	NCT00581555	A2 (Intervention)
666	Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01812954	A6 (Studientyp)
667	Study of the efficacy of topically applied cyclosporin solution on psoriatic nails. - N/A - WHO ICTRP	NTR715	A2 (Intervention)
668	A 24-week, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study, to Evaluate the Effectiveness of Cyclosporine 2,5 mg/kg/Day Bid Twice a Week on Reducing Relapse Rate, in Maintenance Patients With Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00438360	A2 (Intervention)

669	Therapeutic Effect And Plasma Concentration Of Cyclosporin A Combined Acitretin For The Treatment Of Psoriasis - WHO ICTRP	ChiCTR-OPN-17013383	A6 (Studientyp)
670	A Multi-center, Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety for 16 Weeks in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-153051	A5 (Studiendauer)
671	A Multi-center, Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety for 16 Weeks in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A - WHO ICTRP	NCT02547714	A1 (Studienpopulation)
672	A Single Centre Randomized, Double-Blind, Short-Term, Prospective Trial for Evaluation of Efficacy and Safety of Topically Applied Novel formulation of Cyclosporin A (CysA) 2% w/w in patients with localized stable plaque psoriasis vis-À-vis placebo, in house conventional cream of CysA and a active comparator i.e., marketed topical colbetasol propionate 0.05% w/w. - WHO ICTRP	CTRI/2011/12/002307	A2 (Intervention)
673	Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after sytemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - MIPSO - WHO ICTRP	2014-003022-40	A6 (Studientyp)
674	A Phase IV Open Label, Multicentre, Investigational Study of the Therapeutic Options for Subjects Discontinuing Efalizumab Therapy and Experiencing Inflammatory Disease Recurrence - WHO ICTRP	NCT01079988	A2 (Intervention)
675	An Open-Label, Single-Sequence Study to Investigate the Effects of Cyclosporine on the Pharmacokinetics of BMS-986165 at Steady State in Healthy Male Participants - WHO ICTRP	NCT03419910	A3 (Studienkomparator)
676	Preliminary open-label, dose-response study with phospholipid-structured vesicular and non-vesicular carrier systems of Cyclosporin A in patients with mild to moderate stable plaque psoriasis. - ODCysA - WHO ICTRP	CTRI/2011/12/002240	A6 (Studientyp)
677	Comparative study of efficacy of combination of half dose of methotrexate and cyclosporine vs full dose of methotrexate alone in Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	CTRI/2018/07/015044	A2 (Intervention)
678	An Investigator-blind, Controlled Exploratory Study to Assess the Efficacy and Safety of Different Concentrations of Active Ingredients in the project Formulations of LAS 41004 Compared to a Bland Ointment and to Active Control in a Psoriasis- Plaque- Test - WHO ICTRP	2011-000186-13	A6 (Studientyp)
679	A randomised, double blind, placebo controlled efficacy and safety trial of different doses/dose regimens of FP187 compared to placebo in moderate to severe plaque psoriasis. - WHO ICTRP	2010-020168-39	A2 (Intervention)

680	Monozentrische, offene Therapiestudie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Fumaderm® in Kombination mit einer UVB-Therapie (311 nm) im intraindividuellen Halbseitenvergleich - WHO ICTRP	2006-000501-37	A3 (Studienkomparator)
681	A double-blind, randomized, parallel, multicenter, vehicle-controlled, left/right paired comparison to study the efficacy, safety and tolerability of 1% LAS 37779 cream administered once and twice daily topically during 4 weeks in patients with chronic plaque psoriasis. - WHO ICTRP	2005-003162-42	A2 (Intervention)
682	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - WHO ICTRP	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
683	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Vehicle and Active Controlled Trial, to Assess the Efficacy and Safety of LAS37779 Cream for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis - N/A - WHO ICTRP	2007-001793-87	A2 (Intervention)
684	An Investigator-blind, Controlled Study to Assess the Efficacy of Five Distinct Combinations of LAS 41004 in Different Concentrations Compared to Placebo and to Two Active Controls in a Psoriasis-Plaque-Test - WHO ICTRP	2010-018355-10	A2 (Intervention)
685	A randomized, double blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of FP187 in patients with mild to moderate Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	2013-004176-35	A1 (Studienpopulation)
686	An Investigator-blind, Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of different formulations of LAS 41004 Compared to Placebo and to Active Control in a Psoriasis-Plaque-Test - WHO ICTRP	2010-022281-27	A2 (Intervention)
687	A phase IIa, 28-day treatment, multi-center, randomized, comparator-controlled, observer-blind trial with intra-individual left/right comparison to investigate the anti-psoriatic efficacy and the safety of an LAS41004 formulation in comparison to an active reference in patients with mild to moderate plaque psoriasis - WHO ICTRP	2013-003757-22	A5 (Studiendauer)
688	Der Einfluss von Adalimumab auf kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren in der Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris im Vergleich zu einer Standardtherapie (Fumarsäureester) - CASTIP(Comorbidities and systemic therapies in psoriasis) - WHO ICTRP	2010-018369-48	A6 (Studientyp)
689	BOSTRIP - WHO ICTRP	2011-000815-15	A6 (Studientyp)
690	A 2:1 randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Fumaderm® in young patients aged 10 to 17 years with moderate to severe psoriasis vulgaris (KIFUderm study). - KIFUderm study - WHO ICTRP	2012-000035-82	A1 (Studienpopulation)

691	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - PRIME - WHO ICTRP	2014-005258-20	Relevante Studie (PRIME)
692	A comparison of the efficacy of oral fumarate and methotrexate therapy in the treatment of severe psoriasis: a prospective randomized controlled clinical trial. - N/A - WHO ICTRP	NTR743	A3 (Studienkomparator)
693	Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment - POLARIS - WHO ICTRP	2016-002135-15	Relevante Studie (POLARIS)
694	A multi-center, randomized, double-blind, three-arm, 16 week, adaptive phase III clinical study to investigate the efficacy and safety of LAS41008 vs LASW1835 and vs Placebo in patients with moderate to severe plaque psoriasis - Efficacy and safety of LAS41008 in patients with moderate to severe plaque psoriasis - WHO ICTRP	2012-000055-13	A5 (Studiendauer)
695	A phase 4 trial comparing the efficacy of subcutaneous injections of brodalumab to oral administrations of fumaric acid esters in adults with moderate to severe plaque psoriasis - WHO ICTRP	2016-003867-21	A4 (Endpunkte)
696	Regulatory T-cell function in psoriasis vulgaris - Regulatory T cells in psoriasis - WHO ICTRP	DRKS00000716	A6 (Studientyp)
697	Randomized, Open-label, Single-center, Four-way Crossover, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of LAS41008 120 mg Gastro-resistant Tablet and Fumaderm® 120 mg Gastro-resistant Tablet Under Fasting and Fed Conditions in Healthy Subjects - WHO ICTRP	NCT02955693	A2 (Intervention)
698	Open clinical study to assess long-term efficacy and safety of dimethyl fumarate in adults with moderate to severe chronic plaque psoriasis in real practice (DIMESKIN 1 Trial) - DIMESKIN 1 - WHO ICTRP	2017-001368-40	A2 (Intervention)
699	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Active Comparator and Placebo Controlled Confirmative Non-inferiority Trial of FP187 Compared to Fumaderm® in Moderate to Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01815723	A2 (Intervention)
700	Reduction of adverse effects by systemic antihistamines during therapy with fumarates in severe chronic plaque psoriasis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. - N/A - WHO ICTRP	NTR744	A2 (Intervention)

701	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open-label Study With Blinded Assessment of the Efficacy of Subcutaneous Secukinumab Compared to Fumaderm® in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. - WHO ICTRP	NCT02474082	Relevante Studie (PRIME)
702	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 - WHO ICTRP	2016-003718-28	A4 (Endpunkte)
703	A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment - WHO ICTRP	2015-002649-69	Relevante Studie (RHBZ)
704	A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group phase III study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of a generic calcipotriol-betamethasone ointment formulation compared to Daivobet® and vehicle in the treatment of adult patients with chronic stable plaque psoriasis. - Trial on Efficacy, Safety and Tolerability of Calcipotriol-Betamethasone - WHO ICTRP	2016-001568-12	A2 (Intervention)
705	Quality of life and treatment satisfaction with conventional systemic therapy in patients with psoriasis vulgaris - an observational study. - WHO ICTRP	DRKS00008721	A6 (Studientyp)
706	Multicenter, Randomized, Open-Label, Efficacy Assessor-Blinded, Active Comparator-Controlled Phase 3b Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters (Fumaderm Initial/ Fumaderm) for Adult Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Candidates for and Naive to Systemic Treatment - WHO ICTRP	NCT02951533	A6 (Studientyp)
707	A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Proof-of-concept Study of FP187 in Patients With Mild to Moderate Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT02475304	A6 (Studientyp)
708	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, 24-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of PPC-06 (Tepilamide Fumarate) Extended Release Tablets in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (AFFIRM) - WHO ICTRP	NCT03421197	A2 (Intervention)
709	A multicenter, open-label, randomized, pilot study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept (ETN) and methotrexate and of etanercept (ETN) alone in patients with active plaque psoriasis despite methotrexate therapy - WHO ICTRP	2004-004201-18	A3 (Studienkomparator)
710	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a	2004-001236-23	A2 (Intervention)

	contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including ciclosporine, methotrexate and PUVA. - efalizumab physician experience study - WHO ICTRP		
711	Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - Responder Prediction Study - WHO ICTRP	2006-004547-35	A6 (Studientyp)
712	Safety and efficacy of efalizumab in combination with methotrexate in patients with severe psoriasis: a comparative study. - WHO ICTRP	2007-001630-14	A2 (Intervention)
713	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - Not available - WHO ICTRP	2004-004602-25	A3 (Studienkomparator)
714	A Phase IV open label study in moderate to severe chronic plaque psoriasis subjects transitioning from previous systemic antipsoriasis therapies (methotrexate, cyclosporine, retinoids or PUVA, NBUVB) to Raptiva 1mg/kg/week therapy. - Open label trial investigating transition from systemic agents to Raptiva - WHO ICTRP	2007-004243-29	A6 (Studientyp)
715	A randomised controlled single-blind trial to compare intensive management vs standard care in early psoriatic arthritis - TICOPA - WHO ICTRP	2007-004757-28	A1 (Studienpopulation)
716	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de deux stratégies de prescription du Méthotrexate dans le traitement du psoriasis - METHO-PSO - WHO ICTRP	2007-007678-43	A6 (Studientyp)
717	An Open-Label, Randomized Efficacy and Safety Study of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - RESTORE - WHO ICTRP	2005-000085-39	A3 (Studienkomparator)
718	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - TRUST study: Raptiva® in hands & foot psoriasis - WHO ICTRP	2007-004227-37	A2 (Intervention)
719	Efficacy and safety of 0,1%, 0,5% and 1% TAZAROTENE nail lacquer formulation versus vehicle in nail psoriasis. - WHO ICTRP	2004-004825-87	A6 (Studientyp)
720	Phase IIB Dose Response and Safety Study of Topical Formulations - WHO ICTRP	2006-004346-17	A6 (Studientyp)
721	An independent prospective randomised controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis - PIECE - WHO ICTRP	2008-007492-24	A3 (Studienkomparator)

722	Fibrose hépatique sous Méthotrexate : - WHO ICTRP	2008-001149-24	A6 (Studientyp)
723	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEAREST™) - CLEAREST™-TRAIL - WHO ICTRP	2007-001377-28	A6 (Studientyp)
724	Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment - WHO ICTRP	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
725	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00235820	A3 (Studienkomparator)
726	Endothelial Function, Inflammatory Disease Activity, and Bone and Cartilage Markers in RA and Spondyloarthritis Patients, Treated With TNFalpha-inhibitors in Combination With Methotrexate or Methotrexate or TNFalpha-inhibitors Alone - a Prospective Study - WHO ICTRP	NCT00902005	A6 (Studientyp)
727	The induction of apoptosis by anti-psoriatic treatments - WHO ICTRP	2005-000707-34	A6 (Studientyp)
728	AN EXPLORATORY TRIAL TO ASSESS NATURALISTIC SAFETY AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS TRANSITIONED TO USTEKINUMAB FROM PREVIOUS METHOTREXATE THERAPY (TRANSIT) - TRANSIT - WHO ICTRP	2008-008171-34	A6 (Studientyp)
729	A Study of Dose Optimization of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. - DOSE - WHO ICTRP	2008-000454-12	A6 (Studientyp)
730	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Comparing the Safety and Efficacy of ABT-874 to Methotrexate in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. - WHO ICTRP	2007-004687-47	A3 (Studienkomparator)
731	Methotrexate Polyglutamates as a Marker of Clinical Response and Toxicity in the Treatment of Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02174354	A6 (Studientyp)
732	Improvement in the Quality of Life of Patients With Severe Plaque Psoriasis Treated With Systemic Methotrexate in Fixed Doses of 10mg or 25mg Orally Once Weekly: a Prospective, Randomized, Double-blind, Parallel Group Study. - WHO ICTRP	NCT02248792	A6 (Studientyp)
733	Optimising adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate. - OPTIMAP - WHO ICTRP	2013-004918-18	A6 (Studientyp)
734	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab+methotrexate versus methotrexate alone in	2012-005214-19	A2 (Intervention)

	methotrexate-naïve patients with psoriatic arthritis - An RCT of golimumab+MTX vs MTX alone in MTX-naive PsA - WHO ICTRP		
735	RETREAT(F) (REmoval of Treatment for patients in REmission in psoriatic ArThritis – Feasibility study). A randomised controlled trial to compare withdrawal of therapy versus continuing therapy in low disease states in psoriatic arthritis – feasibility study, RCT Arm - RETREAT(F) RCT Arm - WHO ICTRP	2012-003736-23	A1 (Studienpopulation)
736	Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study) - WHO ICTRP	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
737	Phase IIB Dose Response and Safety Study of Topical Formulations of Methotrexate (MQX-5902, MQX-5904 and MQX-5906) in the Treatment of Fingernail Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00666354	A6 (Studientyp)
738	Relative Bioavailability of Methotrexate (MTX) 50 mg/mL Administered Subcutaneously (SC) by a Disposable Autoinjector (Metoject® Prefilled Pen) Compared With Intramuscular (IM) Administration of the United States Reference Listed Drug Methotrexate Injection (USP 25 mg/mL [Hospira]) in Patients With Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02097173	A6 (Studientyp)
739	A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB4 Compared to Enbrel® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy - WHO ICTRP	2012-005026-30	A2 (Intervention)
740	Comparison of the Performance of Subjective or Objective Psoriasis Severity Assessment Tools for the Assessment of the Improvement of Psoriasis After Oral Cyclosporine A or Methotrexate Treatment - WHO ICTRP	NCT02655705	A6 (Studientyp)
741	Self monitoring of treatment with methotrexate alone or in combination with anti-tumour necrosis factor alpha by patients with arthritis: a randomised controlled trial - WHO ICTRP	ISRCTN21613721	A2 (Intervention)
742	#NAME?	ISRCTN54376151	A6 (Studientyp)
743	A Multicenter, Open-label, Randomized, Pilot-study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Etanercept (ETN) and Methotrexate and of Etanercept (ETN) Alone in Patients With Plaque Psoriasis Despite Methotrexate Therapy - WHO ICTRP	NCT00161655	A3 (Studienkomparator)
744	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alefacept When Given in Combination With Methotrexate in Subjects With Psoriatic Arthritis With an Open-label Retreatment Course - WHO ICTRP	NCT00659412	A2 (Intervention)

745	A pilot trial of noninvasive assessment of methotrexate hepatotoxicity in the course of pharmacokinetically guided pharmacotherapy of psoriasis with methotrexate and folic acid - WHO ICTRP	2009-015403-95	A6 (Studientyp)
746	A comparison of the efficacy of oral fumarate and methotrexate therapy in the treatment of severe psoriasis: a prospective randomized controlled clinical trial. - N/A - WHO ICTRP	NTR743	A3 (Studienkomparator)
747	Phase IB, Investigator-Initiated, Open-Label, Multi-Center Trial of Rituximab With or Without Methotrexate In Subjects With Psoriatic Arthritis and Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00509678	A2 (Intervention)
748	Efficacy and Safety of Methotrexate in 2 Fixed Doses of 10mg or 25mg Orally Once Weekly in Patients With Severe Plaque Type Psoriasis: a Prospective, Randomized, Double Blind, Dose Ranging Study - WHO ICTRP	NCT01187264	A6 (Studientyp)
749	Long-Term Benefits and Safety of Systemic Psoriasis Therapy: Swiss Registry on the Treatment of Psoriasis With Biologics and Systemic Therapeutics - WHO ICTRP	NCT01706692	A6 (Studientyp)
750	Pharmacogenomics Study on Treatment of Psoriasis Vulgaris by Methotrexate - WHO ICTRP	NCT02715947	A6 (Studientyp)
751	A prospective, single-centre, open-label, feasibility study evaluating the prevalence of diagnostic clinical imaging features of subclinical enthesitis in patients with moderate to severe plaque psoriasis and the impact on the MUSculoskeletal system of skin-directed therapy with usTEKinumab - WHO ICTRP	ISRCTN18043449	A6 (Studientyp)
752	Dendritic Cell-Specific Transmembrane Protein (DC-STAMP) as a Severity and Response Biomarker in Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01123265	A6 (Studientyp)
753	A Multicentre, Randomised, Double-Dummy, Double-Blind Study Evaluating Two Doses of Adalimumab versus Methotrexate (MTX) in Paediatric Subjects with Chronic Plaque Psoriasis (Ps) - WHO ICTRP	2009-013072-52	A3 (Studienkomparator)
754	An international prospective, double-blind, placebo-controlled phase III RCT in which patients with moderate to severe psoriasis vulgaris are treated with s.c. methotrexate using an optimized treatment schedule - METOP - WHO ICTRP	2012-002716-10	A3 (Studienkomparator)
755	A randomized, multicenter, international, open-label study of infliximab plus methotrexate versus methotrexate (MTX) alone for the treatment of MTX naïve subjects with Active Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	2005-002189-12	A6 (Studientyp)
756	Evaluation of the eEffect of early Initiation of secukinumab in systemic treatment-naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis Requiring Systemic Treatment (FIRST) -	2016-003592-21	A3 (Studienkomparator)

	FIRST - Evaluation of early initiation of secukinumab - WHO ICTRP		
757	A pilot study of optimization treatment combined traditional Chinese medicine and western medicine on psoriasis - WHO ICTRP	ChiCTR-IOR-17012238	A6 (Studientyp)
758	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab+Methotrexate Versus Methotrexate Alone in Methotrexate-naïve Patients With Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01871649	A2 (Intervention)
759	Optimising adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate. - OPTIMAP-study - WHO ICTRP	NTR4499	A6 (Studientyp)
760	The role of keratin 17 in the pathogenesis of psoriasis through PI3K/Akt signal pathways - WHO ICTRP	ChiCTR-INR-16009710	A6 (Studientyp)
761	A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Multicentre Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of SB5 Compared to Humira® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy - WHO ICTRP	2013-005013-13	A6 (Studientyp)
762	T cell receptor profiling in psoriatic arthritis. - PAT-cell study - WHO ICTRP	NTR1956	A6 (Studientyp)
763	An investigator-initiated double-blind, parallel-group randomised controlled trial of GOLimumab and Methotrexate versus Methotrexate in very early PsA using clinical and whole body MRI outcomes: the GOLMePsA study. - GOLMePsA - WHO ICTRP	2013-004122-28	A3 (Studienkomparator)
764	An Investigator-Initiated, Assessor Blinded, Randomized Study Comparing the Mechanism of Action of Adalimumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. - WHO ICTRP	NCT00932113	A6 (Studientyp)
765	Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01812954	A6 (Studientyp)
766	Comparative Effectiveness of Psoriasis Treatments on Systemic Inflammation - WHO ICTRP	NCT02330380	A6 (Studientyp)
767	A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel-group Study To Compare The Efficacy Of Golimumab In Combination With Methotrexate (MTX) Versus MTX Monotherapy, In Improving Dactylitis And Enthesitis, In MTX Naïve Psoriatic Arthritis Patients. - WHO ICTRP	NCT02065713	A2 (Intervention)
768	A Phase IV Open Label Study in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Subjects Transitioning From Previous Systemic Antipsoriasis Therapies (Methotrexate, Cyclosporine, Retinoids or Psoralen-Ultraviolet Light A	NCT00697593	A6 (Studientyp)

	(PUVA), Narrow-Band Ultraviolet Light B (NBUVB) to Raptiva 1mg/kg/ Week Therapy. - WHO ICTRP		
769	Post Marketing Surveillance of Remicade in Ankylosing Spondylitis, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Psoriasis Patients - WHO ICTRP	NCT00760669	A1 (Studienpopulation)
770	Multicenter Randomized Double Blind Controlled-study to Assess the Potential of Methotrexate Versus Placebo to Improve and Maintain Response to Anti TNF- Alpha Agents in Adult Patients With Moderate to Severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02829424	A3 (Studienkomparator)
771	A Multicenter, Randomized, Open Label, Two Treatment, Two Period, Two Sequence, Single-dose, Two-way, Crossover, Bioequivalence Study of Methotrexate Tablets USP, 2.5 mg Manufactured by Amneal Pharmaceuticals, With Methotrexate Tablets USP 2.5 mg Manufactured for DAVA Pharmaceuticals, Inc., Fort Lee, NJ 07024 USA in Patients With Mild to Severe Psoriasis or Rheumatoid Arthritis, Who Are Already on Established Regimens of 2.5 mg Every 12 Hours Under Fasting Condition. - WHO ICTRP	NCT02940561	A6 (Studientyp)
772	A multicentre, randomized, double-blind, parallel-group study to compare the efficacy of golimumab in combination with methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy, in improving dactylitis and enthesitis, in MTX naïve psoriatic arthritis patients - GO-DACT - WHO ICTRP	2013-000643-40	A3 (Studienkomparator)
773	An Open-Label Study to Evaluate Whether a Short-Term Course of Methotrexate in Psoriasis Patients Treated With Efalizumab is Safe and Increases Efficacy - WHO ICTRP	NCT00368654	A3 (Studienkomparator)
774	A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naïve to Systemic Treatment - WHO ICTRP	2015-002649-69	RHBZ
775	Methotrexate alone vs. Methotrexate plus Betamethasone in the Treatment of Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	IRCT2016010312782N9	A2 (Intervention)
776	Comparison the efficacy of Methotrexate with Immunace and Methotrexate alone on the clinical and immunological improvement of psoriasis vulgaris patients - WHO ICTRP	IRCT2014012016275N1	A2 (Intervention)
777	Evaluation of the efficacy of Ursodeoxycholic acid plus methotrexate compared with methotrexate alone on faster improvement of patients with plaque-type psoriasis - WHO ICTRP	IRCT2017092536415N1	A2 (Intervention)
778	A Multicentre, Open Label Phase IIIb Study of Subcutaneously Admin. Efalizumab (Adult Patients) With Moderate to Severe Chronic Psoriasis Failed to Respond to, or Have a Contraindication to, or Are Intolerant of Other	NCT00249808	A2 (Intervention)

	Systemic Therapies Incl. Cyclosporine, Methotrexate and PUVA. - WHO ICTRP		
779	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adding Methotrexate to Etanercept in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01001208	A3 (Studienkomparator)
780	An Open-Label, Single-Sequence Study to Investigate the Effects of BMS-986165 on the Single-Dose Pharmacokinetics of Methotrexate in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP	NCT03402087	A3 (Studienkomparator)
781	A Randomized, Positive Controlled Trial That Assess the Safety And Efficacy of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Moderate and Severe Plaque Psoriasis Patients - WHO ICTRP	NCT03424629	A2 (Intervention)
782	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 - WHO ICTRP	NCT03219437	A3 (Studienkomparator)
783	Study of effectiveness of methotrexate-pioglitazone combination compared to methotrexate alone in patients of plaque psoriasis with an attempt to revisit some relevant immunological perspectives - WHO ICTRP	CTRI/2013/03/003505	A2 (Intervention)
784	??An Open-Label, Randomized, Single-dose, Two-period, Two-treatment, Two-sequence, Crossover, Multicentre, Bioequivalence study of Methotrexate tablets 2.5 mg of Cadila Healthcare Ltd., India and Methotrexate tablets 2.5 mg of Dava Pharmaceuticals, USA in adult patients with mild to severe Psoriasis or Rheumatoid Arthritis under fasting conditions.?? - WHO ICTRP	CTRI/2014/04/004522	A6 (Studientyp)
785	Evaluation of systemic and vascular inflammation by [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG-PET/CT) in patients with moderate to severe psoriasis randomized to different drug regimens - WHO ICTRP	CTRI/2014/08/004842	A6 (Studientyp)
786	A Comparison of Efficacy of Isotretinoin with that of Methotrexate in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	CTRI/2017/12/010891	A2 (Intervention)
787	A multicenter open label randomized two treatment two sequence two period crossover oral bioequivalence study of methotrexate tablets USP 2.5 mg (Test) of Eugia Pharma Specialities Limited India (A joint venture of Aurobindo Pharma Limited and Celon Laboratories Limited) and methotrexate table USP 2.5 mg (reference) of Dava Pharmaceuticals Inc USA in adult patients with mild to severe psoriasis or rheumatoid arthritis who are already on established regimens of 2.5 mg every 12 hours under fasting condition - WHO ICTRP	CTRI/2016/01/006508	A6 (Studientyp)

788	Iontophoretic delivery of methotrexate in the treatment of palmar psoriasis;a randomized controlled study - WHO ICTRP	CTRI/2017/09/009803	A6 (Studientyp)
789	Efficacy and safety of methotrexate alone and as add on to topical calcipotriol in plaque psoriasis. - WHO ICTRP	CTRI/2018/04/013351	A2 (Intervention)
790	Optimising adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate. - OPTIMAP - WHO ICTRP	2013-004918-18	A6 (Studientyp)
791	A Stratification trial to determine key immunological factors predicting Tofacitinib efficacy and drug free remission in Psoriatic Arthritis (PsA). TOFA-PREDICT - WHO ICTRP	2017-003900-28	A1 (Studienpopulation)
792	Comparative clinical evaluation of efficacy and safety of methotrexate and Pioglitazone and their combination therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a randomized, open labeled, active-controlled clinical trial - WHO ICTRP	CTRI/2013/08/003904	A2 (Intervention)
793	A randomized, multicentric, open label, single dose, two treatment, two sequence, two period, crossover, bioequivalence study of test methotrexate tablets USP 15 mg (from Zhejiang Hisun Pharma Co. Ltd., China) with reference Trexall® (Methotrexate tablets USP) 15 mg of Barr Pharmaceuticals, USA in 46 adult, patients suffering from psoriasis under fasting condition - WHO ICTRP	CTRI/2015/01/005427	A6 (Studientyp)
794	A multicenter, randomized, open label, two treatment, two - WHO ICTRP	CTRI/2016/06/007034	A6 (Studientyp)
795	Comparative study of efficacy of combination of half dose of methotrexate and cyclosporine vs full dose of methotrexate alone in Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	CTRI/2018/07/015044	A2 (Intervention)
796	Quality of life and treatment satisfaction with conventional systemic therapy in patients with psoriasis vulgaris - an observational study. - WHO ICTRP	DRKS00008721	A6 (Studientyp)
797	A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate - WHO ICTRP	NCT02349451	A2 (Intervention)
798	Impact of Concomitant Methotrexate on Efficacy, Safety and Adherence of Ustekinumab-treatment in Patients With Active Psoriasis Arthritis - WHO ICTRP	NCT03148860	A3 (Studienkomparator)
799	The efficacy of methotrexate plus pioglitazone in comparison with methotrexate alone in the management of patients with psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial - WHO ICTRP	IRCT201202279149N1	A2 (Intervention)
800	The pharmacogenetics of psoriasis patients - WHO ICTRP	ChiCTR1800017764	A6 (Studientyp)

801	A Phase 4 Open-label Randomized Controlled Study COMparing the Effectiveness of Adalimumab iNTRoDuction and Methotrexate Dose escaLation in Subjects With Psoriatic Arthritis (CONTROL) - WHO ICTRP	NCT02814175	A1 (Studienpopulation)
802	Safety and efficacy profile of oral cyclosporine versus oral methotrexate versus oral acitretin in palmoplantar psoriasis and psoriasis vulgaris â?? A hospital based prospective investigator blind randomized controlled comparative study. - WHO ICTRP	CTRI/2015/05/005830	A3 (Studienkomparator)
803	efficacy and safety of topical methotrexate via iontophoresis in palmplantar psoriasis . - WHO ICTRP	CTRI/2016/10/007349	A2 (Intervention)
804	Comparison of Methotrexate Monotherapy versus Methotrexate and Leflunomide Combination Disease Modifying Anti-rheumatic Drug Therapy (DMARD) in patients with Psoriatic Arthritis: A Randomized Control Trial - WHO ICTRP	CTRI/2017/06/008888	A2 (Intervention)
805	A randomized controlled trial comparing the efficacy and safety profile of oral versus subcutaneous route of methotrexate administration in moderate to severe psoriasis - METOS - WHO ICTRP	CTRI/2018/01/011373	A2 (Intervention)
806	An Exploratory Trial to Assess Naturalistic Safety and Efficacy Outcomes in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Transitioned to Ustekinumab From Previous Methotrexate Therapy (TRANSIT) - WHO ICTRP	NCT01059773	A1 (Studienpopulation)
807	A Phase IV Open Label, Multicentre, Investigational Study of the Therapeutic Options for Subjects Discontinuing Efalizumab Therapy and Experiencing Inflammatory Disease Recurrence - WHO ICTRP	NCT01079988	A2 (Intervention)
808	Impact of concomitant Methotrexate on efficacy, safety and adherence of Ustekinumab-treatment in patients with active Psoriatic Arthritis (MUST-Study) - WHO ICTRP	2015-005777-20	A3 (Studienkomparator)
809	Non-Interventional Study Investigating the Use of Golimumab (Simponi®) in Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis - WHO ICTRP	NCT01313858	A2 (Intervention)
810	An Open-Label, Randomized Efficacy and Safety Study of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00251641	A3 (Studienkomparator)
811	Concomitant Longitudinal Evaluation of Adalimumab With Methotrexate in the Real World: the CLEAR Study - WHO ICTRP	NCT02196701	A3 (Studienkomparator)
812	Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in Patients With Peripheral Psoriatic Arthritis: A 6-	NCT03058900	A2 (Intervention)

	month, Double-Blinded, Randomized Placebo-Controlled Trial - WHO ICTRP		
813	MAP Study (Methotrexate and Adalimumab in Psoriasis): Adalimumab vs. Combination Adalimumab and Methotrexate in Psoriasis: Efficacy and Anti-Adalimumab Antibody Formation - WHO ICTRP	NCT03217734	A3 (Studienkomparator)
814	A Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety Profile of Oral Versus Subcutaneous Route of Methotrexate Administration in Moderate to Severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT03408756	A2 (Intervention)
815	A Multicentre Observational Psoriatic Arthritis Cohort Study Addressing Real-life Outcomes of a Treat to Target Approach in Routine Clinical Practice. - WHO ICTRP	NCT03531073	A1 (Studienpopulation)
816	Clinical effectiveness of standard step up care (methotrexate) compared to early combination DMARD therapy with standard step up care compared to early use of TNF inhibitors with standard step up care for the treatment of Severe Psoriatic arthritis: a 3-arm parallel group randomised controlled trial. - SPEED - WHO ICTRP	2017-004542-24	A1 (Studienpopulation)
817	A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Study of Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Subjects With Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT02376790	A1 (Studienpopulation)
818	Optimizing Psoriasis Treatment of Etanercept Combined Methotrexate: a Phase IV, Multicenter, Randomized, Double-blind, Controlled Trial - WHO ICTRP	NCT02313922	A3 (Studienkomparator)
819	A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Study of Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Subjects With Psoriatic Arthritis. - WHO ICTRP	2014-004869-24	A2 (Intervention)
820	Interference of Methotrexate on QuantiFERON TB-Gold in Tuberculosis Screening - WHO ICTRP	RBR-2mt78b	A2 (Intervention)
821	A randomized, multicentric, open-label, single dose, two-treatment, two-sequence, two-period, crossover, bioequivalence study of test Methotrexate tablets USP 2.5 mg (from Zhejiang Hisun Pharma Co. Ltd., China) with reference Rheumatrex® (methotrexate tablets USP) 2.5 mg of Dava Pharmaceuticals, Inc., USA in 42 adult, patients suffering from psoriasis under fasting condition. - WHO ICTRP	CTRI/2015/02/005506	A6 (Studientyp)
822	A multicenter, randomized, open label, two treatment, two period, - WHO ICTRP	CTRI/2015/05/005737	A6 (Studientyp)
823	A Long-term, Open-label Extension Study Of Tofacitinib (Cp-690,550) For The Treatment Of Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01976364	A1 (Studienpopulation)

824	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis - WHO ICTRP	2011-000276-34	A3 (Studienkomparator)
825	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - AIN457A2211 - WHO ICTRP	2008-007525-39	A6 (Studientyp)
826	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, exploratory evaluation of surrogate markers of cardiovascular risk in patients with active chronic plaque-type psoriasis treated for 52 weeks with subcutaneous (s.c.) secukinumab (300 mg and 150 mg) - CARIMA - WHO ICTRP	2013-002266-40	A6 (Studientyp)
827	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter dose ranging study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - A2220 - WHO ICTRP	2009-016807-42	A6 (Studientyp)
828	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - WHO ICTRP	2010-023512-13	A3 (Studienkomparator)
829	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis - CAIN457A2206 - WHO ICTRP	2008-002628-27	A6 (Studientyp)
830	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	2016-002995-29	A3 (Studienkomparator)
831	Evaluation of Inflammatory and Structural Joint Damage in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated With Secukinumab: A Phase 2, Single Arm, Single Centre Mode of Action Study (Psoriasis-Arthritis & Bone Program, PSARTROS) - WHO ICTRP	NCT02483234	A1 (Studienpopulation)
832	An Open Label Non-randomized Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AIN457 (Anti Interleukin-17 Monoclonal Antibody) in Patients With Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01169844	A1 (Studienpopulation)
833	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and	2011-000276-34	A3 (Studienkomparator)

	efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis - FUTURE-1 - WHO ICTRP		
834	An open label non-randomized extension study to evaluate the safety and tolerability of AIN457 (anti interleukin-17 monoclonal antibody) in patients - WHO ICTRP	2009-011622-34	A1 (Studienpopulation)
835	A randomized, double-blind, multicenter study of subcutaneous secukinumab, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response and maintenance of response in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis on either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - WHO ICTRP	2011-000767-27	A3 (Studienkomparator)
836	A multicenter, double-blind and open label, 4 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis treated with either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - WHO ICTRP	2012-000985-39	A6 (Studientyp)
837	A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - FIXTURE - WHO ICTRP	2010-022228-66	A5 (Studiendauer)
838	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-weeks study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous secukinumab injections with 2 mL pre-filled syringes (300 mg) in adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis – ALLURE - WHO ICTRP	2015-005170-38	A3 (Studienkomparator)
839	An Exploratory Study to Investigate the Distribution of Secukinumab (AIN457) Into Dermal Interstitial Fluid Using Open Flow Microperfusion After a Single Subcutaneous Administration of 300 mg in Healthy Subjects and Psoriatic Patients - WHO ICTRP	NCT01539213	A6 (Studientyp)
840	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab to Demonstrate Efficacy After Twelve Weeks of Treatment, Compared to Placebo and Etanercept, and to Assess the Safety, Tolerability and Long-term Efficacy up to One Year in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis. - WHO ICTRP	NCT01900782	A3 (Studienkomparator)
841	Exploratory study on the kinetics of psoriasis symptoms, pruritus intensity and lesional biomarkers in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis treated with subcutaneous secukinumab (300 mg) during a 16 week open-label run-in phase followed by a 16 week randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal phase - PSORITUS-Study - WHO ICTRP	2014-002212-16	A6 (Studientyp)

842	A Multi-center, Open Label Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes as Mono- or Co-therapy to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability up to 52 Weeks in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01952015	A3 (Studienkomparator)
843	A randomized, multicenter Study to evaluate the Effect of secukinumab 300 mg s.c. administered during 52 Weeks to patients suffering from new-onset moderate to severe plaque Psoriasis as early Intervention compared to standard treatment with narrow band UVB (STEPin study) - STEPin - WHO ICTRP	2015-002423-26	A3 (Studienkomparator)
844	Long term clear skin maintenance treatment optimization in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A randomized, multicenter, open-label with blinded-assessment, comparative, 52 week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of secukinumab 300 mg s.c. - OPTIMISE - WHO ICTRP	2014-005339-15	A3 (Studienkomparator)
845	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR) - WHO ICTRP	2013-003434-32	A3 (Studienkomparator)
846	A randomized, double-blind, multicenter study to assess the efficacy and safety of 16 weeks secukinumab dosage interval shortening (2-weekly 300 mg s.c.) in comparison to continued standard treatment (4-weekly 300 mg s.c.) in patients with moderate-severe plaque type psoriasis who achieved less than clear or almost clear skin (PASI response =75 to PASI - WHO ICTRP	2014-001974-32	A5 (Studiendauer)
847	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - PRIME - WHO ICTRP	2014-005258-20	Relevante Studie (PRIME)
848	A randomized, double-blind, placebo controlled, - WHO ICTRP	2016-000524-25	A6 (Studientyp)
849	Phase II Randomized Double Blinded Placebo Controlled, Multiple-dose Regimen Study to Assess the Rate of Histological Clearance and Effect on Molecular Pathways as Well as on Biomarkers of 12 Months Secukinumab 300 mg s.c. Treated Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01537432	A6 (Studientyp)
850	A 52-week, single-arm study to evaluate psoriasis severity and its psychosocial impact using the Simplified Psoriasis Index at 16 weeks, as well as long-term safety, tolerability and efficacy of secukinumab administered subcutaneously in patients suffering from moderate to severe psoriasis. - IPSI-PSO - WHO ICTRP	2014-003666-25	A6 (Studientyp)

851	A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - WHO ICTRP	2009-017234-51	A3 (Studienkomparator)
852	Secukinumab In patients with moderate to severe active, chronic plaque psoriasis who have failed on TNFa antaGoNists: A clinical Trial EvalUating Treatment REsults - SIGNATURE - WHO ICTRP	2013-001855-11	A1 (Studienpopulation)
853	Phase II Randomized, Double-blind, Multi-center, Parallel-group, Placebo-controlled Multiple-loading Dose Regimen Study to Assess the Safety, Efficacy and Duration of Response of AIN457 in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis. - WHO ICTRP	NCT00805480	A6 (Studientyp)
854	Evaluation of inflammatory and structural joint damage in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with secukinumab: A phase 2, single arm, single centre mode of action study (Psoriasis-Arthritis & Bone Program) - WHO ICTRP	2014-004798-17	A1 (Studienpopulation)
855	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open-label Study With Blinded Assessment of the Efficacy of Subcutaneous Secukinumab Compared to Fumaderm® in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. - WHO ICTRP	NCT02474082	Relevante Studie (PRIME)
856	A Multi-center, Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety for 16 Weeks in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A - WHO ICTRP	NCT02547714	A1 (Studienpopulation)
857	A 52-week, multicenter study to assess the time course of response to secukinumab on joint inflammation using Power Doppler ultrasonography in patients with active psoriatic arthritis - - WHO ICTRP	2015-002394-38	A1 (Studienpopulation)
858	SATURN: An exploration of the dynamic interaction between IL-17, IL-17 inhibition with (secukinumab) and neutrophils in psoriatic arthritis in vitro and ex vivo with exploratory study on the potential role of Vitamin D - WHO ICTRP	2015-004502-42	A1 (Studienpopulation)
859	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab, to Demonstrate Efficacy After Twelve Weeks of Treatment and to Assess Safety, Tolerability and Long-term Efficacy up to One Year in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis With or Without Psoriatic Arthritis Comorbidity - WHO ICTRP	NCT03066609	A3 (Studienkomparator)
860	A Multicenter Extension Trial of Subcutaneously Administered AIN457 in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-101218	A6 (Studientyp)
861	Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type	JPRN-JapicCTI-121896	A6 (Studientyp)

	Psoriasis Completing Preceding Psoriasis Phase III Studies With Secukinumab - WHO ICTRP		
862	Extension Study of Secukinumab Prefilled Syringes in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Secukinumab Phase III Studies - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121964	A6 (Studientyp)
863	Evaluation of the eEffect of early Initiation of secukinumab in systemic treatment-naïve patients with moderate to severe plaque psoriasis Requiring Systemic Treatment (FIRST) - FIRST - Evaluation of early initiation of secukinumab - WHO ICTRP	2016-003592-21	A3 (Studienkomparator)
864	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by palmoplantar pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (ppPASI) at 16 weeks of treatment, compared to placebo, and to assess long-term safety, tolerability, and efficacy in subjects with moderate to severe chronic palmoplantar pustular psoriasis - WHO ICTRP	2013-003086-34	A6 (Studientyp)
865	A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single blinded arm) after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, and long-term efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with severe chronic plaque psoriasis - WHO ICTRP	2014-005663-32	A5 (Studiendauer)
866	An open-label, prospective, non-randomized, multicenter study to evaluate clear skin effect on health related quality of life outcomes at 16 and 52 weeks in patients with moderate to severe plaque psoriasis treated with secukinumab 300 mg s.c. with or without previous exposure to systemic therapy. - WHO ICTRP	2015-003701-42	A6 (Studientyp)
867	Phase 2a Single-Dose, Randomized, Double Blind, Multi-Center, Parallel-Group, Placebo-Controlled Proof of Concept Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Population Pharmacokinetics of AIN457 in Patients With Stable Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00669916	A3 (Studienkomparator)
868	Phase II Single Dose, Randomized, Double-blind, Multi-center, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy of Three Dose Levels of AIN457 in Patients With Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT00770965	A6 (Studientyp)
869	A Randomized, Double-blind, Placebo- and Active Controlled Multicenter Trial to Demonstrate Efficacy of Subcutaneous Secukinumab Compared to Placebo and Etanercept (in a Single-blinded Arm) After Twelve Weeks of Treatment, and to Assess the Safety, Tolerability, and Long-term Efficacy in Subjects From 6 to Less Than 18 Years of Age With Severe Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02471144	A1 (Studienpopulation)

870	A 16-week Randomized, Open-label, Multicenter Study to Assess the Superiority of Secukinumab Over Guselkumab in the Complete Treatment of Ustekinumab Resistant Psoriatic Plaques - WHO ICTRP	NCT03553823	A3 (Studienkomparator)
871	A 16-week, Single Arm, Multicenter Study for the Assessment of Efficacy and Safety of Secukinumab in adult Patients With Moderate to Severe plaque Psoriasis in Turkish Population - WHO ICTRP	NCT02795416	A3 (Studienkomparator)
872	A Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Secukinumab 300 mg s.c. Administered During 52 Weeks to Patients Suffering From New-onset Moderate to Severe Plaque Psoriasis as Early Intervention Compared to Standard Treatment With Narrow-band UVB (STEPIn Study) - WHO ICTRP	NCT03020199	A3 (Studienkomparator)
873	Randomized, Double-blind Placebo-controlled Multi-center Proof-of-concept Study to Assess the Efficacy of AIN457 in Patients With Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT00809614	A1 (Studienpopulation)
874	A Randomized, Double-blind, Double Dummy, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability and Long-term Efficacy of Intravenous (10mg/kg) and Subcutaneous (300mg) Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Who Are Partial Responders to Secukinumab - WHO ICTRP	NCT01412944	A3 (Studienkomparator)
875	An Open-label, Prospective, Non-randomized, Multicenter Study to Evaluate Clear Skin Effect on Health Related Quality of Life Outcomes at 16 and 52 Weeks in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Treated With Secukinumab 300 mg s.c. With or Without Previous Exposure to Systemic Therapy. - WHO ICTRP	NCT02752776	A6 (Studientyp)
876	A Randomized, Multicenter 28 Week Study to Compare the Efficacy and Safety of Combining Cosentyx (Secukinumab) (4-weekly, 300 mg s.c.) With a Lifestyle Intervention to Cosentyx Therapy Alone in Adult Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and Concomitant Metabolic Syndrome, Followed by a 28 Week Extension Period - WHO ICTRP	NCT03440736	A6 (Studientyp)
877	Exploratory Evaluation of Biomarkers Associated With Treatment Response to Cosentyx (Secukinumab) in Psoriasis Patients - WHO ICTRP	NCT03149900	A6 (Studientyp)
878	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Multi-center Study of Subcutaneous Secukinumab (150 mg and 300 mg) in Prefilled Syringe to Demonstrate Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety, and Tolerability up to 2 Years in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (FUTURE 5) - WHO ICTRP	NCT02404350	A3 (Studienkomparator)
879	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Demonstrate the Efficacy at 16 Weeks of Secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to Assess Safety, Tolerability and Long-term Efficacy up to 132 Weeks in	NCT01806597	A1 (Studienpopulation)

	Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis - WHO ICTRP		
880	Secukinumab In Patients With Moderate to Severe Active, Chronic Plaque Psoriasis Who Have Failed on TNFa antaGoNists: A Clinical Trial EvalUating Treatment REsults - WHO ICTRP	NCT01961609	A1 (Studienpopulation)
881	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 - WHO ICTRP	2017-004932-12	A3 (Studienkomparator)
882	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Demonstrate the Efficacy of Subcutaneous Secukinumab [300 mg] as Assessed by the Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) at 12 Weeks of Treatment, Compared to Placebo, and to Assess Safety and Tolerability up to 24 Weeks in Adult Subjects With Moderate to Severe Scalp Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02267135	A6 (Studientyp)
883	A Multicenter, Double-blind and Open Label, 4 Year Extension Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes, Assessing Long-term Safety, Tolerability and Efficacy in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Treated With Either a Fixed Dose Regimen or on a Retreatment at Start of Relapse Regimen - WHO ICTRP	NCT01640951	A3 (Studienkomparator)
884	A Randomized, Double-blind, Double Dummy, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability and Long-term Efficacy of Intravenous (10mg/kg) and Subcutaneous (300mg) Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Who Are Partial Responders to Secukinumab - STATURE - WHO ICTRP	CTRI/2012/02/002424	A2 (Intervention)
885	A randomized, double-blind, active control, multicenter - WHO ICTRP	CTRI/2017/10/010015	A6 (Studientyp)
886	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab (150 mg) in Pre-filled Syringe, With or Without Loading Regimen, to Demonstrate Efficacy, Safety and Tolerability up to 2 Years in Patients With Active Psoriatic Arthritis (FUTURE 4) - WHO ICTRP	NCT02294227	A1 (Studienpopulation)
887	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 - WHO ICTRP	NCT03478787	A3 (Studienkomparator)
888	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Study to Demonstrate the Efficacy at 16 Weeks of Secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to Assess Safety, Tolerability and Longterm Efficacy up to 132 Weeks in	NCT01807520	A3 (Studienkomparator)

	Subjects With Moderate to Severe Nail Psoriasis - WHO ICTRP		
889	Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab (AIN457) for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Assessing Different Doses and Dose Regimens (SCULPTURE) - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-111655	A6 (Studientyp)
890	A randomized, multicenter 28 week study to compare the efficacy and safety of combining Cosentyx (Secukinumab) (4-weekly, 300 mg s.c.) with a lifestyle intervention to Cosentyx therapy alone in adult patients with moderate to severe plaque-type psoriasis and concomitant metabolic syndrome, followed by a 28 week extension period - METABOLYX - WHO ICTRP	2016-001671-79	A6 (Studientyp)
891	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Secukinumab on Aortic Vascular Inflammation and Cardiometabolic Biomarkers After 12 Weeks of Treatment, Compared to Placebo, and up to 52 Weeks of Treatment With Secukinumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02690701	A1 (Studienpopulation)
892	Safety and Efficacy of Secukinumab in Adults With Chronic Plaque Type Psoriasis With a PASI Score of 6 to 12 - WHO ICTRP	NCT03131570	A1 (Studienpopulation)
893	Exploratory Study on the Kinetics of Psoriasis Symptoms, Pruritus Intensity and Lesional Biomarkers in Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis Treated With Subcutaneous Secukinumab (300 mg) During a 16 Week Open-label run-in Phase Followed by a 16 Week Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Withdrawal Phase - WHO ICTRP	NCT02362789	A1 (Studienpopulation)
894	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Exploratory Evaluation of Surrogate Markers of Cardiovascular Risk in Patients With Active Chronic Plaque-type Psoriasis Treated for up to 52 Weeks With Subcutaneous (s.c.) Secukinumab (300 mg or 150 mg). - WHO ICTRP	NCT02559622	A6 (Studientyp)
895	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Secukinumab-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT03536884	A2 (Intervention)
896	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Subcutaneous Secukinumab in Autoinjectors, to Demonstrate Efficacy at 24 Weeks and Long Term Safety and Efficacy up to 3 Years in Subjects With Active Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01989468	A1 (Studienpopulation)

897	A Three-year Extension Study to Evaluate the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01892436	A1 (Studienpopulation)
898	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab to Demonstrate Efficacy in the Treatment of Enthesitis at the Achilles Tendon up to 1 Year in Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) and Axial Spondyloarthritis (axSpA) (ACHILLES) - WHO ICTRP	NCT02771210	A1 (Studienpopulation)
899	A 24-week, Multicenter, prospective study to Evaluate the PASI 90 Clinical Response Rate and the Safety Profile of secukinumab 300 mg in Cw6-negative and Cw6-positive Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis (SUPREME) - WHO ICTRP	NCT02394561	A3 (Studienkomparator)
900	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes to Demonstrate Efficacy After Twelve Weeks of Treatment, and to Assess the Safety, Tolerability, Usability and Long-term Efficacy in Subjects With Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01555125	A6 (Studientyp)
901	MAXIMISE (Managing AXIal Manifestations in Psoriatic Arthritis With SEcukinumab), a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, 52 Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg or 300 mg s.c. in Participants With Active Psoriatic Arthritis and Axial Skeleton Involvement Who Have Inadequate Response to Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) - WHO ICTRP	NCT02721966	A1 (Studienpopulation)
902	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 52-weeks Study to Demonstrate the Efficacy, Safety and Tolerability of Subcutaneous Secukinumab Injections With 2 mL Pre-filled Syringes (300 mg) in Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02748863	A6 (Studientyp)
903	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 - WHO ICTRP	2017-004932-12	A3 (Studienkomparator)
904	#NAME?	JPRN-UMIN000023424	A6 (Studientyp)
905	A Randomized, Double-blind, Placebo and Positive Controlled, Single and Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CJM112 in Chronic Plaque-type Psoriasis Patients - WHO ICTRP	NCT01828086	A6 (Studientyp)
906	A Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients with	JPRN-JapicCTI-184065	A3 (Studienkomparator)

	Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis OASIS-2(I6T-MC-AMAJ) - WHO ICTRP		
907	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF SECUKINUMAB TO DEMONSTRATE THE EFFICACY AT 24 WEEKS AND TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY AND LONG TERM EFFICACY UP TO 2 YEAR IN PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS - WHO ICTRP	PER-095-11	A1 (Studienpopulation)
908	A Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab, Assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Response and Maintenance of Response in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis on Either a Fixed Dose Regimen or on a Retreatment at Start of Relapse Regimen - SCULPTURE - WHO ICTRP	CTRI/2011/12/002201	A3 (Studienkomparator)
909	A Prospective, observational study to evaluate the effectiveness and safety of secukinumab in Indian patients with moderate to severe plaque psoriasis requiring systemic therapy (PSO-REAL Study) - PSO-REAL study - WHO ICTRP	CTRI/2016/12/007566	A6 (Studientyp)
910	Prevention of Metacarpophalangeal Joints Structure Damage in Patients With Psoriatic Arthritis Using Secukinumab - WHO ICTRP	NCT03623867	A1 (Studienpopulation)
911	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	2017-003286-10	A2 (Intervention)
912	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT03090100	A3 (Studienkomparator)
913	A Randomized, Open-label, Multicenter Trial to Assess the Efficacy of Subcutaneous Secukinumab after 12 Weeks of Treatment, and to Assess the Long-term Safety, Tolerability, Efficacy in Subjects From 6 to - WHO ICTRP	NCT03668613	A1 (Studienpopulation)
914	A Randomized, Double-blind, Active Control, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy at Week 52 of Secukinumab Monotherapy Compared With Adalimumab Monotherapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT02745080	A1 (Studienpopulation)
915	A Phase 2b Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multi-center 12-week Study With an Additional 40-week Follow-up Assessment of Efficacy, Safety and Tolerability of M1095 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT03384745	A6 (Studientyp)

916	A 52-week, Randomized, Double-blind Study of Secukinumab (300 mg) Compared to Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02826603	A3 (Studienkomparator)
917	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo Controlled, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab to Demonstrate Efficacy After Twelve Weeks of Treatment, Compared to Placebo and Etanercept, and to Assess the Safety, Tolerability and Long-term Efficacy up to One Year in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - FIXTURE - WHO ICTRP	CTRI/2011/09/002026	A5 (Studiendauer)
918	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Multi-center Study of Subcutaneous Secukinumab (150 mg and 300 mg) in Prefilled Syringe to Demonstrate Efficacy (Including Inhibition of Structural Damage), Safety, and Tolerability up to 2 Years in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (FUTURE 5) - FUTURE 5 - WHO ICTRP	CTRI/2016/04/006852	A6 (Studientyp)
919	A 52-week, Multicenter Study to Assess the Time Course of Response to Secukinumab on Joint Inflammation Using Power Doppler Ultrasonography in Patients With Active Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT02662985	A1 (Studienpopulation)
920	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Explore Changes in Subcutaneous Adipose Tissue and Modulation of Skin Inflammation After 12 Weeks of Treatment With Secukinumab, Compared to Placebo, and up to 52 Weeks of Treatment With Secukinumab in Adult Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT03055494	A6 (Studientyp)
921	A Three-part Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Secukinumab Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis Subtypes of Psoriatic and Entesitis-related Arthritis - WHO ICTRP	NCT03031782	A1 (Studienpopulation)
922	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab in Autoinjectors to Demonstrate Efficacy After Twelve Weeks of Treatment, and to Assess the Safety, Tolerability, Usability and Long-term Efficacy in Subjects With Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT01636687	A6 (Studientyp)
923	A 52-week (Plus Extension Until Commercialization), Single-arm Study to Evaluate Psoriasis Severity and Its Psychosocial Impact Using the Simplified Psoriasis Index (SPI) at 16 Weeks, as Well as Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab Administered Subcutaneously in Participants Suffering From Moderate to Severe Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02595970	A6 (Studientyp)
924	A Dose Ranging Study of AIN457 in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-101076	A6 (Studientyp)

925	Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis for up to 1 Year (ERASURE) - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-111529	A1 (Studienpopulation)
926	Efficacy and Safety of Intravenous and Subcutaneous Secukinumab in Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis (STATURE) - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121775	A3 (Studienkomparator)
927	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes to Demonstrate the Efficacy at 24 Weeks and to Assess the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability up to 5 Years in Patients With Active Psoriatic Arthritis - WHO ICTRP	NCT01752634	A1 (Studienpopulation)
928	A multi-center, open label study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes as mono- or co-therapy to assess the efficacy, safety and tolerability up to 52 weeks in Japanese subjects with generalized pustular psoriasis - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-132305	A1 (Studienpopulation)
929	A Multi-center, Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety for 16 Weeks in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A - WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-153051	A5 (Studiendauer)
930	A 52-week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Subcutaneous Secukinumab to Demonstrate Efficacy as Assessed by Palmoplantar Pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (ppPASI) at 16 Weeks of Treatment, Compared to Placebo, and to Assess Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy in Subjects With Moderate to Severe Chronic Palmoplantar Pustular Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02008890	A3 (Studienkomparator)
931	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Secukinumab 300 mg and 150 mg in Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis After 16 Weeks of Treatment Compared to Placebo and to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy up to 52 Weeks - WHO ICTRP	NCT02798211	A1 (Studienpopulation)
932	A 24-week, multicenter, prospective, open-label study to evaluate the efficacy in terms of non-inferiority with respect to PASI 90 response rate and the safety profile of secukinumab 300 mg in Cw6-negative and Cw6-positive patients with moderate to severe chronic plaque-type - WHO ICTRP	2014-002865-31	A6 (Studientyp)
933	A Multicenter, Double-blind, Randomized Withdrawal Extension Study of Subcutaneous Secukinumab in Prefilled Syringes to Demonstrate Long-term Efficacy, Safety, and Tolerability up to 4 Years in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis Completing Preceding Psoriasis Phase III Studies With Secukinumab - WHO ICTRP	NCT01544595	A6 (Studientyp)

934	Characterization of the Response to Secukinumab in Plaque Psoriasis Using Novel Immunologic and Genetic Profiling - WHO ICTRP	NCT02592018	A6 (Studientyp)
935	Secukinumab Therapy for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Response Monitoring Using Optical Coherence Tomography (OCT). - WHO ICTRP	NCT03307447	A6 (Studientyp)
936	A randomized, double-blind, multicenter study assessing short (16 weeks) and long-term efficacy (up to 1 year), safety, and - WHO ICTRP	2015-004620-60	A6 (Studientyp)
937	A Randomized, Double-blind, Multicenter Study Assessing Short (16 Weeks) and Long-term Efficacy (up to 1 Year), Safety, and Tolerability of Sub-cutaneous Secukinumab in Subjects of Body Weight 90 kg or Higher With Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis - WHO ICTRP	NCT03504852	A3 (Studienkomparator)
938	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	2017-003286-10	A2 (Intervention)
939	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 - WHO ICTRP	2017-004932-12	A3 (Studienkomparator)
940	A randomized, open-label, multicenter trial to assess the - WHO ICTRP	2017-004515-39	A6 (Studientyp)
941	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	2017-003286-10	A2 (Intervention)
942	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab, to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment and to assess safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate - WHO ICTRP	TCTR20161028001	A5 (Studiendauer)
943	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF SUBCUTANEOUS SECUKINUMAB TO DEMONSTRATE EFFICACY AFTER TWELVE WEEKS OF TREATMENT, AND TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY AND LONG-TERM EFFICACY UP TO ONE YEAR IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE PLAQUE-TYPE CHRONIC PSORIASIS - WHO ICTRP	PER-053-11	A5 (Studiendauer)
944	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF SUBCUTANEOUS SECUKINUMAB TO DEMONSTRATE EFFICACY AFTER TWELVE WEEKS	PER-054-11	A5 (Studiendauer)

	OF TREATMENT, COMPARED PLACEBO AND ETANERCEPT AND TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY AND LONG-TERM EFFICACY UP TO ONE YEAR IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE-TYPE PSORIASIS - WHO ICTRP		
945	An Open-label, Single Sequence Crossover, Study Investigating the Influence of Secukinumab Treatment on the Pharmacokinetics of Midazolam as a CYP3A4 Substrate in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - WHO ICTRP	NCT02607774	A6 (Studientyp)
946	Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - WHO ICTRP	NCT03358693	A6 (Studientyp)
PharmNet			
947	Protocol IIF-MC-RHBSA 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2015-000892-28	A3 (Studienkomparator)
948	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared With Humira® in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2014-003420-46	A6 (Studientyp)
949	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2014-005258-20	Relevante Studie (PRIME)
950	Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after systemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - PharmNet.Bund	2014-003022-40	A6 (Studientyp)
951	A Phase 3, Multicenter, randomized, double-blind study evaluating the efficacy and safety of ABP 501 compared with Adalimumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2013-000537-12	A2 (Intervention)
952	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-020003-73	A2 (Intervention)
953	A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH	2010-020002-15	A2 (Intervention)

	MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund		
954	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-019988-10	A2 (Intervention)
955	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - PharmNet.Bund	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
956	Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment - PharmNet.Bund	2008-006227-31	A6 (Studientyp)
957	A Randomized, Double-Blind Trial Assessing the Efficacy and Safety of Etanercept 50 mg Twice Weekly and Etanercept 50 mg Once Weekly for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - PharmNet.Bund	2007-001724-12	A3 (Studienkomparator)
958	A 3 Month, Randomised, Open Label, Parallel Group, Descriptive Study to Explore and Compare Perceptions and Satisfaction for Two Different Delivery Mechanisms for Etanercept (Etanercept Autoinjector and the Etanercept Prefilled Syringe) in Patients with Psoriasis. - PharmNet.Bund	2006-006309-96	A5 (Studiendauer)
959	A multicenter double blind, placebo-controlled randomized pilot study evaluating efficacy and safety of ETN in patients with moderate to severe plaque psoriasis after cessation of ciclosporin therapy - PharmNet.Bund	2006-004454-25	A3 (Studienkomparator)
960	A PHASE III, RANDOMIZED, MULTICENTRE, DOUBLE-BLIND, PLACEBO AND CYCLOSPORINE CONTROLLED STUDY OF ISA247 IN PLAQUE PSORIASIS PATIENTS (ISA05-25) - PharmNet.Bund	2006-001352-13	A6 (Studientyp)
961	A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2005-005936-29	A3 (Studienkomparator)
962	A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Uveitis Involving the Intermediate and/or Posterior Segments of the Eye - PharmNet.Bund	2010-022128-63	A3 (Studienkomparator)
963	A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-020004-30	A2 (Intervention)

964	Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study)- as an interventional observation study (phase IV) within approved label and indication and with minimal invasive taking of skin biopsies- as an investigator originated proposal (IOP) / investigator initiated study/trial (IIS/T)according to AMG and GCP regulations - PharmNet.Bund	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
965	Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatmentin Patients with Moderate to Severe Psoriasis - PharmNet.Bund	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
966	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - PharmNet.Bund	2007-004227-37	A2 (Intervention)
967	Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP) - PharmNet.Bund	2007-003922-70	A6 (Studientyp)
968	A Multi-center, Randomized, Vehicle-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Adalimumab in Combination with Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects with Moderate to Severe Psoriasis and Insufficient Response to Classic Systemic Treatment (BELIEVE) - PharmNet.Bund	2007-003073-97	A3 (Studienkomparator)
969	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEAREST(TM)) - PharmNet.Bund	2007-001377-28	A6 (Studientyp)
970	Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2006-004547-35	A6 (Studientyp)
971	A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing CNTO 1275 and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2006-003444-30	A3 (Studienkomparator)
972	Study to determine the non inferiority of GROUP I ("high need") compared to GROUP II ("low need") concerning the efficacy of infliximab with respect to safety and tolerability in patients suffering from chronic plaque psoriasis (psoriasis vulgaris). - PharmNet.Bund	2005-001243-28	A6 (Studientyp)
973	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic	2004-001236-23	A2 (Intervention)

	therapies including cyclosporin, methotrexate and PUVA. - PharmNet.Bund		
974	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 - PharmNet.Bund	2016-003718-28	A4 (Endpunkte)
975	Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment - PharmNet.Bund	2016-002135-15	Relevante Studie (POLARIS)
976	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2014-005258-20	Relevante Studie (PRIME)
977	A randomised, double blind, double dummy, active comparator and placebo controlled confirmative non-inferiority trial of FP187 compared to Fumaderm in moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2012-005685-35	A6 (Studientyp)
978	A 2:1 randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Fumaderm® in young patients aged 10 to 17 years with moderate to severe psoriasis vulgaris (KIFUderm study). - PharmNet.Bund	2012-000035-82	A1 (Studienpopulation)
979	A multi-center, randomized, double-blind, three-arm, 16 week, adaptive phase III clinical study to investigate the efficacy and safety of LAS41008 vs LASW1835 and vs Placebo in patients with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2012-000055-13	A5 (Studiendauer)
980	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - PharmNet.Bund	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
981	Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment - PharmNet.Bund	2008-006227-31	A6 (Studientyp)
982	Monozentrische, offene Therapiestudie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Fumaderm® in Kombination mit einer UVB-Therapie (311 nm) im intraindividuellen Halbseitenvergleich - PharmNet.Bund	2006-000501-37	A3 (Studienkomparator)
983	A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2005-005936-29	A3 (Studienkomparator)

984	Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study)- as an interventional observation study (phase IV) within approved label and indication and with minimal invasive taking of skin biopsies- as an investigator originated proposal (IOP) / investigator initiated study/trial (IIS/T)according to AMG and GCP regulations - PharmNet.Bund	2010-023901-36	A6 (Studientyp)
985	Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatmentin Patients with Moderate to Severe Psoriasis - PharmNet.Bund	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
986	EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF TOFACITINIB FORTREATMENT OF POLYARTICULAR COURSE JUVENILE IDIOPATHICARTHRITIS (JIA) IN CHILDREN AND ADOLESCENT SUBJECTS - PharmNet.Bund	2015-001438-46	A1 (Studienpopulation)
987	Abatacept Bone Effects in Psoriatic Arthritis with Bone Biomarker - ABEPSA_BB - PharmNet.Bund	2017-002793-39	A2 (Intervention)
988	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) - SELECT - PsA 1 - PharmNet.Bund	2016-004130-24	A2 (Intervention)
989	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNFalpha Agent(s) - PharmNet.Bund	2016-001163-37	A1 (Studienpopulation)
990	A Phase 4 open-label randomized controlled study COMparing the effectiveness of adalimumab iNTRoDuction and methotrexate dose escaLation in subjects with Psoriatic Arthritis (CONTROL) - PharmNet.Bund	2016-000191-21	A2 (Intervention)
991	A MULTICENTER, PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS - PharmNet.Bund	2016-001103-23	A6 (Studientyp)
992	A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment - PharmNet.Bund	2015-002649-69	Relevante Studie (RHBZ)
993	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multi-center study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and	2015-000050-38	A6 (Studientyp)

	tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5) - PharmNet.Bund		
994	Protocol IIF-MC-RHBSA 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2015-000892-28	A3 (Studienkomparator)
995	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Arm, Parallel-Group, Equivalence Study Evaluating Efficacy and Safety Similarity of Mylan Adalimumab (MYL-1401A) Compared With Humira® in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2014-003420-46	A6 (Studientyp)
996	A Phase 2 Study to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-122 in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate - PharmNet.Bund	2014-003558-15	A1 (Studienpopulation)
997	A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis - PharmNet.Bund	2014-003697-17	A1 (Studienpopulation)
998	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2014-005258-20	Relevante Studie (PRIME)
999	Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after systemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - PharmNet.Bund	2014-003022-40	A6 (Studientyp)
1000	A LONG-TERM, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF TOFACITINIB(CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS - PharmNet.Bund	2011-002169-39	A1 (Studienpopulation)
1001	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONSE TO AT LEAST ONE TNF INHIBITOR.Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010),(P/162/2011) and (P/0064/2012). - PharmNet.Bund	2013-001368-46	A1 (Studienpopulation)
1002	A Phase 3, Multicenter, randomized, double-blind study evaluating the efficacy and safety of ABP 501 compared with Adalimumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2013-000537-12	A2 (Intervention)
1003	A Phase 3 Randomized Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept Subcutaneous Injection in Adults with Active Psoriatic Arthritis Revised	2012-002798-80	A6 (Studientyp)

	Protocol 03; incorporates protocol amendment 09 Protocol amendment 04, country-specific dated 27-Aug-2013 - PharmNet.Bund		
1004	A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with Active Psoriatic Arthritis. - PharmNet.Bund	2012-004439-22	A6 (Studientyp)
1005	An international prospective, double-blind, placebo-controlled phase III RCT in which patients with moderate to severe psoriasis vulgaris are treated with s.c. methotrexate using an optimized treatment schedule - PharmNet.Bund	2012-002716-10	A3 (Studienkomparator)
1006	An Open-Label, Randomized Efficacy and Safety Study of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - PharmNet.Bund	2005-000085-39	A3 (Studienkomparator)
1007	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-020003-73	A2 (Intervention)
1008	A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-020002-15	A2 (Intervention)
1009	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-019988-10	A2 (Intervention)
1010	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. - PharmNet.Bund	2010-018517-29	A6 (Studientyp)
1011	Randomized Open-label Study Comparing 2 Different Strategies For Management of Subjects With Plaque Psoriasis Who Have Responded to Etanercept Treatment - PharmNet.Bund	2008-004439-39	A6 (Studientyp)
1012	Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment - PharmNet.Bund	2008-006227-31	A6 (Studientyp)
1013	A Randomized, Double-Blind Trial Assessing the Efficacy and Safety of Etanercept 50 mg Twice Weekly and Etanercept 50 mg Once Weekly for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - PharmNet.Bund	2007-001724-12	A3 (Studienkomparator)

1014	A 3 Month, Randomised, Open Label, Parallel Group, Descriptive Study to Explore and Compare Perceptions and Satisfaction for Two Different Delivery Mechanisms for Etanercept (Etanercept Autoinjector and the Etanercept Prefilled Syringe) in Patients with Psoriasis. - PharmNet.Bund	2006-006309-96	A5 (Studiendauer)
1015	Untersuchung des Phänotyps und der Funktion proinflammatorischer dendritischer Zellen während einer Therapie der Psoriasis vulgaris mit einem TNFalpha Antagonisten Investigation of phenotype and function of proinflammatory dendritic cells during therapy of psoriasis with TNF alpha antagonists - PharmNet.Bund	2007-007170-30	A3 (Studienkomparator)
1016	a multicentre, open, uncontrolled phase IIIb study to evaluate the efficacy and safety of Etanercept 0,8 mg/kg body weight (bw) given once weekly to patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis (JIA) for 12 weeks - PharmNet.Bund	2007-000255-34	A2 (Intervention)
1017	A Multicenter, Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Etanercept 50 mg Once Weekly in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2005-005936-29	A3 (Studienkomparator)
1018	A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Uveitis Involving the Intermediate and/or Posterior Segments of the Eye - PharmNet.Bund	2010-022128-63	A3 (Studienkomparator)
1019	A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS - PharmNet.Bund	2010-020004-30	A2 (Intervention)
1020	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion - PharmNet.Bund	2010-019941-24	A2 (Intervention)
1021	A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis - PharmNet.Bund	2010-018386-32	A2 (Intervention)
1022	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - PharmNet.Bund	2010-018385-23	A2 (Intervention)
1023	Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study)- as an interventional observation study (phase IV) within approved label and indication and with	2010-023901-36	A6 (Studientyp)

	minimal invasive taking of skin biopsies- as an investigator originated proposal (IOP) / investigator initiated study/trial (IIS/T) according to AMG and GCP regulations - PharmNet.Bund		
1024	Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis - PharmNet.Bund	2010-018279-99	A6 (Studientyp)
1025	A Multicentre, Randomised, Double-Dummy, Double-Blind Study Evaluating Two Doses of Adalimumab versus Methotrexate (MTX) in Paediatric Subjects with Chronic Plaque Psoriasis (Ps) - PharmNet.Bund	2009-013072-52	A3 (Studienkomparator)
1026	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNFalpha Agent(s) - PharmNet.Bund	2009-012265-60	A2 (Intervention)
1027	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL 12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. - PharmNet.Bund	2009-012264-14	A3 (Studienkomparator)
1028	AN EXPLORATORY TRIAL TO ASSESS NATURALISTIC SAFETY AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS TRANSITIONED TO USTEKINUMAB FROM PREVIOUS METHOTREXATE THERAPY (TRANSIT) - PharmNet.Bund	2008-008171-34	A6 (Studientyp)
1029	A Study of Dose Optimization of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. - PharmNet.Bund	2008-000454-12	A6 (Studientyp)
1030	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Comparing the Safety and Efficacy of ABT-874 to Methotrexate in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. - PharmNet.Bund	2007-004687-47	A3 (Studienkomparator)
1031	A Phase IIB, Multi-Dose, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept Versus Placebo in the Treatment of Psoriatic Arthritis. Revised Protocol 01 incorporating Protocol Amendment 03 (v2.0, dated 16-Oct-2008). And Pharmacogenetics Blood sample Amendment - Site Specific - PharmNet.Bund	2007-004241-15	A2 (Intervention)
1032	A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - PharmNet.Bund	2007-004227-37	A2 (Intervention)

1033	Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP) - PharmNet.Bund	2007-003922-70	A6 (Studientyp)
1034	A Multi-center, Randomized, Vehicle-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Adalimumab in Combination with Topical Treatment (Calcipotriol/Betamethasone) in Subjects with Moderate to Severe Psoriasis and Insufficient Response to Classic Systemic Treatment (BELIEVE) - PharmNet.Bund	2007-003073-97	A3 (Studienkomparator)
1035	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEAREST(TM)) - PharmNet.Bund	2007-001377-28	A6 (Studientyp)
1036	Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2006-004547-35	A6 (Studientyp)
1037	A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing CNTO 1275 and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2006-003444-30	A3 (Studienkomparator)
1038	Study to determine the non inferiority of GROUP I ("high need") compared to GROUP II ("low need") concerning the efficacy of infliximab with respect to safety and tolerability in patients suffering from chronic plaque psoriasis (psoriasis vulgaris). - PharmNet.Bund	2005-001243-28	A6 (Studientyp)
1039	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund	2004-004602-25	A3 (Studienkomparator)
1040	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNFalpha Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis - PharmNet.Bund	2004-003298-10	A2 (Intervention)
1041	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including cyclosporin, methotrexate and PUVA. - PharmNet.Bund	2004-001236-23	A2 (Intervention)
1042	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of	2017-003286-10	A2 (Intervention)

	Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - PharmNet.Bund		
1043	A randomized, double-blind, multicenter study assessing short (16 weeks) and long-term efficacy (up to 1 year), safety, and tolerability of sub-cutaneous secukinumab in subjects of body weight 90 kg or higher with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - PharmNet.Bund	2015-004620-60	A6 (Studientyp)
1044	A randomized, multicenter 28 week study to compare the efficacy and safety of combining Cosentyx (Secukinumab) (4-weekly, 300 mg s.c.) with a lifestyle intervention to Cosentyx therapy alone in adult patients with moderate to severe plaque-type psoriasis and concomitant metabolic syndrome, followed by a 28 week extension period - PharmNet.Bund	2016-001671-79	A6 (Studientyp)
1045	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - PharmNet.Bund	2016-002995-29	A3 (Studienkomparator)
1046	A randomized, double-blind, active control, multicenter study to evaluate the efficacy at week 52 of subcutaneously administered secukinumab monotherapy compared with subcutaneously administered adalimumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis - PharmNet.Bund	2015-004477-32	A3 (Studienkomparator)
1047	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-weeks study to demonstrate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous secukinumab injections with 2 mL pre-filled syringes (300 mg) in adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis - ALLURE - PharmNet.Bund	2015-005170-38	A3 (Studienkomparator)
1048	Exploratory Evaluation of Biomarkers associated with Treatment Response to Cosentyx (Secukinumab) in Psoriasis Patients - PharmNet.Bund	2015-002588-40	A6 (Studientyp)
1049	An open-label, prospective, non-randomized, multicenter study to evaluate clear skin effect on health related quality of life outcomes at 16 and 52 weeks in patients with moderate to severe plaque psoriasis treated with secukinumab 300 mg s.c. with or without previous exposure to systemic therapy. - PharmNet.Bund	2015-003701-42	A6 (Studientyp)
1050	A randomized, double-blind, placebo- and active controlled multicenter trial to demonstrate efficacy of subcutaneous secukinumab compared to placebo and etanercept (in a single blinded arm) after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, and long-term efficacy in subjects from 6 to less than 18 years of age with severe chronic plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2014-005663-32	A5 (Studiendauer)
1051	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled multi-center study of subcutaneous secukinumab (150 mg and 300 mg) in prefilled syringe to demonstrate efficacy (including inhibition of structural damage), safety, and	2015-000050-38	A6 (Studientyp)

	tolerability up to 2 years in subjects with active psoriatic arthritis (FUTURE 5) - PharmNet.Bund		
1052	Long term clear skin maintenance treatment optimization in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A randomized, multicenter, open-label with blinded-assessment, comparative, 52 week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of secukinumab 300 mg s.c. - PharmNet.Bund	2014-005339-15	A3 (Studienkomparator)
1053	Evaluation of inflammatory and structural joint damage in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with secukinumab: A phase 2, single arm, single centre mode of action study (Psoriasis-Arthritis & Bone Program) - PharmNet.Bund	2014-004798-17	A1 (Studienpopulation)
1054	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab (150 mg) in pre-filled syringe, with or without loading regimen, to demonstrate efficacy, safety and tolerability up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis (FUTURE 4) - PharmNet.Bund	2014-003849-10	A6 (Studientyp)
1055	A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis - PharmNet.Bund	2014-005258-20	Relevante Studie (PRIME)
1056	A randomized, double-blind, multicenter study to assess the efficacy and safety of 16 weeks secukinumab dosage interval shortening (2-weekly 300 mg s.c.) in comparison to continued standard treatment (4-weekly 300 mg s.c.) in patients with moderate-severe plaque type psoriasis who achieved less than clear or almost clear skin (PASI response ≥ 75 to PASI < 90) after 16 weeks under the standard dose of secukinumab - PharmNet.Bund	2014-001974-32	A5 (Studiendauer)
1057	Exploratory study on the kinetics of psoriasis symptoms, pruritus intensity and lesional biomarkers in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis treated with subcutaneous secukinumab (300 mg) during a 16 week open-label run-in phase followed by a 16 week randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal phase - PharmNet.Bund	2014-002212-16	A6 (Studientyp)
1058	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR) - PharmNet.Bund	2013-003434-32	A3 (Studienkomparator)
1059	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by palmoplantar pustulosis Psoriasis Area and Severity Index (ppPASI) at 16 weeks of treatment, compared to placebo, and to assess long-term	2013-003086-34	A6 (Studientyp)

	safety, tolerability, and efficacy in subjects with moderate to severe chronic palmoplantar pustular psoriasis - amended with an optional extension treatment period of up to a total of 148 weeks - PharmNet.Bund		
1060	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, exploratory evaluation of surrogate markers of cardiovascular risk in patients with active chronic plaque-type psoriasis treated for 52 weeks with subcutaneous (s.c.) secukinumab (300 mg and 150 mg) - PharmNet.Bund	2013-002266-40	A6 (Studientyp)
1061	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, study to demonstrate the efficacy at 16 weeks of secukinumab 150 and 300 mg s.c. and to assess safety, tolerability and long-term efficacy up to 132 weeks in subjects with moderate to severe nail psoriasis - PharmNet.Bund	2012-005413-40	A6 (Studientyp)
1062	A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term efficacy, safety and tolerability up to 5 years in patients with Active Psoriatic Arthritis. - PharmNet.Bund	2012-004439-22	A6 (Studientyp)
1063	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in autoinjectors to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis - PharmNet.Bund	2012-002609-22	A5 (Studiendauer)
1064	A multicenter, double-blind and open label, 4 year extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes, assessing long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis treated with either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - PharmNet.Bund	2012-000985-39	A6 (Studientyp)
1065	A multicenter, double-blind, randomized withdrawal extension study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate long-term efficacy, safety and tolerability up to 4 years in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis completing preceding psoriasis phase III studies with secukinumab - PharmNet.Bund	2012-000533-39	A6 (Studientyp)
1066	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab in prefilled syringes to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability, usability and long-term efficacy in subjects with chronic plaque-type psoriasis - PharmNet.Bund	2011-006057-28	A6 (Studientyp)
1067	A randomized, double-blind, double dummy, multicenter study to assess the safety, tolerability and long-term efficacy of intravenous (10 mg/kg) and subcutaneous (300 mg) secukinumab in subjects with moderate to severe chronic	2011-002510-36	A3 (Studienkomparator)

	plaque-type psoriasis who are partial responders to secukinumab - PharmNet.Bund		
1068	A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - PharmNet.Bund	2009-017234-51	A3 (Studienkomparator)
1069	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of secukinumab to demonstrate the efficacy at 24 weeks and to assess the long term safety, tolerability and efficacy up to 2 years in patients with active psoriatic arthritis - PharmNet.Bund	2011-000276-34	A3 (Studienkomparator)
1070	A randomized, double-blind, multicenter study of subcutaneous secukinumab, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response and maintenance of response in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis on either a fixed dose regimen or on a retreatment at start of relapse regimen - PharmNet.Bund	2011-000767-27	A3 (Studienkomparator)
1071	A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - PharmNet.Bund	2010-022228-66	A5 (Studiendauer)
1072	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. - PharmNet.Bund	2008-007525-39	A6 (Studientyp)
1073	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, proof-of-concept study to assess the efficacy of AIN457 in patients with psoriatic arthritis - PharmNet.Bund	2008-002628-27	A6 (Studientyp)

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 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 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-92: Studiendesign und -methodik für die Studie P010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäre Wirksamkeitsziele:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Nachweis der Wirksamkeit von Tildrakizumab gegenüber Placebo bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 75 Antwort (eine 75%-ige Reduktion des PASI vom Ausgangswert) und einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 12 erreichen. <p>Hypothese: Tildrakizumab ist gegenüber Placebo überlegen bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 75 Antwort und einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 12 erreichen.</p> <p><u>Primäre Sicherheits-/Verträglichkeitsziele:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit von Tildrakizumab gegenüber Placebo bei Patienten mit mittlerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis nach Woche 12. <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsziele:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Nachweis der Wirksamkeit von Tildrakizumab gegenüber Placebo, bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 90 Antwort nach Woche 12 erreichen. <p>Hypothese: Tildrakizumab ist gegenüber Placebo überlegen bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 90 Antwort nach Woche 12 erreichen.</p> <ol style="list-style-type: none"> Nachweis der Wirksamkeit von Tildrakizumab gegenüber Placebo, bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 100 Antwort nach Woche 12 erreichen.

		<p>Hypothese: Tildrakizumab ist gegenüber Placebo überlegen bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 100 Antwort nach Woche 12 erreichen.</p> <p><u>Weitere sekundäre Wirksamkeitsziele:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nachweis der Veränderung der Lebensqualität durch die Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischer Plaque-Psoriasis mit Tildrakizumab, gemessen durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ die Veränderung des DLQI gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 12. ○ den Anteil Patienten, die einen DLQI von 0 oder 1 erreichen. 2. Darstellung des Verlaufs der Therapieantwort, gemessen durch die Zeit bis zum Erreichen einer PASI 75 Antwort. 3. Nachweis der Wirksamkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis, gemessen durch (nur für Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis, die in japanischen Studienzentren eingeschrieben waren): <ul style="list-style-type: none"> ○ die Veränderung des Health Assessment Questionnaire (HAQ) gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 12. ○ die Veränderung des Patient Global Assessment of Pain (PGAP) (Visual Analogue Scale [VAS] for pain) gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 12. ○ den Anteil Patienten, die einen ACR 20 / 50 /70 (American College of Rheumatology) zu Woche 12 erreichen. 4. Nachweis der Wirksamkeit von Tildrakizumab gegenüber Placebo bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 75 Antwort (eine 75%-ige Reduktion des PASI vom Ausgangswert) und einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) erreichen in Patienten, mit oder ohne vorherige Biologika-Therapie zu Woche 12. 5. Nachweis der Wirksamkeit, gemessen durch PASI 75 / 90 und 100 Antwortenraten und den Anteil an Patienten, die einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um
--	--	---

		<p>mindestens zwei Punkte) zu Woche 28 erreichen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Nachweis der Aufrechterhaltung der Therapieantwort in Patienten, die zu Woche 28 einen PASI 75 erreichen und die die Tildrakizumab-Behandlung fortführen, gemessen am Anteil der PASI 75 / 90 und 100 Antwortraten und dem Anteil Patienten, die einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) zu Woche 40, 52 und 64 erreichen. 7. Nachweis der Veränderung der Lebensqualität durch die Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis mit Tildrakizumab, gemessen durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ die Veränderung des DLQI gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 28, 40, 52 und 64. ○ den Anteil Patienten, die einen DLQI von 0 oder 1 erreichen zu 28, 40, 52 und 64. 8. Nachweis der Dauerhaftigkeit der Therapieantwort (Remission) in Patienten, die eine PASI 75 zu Woche 28 erreichen und die die Tildrakizumab-Behandlung planmäßig beenden, gemessen durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ den Anteil an Patienten, die einen Rückfall erleiden (Reduktion der maximalen PASI Antwort um 50%) über die Zeit. ○ den Anteil an Patienten, mit einer PASI 75 Antwort über die Zeit. ○ den Anteil Patienten, die einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) über die Zeit erreichen. 9. Messung des Anteils an Patienten, bei denen es zu einem Rückfall der Erkrankung nach planmäßiger Absetzung der Tildrakizumab-Behandlung kommt (Verschlechterung der Psoriasis gegenüber dem Baseline-Wert [PASI >125%] oder Auftreten neuer pustulärer, erythrodermer oder weiterer inflammatorischer Psoriasis-Arten innerhalb von zwei Monaten nach Beendigung der Therapie). 10. Nachweis der Wirksamkeit von Tildrakizumab bei der Behandlungs-Reinitiation in Patienten, mit einem Rückfall der Erkrankung Reduktion der maximalen PASI-Antwort um 50%), gemessen durch die PASI 75 /90 /100 Antwortraten und dem Anteil Patienten, die einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um
--	--	---

		<p>mindestens zwei Punkte) nach 12 Wochen erneuter Behandlung erreichen.</p> <p>11. Nachweis der Wirksamkeit der erhöhten Tildrakizumab-Dosierung (von 100 mg auf 200 mg) in Patienten, mit partieller Antwort auf die Tildrakizumab 100 mg Behandlung (\geq PASI 50 aber $<$ PASI 75 zu Woche 28), gemessen am Anteil der Patienten mit einer PASI 75 Antwort und die einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) zu Woche 52 und 64 erreichen.</p> <p>12. Nachweis der Wirksamkeit in Patienten mit Psoriasis-Arthritis, gemessen durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ die Veränderung des Health Assessment Questionnaire (HAQ) gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 16, 28, 40, 52 und 64. ○ die Veränderung des Patient Global Assessment of Pain (PGAP) (Visual Analogue Scale [VAS] for pain) gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 16, 28, 40, 52 und 64. ○ den Anteil Patienten, die einen ACR 20 / 50 /70 (American College of Rheumatology) zu Woche 16, 28, 40, 52 und 64 erreichen. <p>13. Nachweis der Langzeit Sicherheit und Verträglichkeit von Tildrakizumab bis Woche 64.</p> <p>14. Messung der Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) und deren Korrelation mit der Pharmakokinetik (PK), klinischen Effizienz und Sicherheit/Verträglichkeit von Tildrakizumab.</p> <p>15. Nachweis der Exposition von Tildrakizumab mittels Populations-PK-Model.</p> <p>16. Identifizierung von Kovariablen, die Einfluss auf die PK von Tildrakizumab haben.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tildrakizumab.</p> <p>Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Tildrakizumab 200 mg b) Tildrakizumab 100 mg c) Placebo <p>Allokation: randomisiert</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 2:2:1</p>

		<p><u>Studienphasen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Basisstudie: <ol style="list-style-type: none"> 1)Woche 0-12 (Arme a,b,c) 2)Woche 12-28 (Arme a,b) 3)Woche 28-64 (Arme a,b) • Langzeit-Sicherheitsstudie: <ol style="list-style-type: none"> 4 Jahre (optional) • Follow-up Periode: <ol style="list-style-type: none"> 20 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (12.09.2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit PASI-Antwort < 50% (nicht-Responder) aus Arm C beendeten die Studie nach Woche 28; vorher sollten nur nicht-Responder aus den Armen A und B die Studie nach Woche 28 beenden. • Änderung der Einschlusskriterien 9 (Basis-Studie) und 5 (Langzeit-Studie) zu einer Einzel-Barriere-Empfängnisverhütung; vorher war eine Doppel-Barriere-Empfängnisverhütung vorgeschrieben. • Zusatz von Einschlusskriterium 14 (Basis-Studie) für Patienten mit Psoriasis-Arthritis zu Studienbeginn, die in einem Zentrum in Japan eingeschrieben waren: Wenn Patienten mit NSAIDs behandelt werden, sollten sie in einer stabilen Dosierung für mindestens vier Wochen vor der ersten Studienmedikation sein und eine mögliche Erhöhung der Dosierung während der Studie sollte voraussichtlich nicht nötig sein. <p>Amendment 2 (14.01.2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung 35 wurde aus der Follow-up Periode gestrichen (da nicht länger nötig und gültig für alle Patienten die nach Umsetzung von Amendment 2 in die Follow-up Periode eintraten). • Die Follow-up Untersuchungen waren nicht optional für Patienten, die die Basis- oder Langzeit-Sicherheitsstudie frühzeitig abbrechen oder beendeten. Der Wortlaut wurde geändert, um zu erklären, dass Patienten, die die Basis- oder Langzeit-Sicherheitsstudie frühzeitig abbrechen oder beendeten, die Untersuchungen in der Follow-up Periode weiter durchführen sollten, basierend auf der letzten Untersuchung der Behandlungsperiode (Basis- oder Langzeitstudie) und nicht basierend auf der letzten eingenommenen Dosis. <p>Die folgenden fünf Änderungen betrafen nur Japan Amendment 2 (15.01.2013)</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen des Ausschlusskriteriums 7 (Basisstudie): Patienten, die positive für HB-sAG oder hepatitis B Oberflächenantikörper (HB-sAK) und HBV DNA oder HB-core-AK und HBV DNA sollten aus der Basisstudie ausgeschlossen werden. • Hinzufügen eines weiteren Kriteriums zum Abbruch der Studie: Patienten mit nicht-detektierbaren Werten von HBV DNA zum Screening-Zeitpunkt, die aber während der Studie positive auf HBV DNA getestet wurden müssen die Behandlung abbrechen und einen Spezialisten aufsuchen. • Entfernen der Aufgaben in Zusammenhang mit der Selbst-Applikation der Studienmedikation, die in Japan nicht erlaubt war. <p>Amendment 3 (14.05.2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen des Ausschlusskriteriums 8 (Basisstudie): Patienten mit abnormalen β-D-Glukan Werten und/oder Krebs von den Lungen-6 (KL-6) Testergebnissen bei der Screening-Untersuchung sind nicht geeignet an der Basisstudie teilzunehmen. <p>Amendment 4 (15.10.2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung zum Ausschlusskriterium 8 (Basisstudie): Bei fehlenden β-D-Glukan-Werten ist ein Brust-Röntgenbild oder Brust-CT erforderlich. Sollten diese abnormal sein sollte der Patient von der Studie ausgeschlossen werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fähigkeit den Zweck und die Risiken der Studie zu verstehen, Bereitschaft und Fähigkeit sich an das Protokoll zu halten, eine unterschriebene Einwilligungserklärung und für Patienten in den USA eine Autorisierung zum Gebrauch geschützter Gesundheitsinformationen. 2. Männliche und weibliche Personen jeglicher Ethnie ab 18 Jahren. 3. Diagnose einer vorwiegenden Plaque-Psoriasis seit 6 Monaten. 4. Patient ist geeignet für eine systemische Therapie oder Phototherapie. 5. Psoriasis BSA ≥ 10 zur Untersuchung 2. 6. PASI Wert ≥ 12 zur Untersuchung 2. 7. PGA Wert von mindestens moderat (≥ 3) zur Untersuchung 2.

		<p>8. Patienten erfüllen folgende Voraussetzungen hinsichtlich eines Tuberkulose-Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine unbehandelte latente oder aktive TB vor dem Screening. Eine prophylaktische Behandlung für latente TB muss mindestens vier Wochen vor der ersten Studienmedikation initiiert worden sein. • Keine Anzeichen oder Symptome bei der körperlichen Untersuchung, die auf eine aktive TB hindeuten. • Keinen kürzlichen Kontakt zu Personen mit aktiver TB oder, falls doch, Überweisung zum Facharzt für weitere Untersuchungen. Bei Bestätigung muss eine geeignete Behandlung der latenten TB mindestens vier Wochen vor der ersten Studienmedikation erfolgen. • Innerhalb von vier Wochen vor der ersten Studienmedikation entweder einen negativen TB-Diagnose Test (negativer Tuberkulin Hauttest) oder einen negativen QuantiFERON-TB Gold Test. • Bei positivem Hauttest oder QuantiFERON-TB Gold Test oder bei kürzlichem Kontakt zu einer Person mit aktiver TB oder bei Anzeichen, die auf eine TB hindeuten oder wenn auf Grund lokaler Richtlinien als Teil der Routineuntersuchung gefordert, muss der Patient einen negativen Brust-Radiographie- oder Brust-Computer-Tomographie-Scan innerhalb von vier Wochen vor der ersten Studienmedikation haben. Die Radiographie oder der Scan müssen von einem qualifizierten Radiologen gelesen und frei von Anzeichen auf eine aktuelle aktive oder latente TB sein. <p>9. Es ist unwahrscheinlich, dass der Patient schwanger wird, angezeigt durch mindestens eine Ja-Antwort auf die folgenden Fragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient ist männlich • Patient ist eine chirurgisch sterilisierte Frau • Patient ist eine postmenopausale Frau ≥ 45 Jahre mit mehr als einem Jahr seit der letzten Menstruation. Sollte eine Patientin jünger als 45 Jahre sein oder das Ende der Menstruation ist mehr als drei Monate und weniger als ein Jahr her, muss ein Nachweis für einen auf postmenopausalen Bereich (> 60 mIU/ml) angestiegenen FSH-Wert (Follikel-stimulierendes
--	--	---

		<p>Hormon) zum Scening dokumentiert sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient ist eine nicht-sterilisierte, prämenopausale Frau und willigt ein, abstinent von heterosexueller Aktivität zu sein oder benutzt eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode oder benutzt geeignete effektive Verhütungsmethoden gemäß lokaler Regularien oder Richtlinien. Medizinisch akzeptierte Methoden beinhalten, sind aber nicht darauf beschränkt, Kondome (für Männer und Frauen) mit oder ohne spermizider Agenzien, Diaphragma oder Portiokappe mit Spermizid, medizinisch verschriebenes Intrauterinpessar, inertes oder zinkhaltiges-Intrauterinpessar, Hormon-freisetzendes Intrauterinpessar, systemische hormonelle Verhütung und chirurgische Sterilisation. <p>10. Für Frauen im gebärfähigen Alter, ein negativer Serum-Schwangerschaftstest zum Screening-Zeitpunkt und ein negativer Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Studienmedikation.</p> <p>11. Folgende klinische Parameter müssen vor der ersten Studienmedikation vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alanin-Transaminase (ALT), Aspartat-Transaminase (AST) und alkalische Phosphatase $\leq 1,5$ x des ULN (upper limit normal) • Kreatinin $\leq 1,5$ mg/dL oder < 133 $\mu\text{mol/L}$ • Hämoglobin ≥ 10 g/dL • Absolute Neutrophilen-Zahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$ • Thrombozyten-Zahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ <p>12. Patienten müssen Ergebnisse aus körperlichen Untersuchungen innerhalb der normalen Grenzen oder klinisch akzeptablen Grenzen vor der ersten Studienmedikation nachweisen. Der untersuchende Arzt ist angehalten, bei anderweitigen Ergebnissen den medizinischen Monitor bezüglich eventueller Fragen zur Relevanz dieser Ergebnisse zu kontaktieren.</p> <p>13. Um an der Ganzkörper-Fotographie an den ausgewählten Studienzentren teilzunehmen, muss der Patient gewillt sein, eine schriftliche Einwilligungsbestätigung abzugeben, und fähig sich an das Dosierungs- und Untersuchungs-Schema zu halten. Die</p>
--	--	--

		<p>Photographien werden ausschließlich für die visuelle Auswertung verwendet und nicht in irgendwelchen Analysen inkludiert. Patienten, die nicht einwilligen, können trotzdem an der Studie teilnehmen; aber Photographien werden nicht aufgenommen.</p> <p>14. Für Patienten mit Psoriasis-Arthritis zu Studienbeginn und die in einem japanischen Studienzentrum eingeschrieben sind: Wenn Patienten mit NSAIDs behandelt werden, sollten sie in einer stabilen Dosierung für mindestens vier Wochen vor der ersten Studienmedikation sein und eine mögliche Erhöhung der Dosierung während der Studie sollte voraussichtlich nicht nötig sein.</p> <p>15. Um an der Pharmakogenetik-Untersuchung (PG) teilzunehmen, muss der Patient gewillt sein eine schriftliche Einwilligungsbestätigung abzugeben und fähig sich an das Dosierungs- und Untersuchungs-Schema zu halten. Patienten die nicht einwilligen können trotzdem an der Studie teilnehmen; aber PG-Proben werden nicht aufgenommen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient hat vorwiegend nicht Plaque-Form Psoriasis, speziell erythrodermische Psoriasis, vorwiegend pustulöse Psoriasis, Behandlungs-induzierte oder Behandlungs-verschlimmerte Psoriasis oder neue Psoriasis guttata. 2. Patient mit laufender oder früherer schwerer Psoriasis-Arthritis und der unter der laufenden Therapie gut kontrolliert ist. 3. Patient mit erwartetem Bedarf an topischer Therapie, Fototherapie oder systemischer Therapie für Psoriasis während der Studie. 4. Vorhandensein von Infektionen oder Historie wiederkehrender Infektion mit einhergehender systemischer Antibiotika-Therapie innerhalb von zwei Wochen vor dem Screening oder schwere Infektion mit einhergehendem Krankenhausaufenthalt oder Behandlung mit intravenösem Antibiotika innerhalb von acht Wochen vor dem Screening. 5. Frauen im gebärfähigen Alter die schwanger sind, vorhaben schwanger zu werden (innerhalb von 6 Monaten nach Studienende) oder stillen. 6. Positive HIV-Test Ergebnisse, Hepatitis B Oberflächen-Antigen oder Hepatitis C Virus Testresultat. 7. Vorherige oder aktuelle Krebserkrankung (ausser erfolgreich behandeltes Basalzell-Karzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut in situ, Plattenepithelkarzinom ohne Evidenz auf Wiederkehr innerhalb von fünf Jahren oder
--	--	---

		<p>Zervixkarzinom welches adäquat behandelt wurde).</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Patienten mit Lebend-Virus oder Bakterien-Impfung innerhalb von vier Wochen vor Baseline oder die eine solche Impfung während der Studie vorhaben zu bekommen. 9. Patienten, die zur Zeit in einer anderer klinischen Studie teilnehmen oder innerhalb von vier Wochen vor Screening teilgenommen haben. Patienten in Beobachtungsstudien oder nicht interventionellen Studienregistern können an der Studie teilnehmen. 10. Patient oder ein Familienmitglied ist Teil des Personals des Untersuchungszentrums oder Angestellter des Sponsors mit direkter Beteiligung in der Studie. 11. Jedwede signifikante Organ-Dysfunktion oder klinisch signifikante Abweichung von Laborwerten innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening, die ein nicht akzeptierbares Risiko für die Teilnahme in einer Studie mit immunmodulatorischer Therapie, beurteilt durch den Arzt, darstellt. 12. Krankenhausaufenthalt wegen einer akuten kardio-vaskulären Erkrankung oder Operation innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening. 13. Patienten mit anhaltendem erhöhten Blutdruck (systolisch ≥ 160 mmHG und / oder diastolisch ≥ 100 mmHG zum Screening) oder unkontrolliertem Diabetes. 14. Patienten, die aus Sicht des Arztes nicht fähig sind optimal an der Studie teilzunehmen. 15. Patienten, die aus Sicht des Arztes eine Historie von Alkohol- und Drogenmissbrauch im letzten Jahr hatten. 16. Patienten mit jeglicher Vortherapie mit Tildrakizumab oder anderen IL-23-/Th-17-Signalweg-Inhibitoren, inklusive p40-, p19- und IL-17-Antagonisten. 17. Patienten die irgendeine der im Folgenden gelisteten Medikationen, innerhalb der angezeigten Wash-out Periode vor der Randomisierung erhalten haben. <table border="1" data-bbox="762 1697 1383 1912"> <thead> <tr> <th>Prohibited Medications, Supplements, and Other Substances</th> <th>Washout Period Prior to Randomization</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Topical psoriasis treatment</td> <td>2 weeks</td> </tr> <tr> <td>Conventional systemic psoriasis therapy (e.g., cyclosporine, methotrexate, acitretin, fumaric acid esters) or phototherapy (e.g., ultraviolet [UV]-B light phototherapy, Psoralen-UVA therapy, tanning salon or home-administered UVB)</td> <td>4 weeks</td> </tr> <tr> <td>Treatment with injectable or oral corticosteroids</td> <td>4 weeks</td> </tr> <tr> <td>Treatment with a biological agent (including monoclonal antibodies, alefacept)</td> <td>12 weeks (or 5 half-lives whichever is longer)</td> </tr> <tr> <td>Treatment with a non-biological investigational agent</td> <td>4 weeks (or 5 half-lives, whichever is longer)</td> </tr> <tr> <td>Treatment with a biological investigational agent</td> <td>12 weeks (or 5 half-lives, whichever is longer)</td> </tr> </tbody> </table>	Prohibited Medications, Supplements, and Other Substances	Washout Period Prior to Randomization	Topical psoriasis treatment	2 weeks	Conventional systemic psoriasis therapy (e.g., cyclosporine, methotrexate, acitretin, fumaric acid esters) or phototherapy (e.g., ultraviolet [UV]-B light phototherapy, Psoralen-UVA therapy, tanning salon or home-administered UVB)	4 weeks	Treatment with injectable or oral corticosteroids	4 weeks	Treatment with a biological agent (including monoclonal antibodies, alefacept)	12 weeks (or 5 half-lives whichever is longer)	Treatment with a non-biological investigational agent	4 weeks (or 5 half-lives, whichever is longer)	Treatment with a biological investigational agent	12 weeks (or 5 half-lives, whichever is longer)
Prohibited Medications, Supplements, and Other Substances	Washout Period Prior to Randomization															
Topical psoriasis treatment	2 weeks															
Conventional systemic psoriasis therapy (e.g., cyclosporine, methotrexate, acitretin, fumaric acid esters) or phototherapy (e.g., ultraviolet [UV]-B light phototherapy, Psoralen-UVA therapy, tanning salon or home-administered UVB)	4 weeks															
Treatment with injectable or oral corticosteroids	4 weeks															
Treatment with a biological agent (including monoclonal antibodies, alefacept)	12 weeks (or 5 half-lives whichever is longer)															
Treatment with a non-biological investigational agent	4 weeks (or 5 half-lives, whichever is longer)															
Treatment with a biological investigational agent	12 weeks (or 5 half-lives, whichever is longer)															

4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es handelt sich um eine multizentrische Studie. Diese wurde in 111 Zentren in Japan (45), USA (40), Kanada (16), Australien (7) und Großbritannien (3) durchgeführt. Sponsor der Studie war MSD (Almirall SA hat die Vermarktungsrechte für Europa 2016 erworben).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Basisstudie Woche 0-12</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: Tildrakizumab 200 mg s.c. in Woche 0 und 4 • Arm B: Tildrakizumab 100 mg s.c. in Woche 0 und 4 • Arm C: Tildrakizumab Placebo s.c. in Woche 0 und 4 <p>Basisstudie Woche 12-28</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tildrakizumab 200 mg s.c. in Woche 16 und Tildrakizumab-Placebo s.c. in Woche 12 Beinhaltet Tildrakizumab 200 mg-behandelte Patienten, die auf derselben Dosis blieben. • Tildrakizumab 100 mg s.c. in Woche 16 und Tildrakizumab-Placebo s.c. in Woche 12 Beinhaltet Tildrakizumab 100 mg-behandelte Patienten, die auf derselben Dosis blieben. • Tildrakizumab 200 mg s.c. in Woche 16 Beinhaltet Placebo-behandelte Patienten, die auf Tildrakizumab 200 mg re-randomisiert wurden. • Tildrakizumab 100 mg s.c. in Woche 16 Beinhaltet Placebo-behandelte Patienten, die auf Tildrakizumab 100 mg re-randomisiert wurden. <p>Basisstudie Woche 28-64</p> <p>Um die Verblindung aufrecht zu erhalten bekamen alle Patienten alle 4 Wochen entweder Tildrakizumab oder Placebo bis Woche 64.</p> <p>Responder: Patienten in Arm A und B, die mindestens eine 75%-ige Verbesserung des PASI erzielten wurden 1:1 randomisiert um entweder auf ihrer Medikation zu bleiben oder Placebo zunerhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tildrakizumab s.c. 100 mg oder 200 mg alle 12 Wochen bis Woche 64 • Tildrakizumab-Placebo s.c. alle 4 Wochen bis zum Rückfall der Erkrankung (Reduktion der maximalen PASI-Antwort um 50%), dann erfolgte die weitere Behandlung mit der ursprünglich randomisierten Tildrakizumab Konzentration. Patienten bekamen die Tildrakizumab Dosierung bei der Untersuchung bei der der Rückfall attestiert wurde. Dann nochmal nach 4 Wochen und anschließend alle 12 Wochen bis Woche 64.

		<p>Partielle Responder: Patienten in Arm A und B, die eine PASI-Antwort $\geq 50\%$ aber $< 75\%$ erreichten wurden wie folgt weiterbehandelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: Tildrakizumab 200 mg alle 12 Wochen • Arm B: Patienten wurden 1:1 re-randomisiert um entweder auf ihrer Dosierung zu bleiben oder auf Tildrakizumab 200 mg zu erhöhen (alle 12 Wochen). <p>Patienten, die zu Beginn der Studie in Arm C randomisiert wurden und die eine Verbesserung von $\geq 50\%$ unter Tildrakizumab 100 mg oder 200 mg erreichten, erhielten entweder Tildrakizumab 100 mg oder 200 mg je nach ihrer Re-randomisierung in Woche 12 und blieben auf dieser bis Woche 64 (alle 12 Wochen).</p> <p>Nicht-Responder: Patienten in allen Armen, die nicht mindestens eine Verbesserung des PASI um 50% nach 28 Wochen erreichten, beendeten die Studie.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Zielkriterien zur Wirksamkeit:</u> <u>Psoriasis Area and Severity Index (PASI) und Physician's Global Assessment (PGA)</u></p> <p>Der PASI und der PGA wurden zu folgenden Zeitpunkten (Untersuchungen) erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 0 (Untersuchung 2) • Woche 4 (Untersuchung 3) • Woche 8 (Untersuchung 4) • Woche 12 (Untersuchung 5) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 1) • Woche 16 (Untersuchung 6) • Woche 22 (Untersuchung 7) • Woche 28 (Untersuchung 8) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 2) • Woche 32 (Untersuchung 9) • Woche 36 (Untersuchung 10) • Woche 40 (Untersuchung 11) • Woche 44 (Untersuchung 12) • Woche 48 (Untersuchung 13) • Woche 52 (Untersuchung 14) • Woche 56 (Untersuchung 15) • Woche 60 (Untersuchung 16) • Woche 64 (Untersuchung 17) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 3) <p>Extensionsstudie:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Woche 0 (Untersuchung 18) • Woche 12 (Untersuchung 19) • Woche 24 (Untersuchung 21) • Woche 36 (Untersuchung 22) • Woche 48 (Untersuchung 23) • Woche 60 (Untersuchung 24) • Woche 72 (Untersuchung 25) • Woche 84 (Untersuchung 26) • Woche 96 (Untersuchung 27) • Woche 120 (Untersuchung 30) • Woche 144 (Untersuchung 32) • Woche 168 (Untersuchung 34) • Woche 192 (Untersuchung 36) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Extensionstudie) <p><u>Lebensqualitätsfragebogen / Dermatology Quality of Life Index (DLQI)</u></p> <p>Der DLQI wurde zu folgenden Zeitpunkten (Untersuchungen) erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 0 (Untersuchung 2) • Woche 12 (Untersuchung 5) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 1) • Woche 28 (Untersuchung 8) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 2) • Woche 40 (Untersuchung 11) • Woche 52 (Untersuchung 13) • Woche 64 (Untersuchung 17) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 3) <p><u>Lebensqualitätsfragebogen / SF-36</u></p> <p>Der SF-36 wurde zu folgenden Zeitpunkten (Untersuchungen) erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 0 (Untersuchung 2) • Woche 12 (Untersuchung 5) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 1) • Woche 28 (Untersuchung 8) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 2) • Woche 52 (Untersuchung 13) • Woche 64 (Untersuchung 17) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 3)
--	--	--

		<p><u>Lebensqualitätsfragebogen / EQ-5D</u></p> <p>Der EQ-5D wurde zu folgenden Zeitpunkten (Untersuchungen) erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 0 (Untersuchung 2) • Woche 12 (Untersuchung 5) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 1) • Woche 28 (Untersuchung 8) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 2) • Woche 52 (Untersuchung 13) • Woche 64 (Untersuchung 17) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 3) <p><u>Ko-primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patienten, die einen PASI 75 nach Woche 12 erreichen. • Anzahl Patienten, die einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 12 erreichen. <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patienten, die einen PASI 90 nach Woche 12 erreichen. • Anzahl Patienten, die einen PASI 100 nach Woche 12 erreichen. <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Anfangswertes des PASI zu Woche 12, 28 und während der Extensionsstudie bis Woche 64. • Anzahl Patienten, die einen PASI 75 nach Woche 28, 40, 52 und 64 erreichen. • Anzahl Patienten, die einen PASI 90 nach Woche 28, 40, 52 und 64 erreichen. • Anzahl Patienten, die einen PASI 100 nach Woche 28, 40, 52 und 64 erreichen. • Anzahl Patienten, die einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 28, 40, 52 und 64 erreichen. • Veränderung des Anfangswertes des DLQI zu Woche 12, 28, 40, 52 und 64. • Anzahl Patienten, die einen DLQI-Wert von 0 oder 1 erreichen nach Woche 12, 28, 40, 52 und 64. • Anzahl der Patienten mit einer Reduktion des DLQI um 5 oder mehr Punkte zu Woche 12, 28, 40, 52 und 64.
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten, die zu den Woche 28-Respondern gehörten mit einem Rückfall (Reduzierung der maximalen PASI-Antwort um 50%) bis Woche 64. • Anzahl der Patienten, die zu den Woche 28-Respondern gehörten mit einem Rebound (Verschlechterung der Erkrankung gegenüber Baseline [PASI > 125%]) bis Woche 64. • SF-36 Wert und Veränderung des Wertes zu Woche 12, 28, 52 und 64. • EQ-5D Wert und Veränderung des Wertes zu Woche 12, 28,40, 52 und 64. • Korrelation zwischen PASI und PGA Antwort zu Woche 12. <p><u>Körperoberfläche / Body surface area (BSA)</u> Der BSA wurde zu folgenden Zeitpunkten (Untersuchungen) erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 0 (Untersuchung 2) <p><u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse / Adverse Events Die unerwünschten Ereignisse wurden zu jeder Untersuchung protokolliert.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Etwa 750 Patienten sollten im Verhältnis 2:2:1: auf die Behandlungsarme randomisiert werden.</p> <p>Durch diese Probengröße, unter Annahme von 10% Placebo-Respondern für PASI 75 und einen PGA von „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Reduktion um mindestens zwei Punkte), hatte die Studie eine Power von $\geq 99\%$, um einen 57%-igen Unterschied zwischen Tildrakizumab und Placebo in der PASI 75 Antwort und einen Unterschied von 55% für den PGA von „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“, unter der Verwendung eines zweiseitigen T-Test mit dem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$, zu detektieren.</p> <p>Unter der Annahme von 2% Placebo-Respondern für eine PASI 90 Antwort konnte die Studie mit einer Power von $\geq 99\%$ einen Unterschied von 30% zwischen Tildrakizumab und Placebo detektieren.</p> <p>Unter der Annahme einer Placebo-Rate von 1% für eine PASI 100 Antwort konnte die Studie mit einer Power von $\geq 99\%$ einen Unterschied von 10% zwischen Tildrakizumab und Placebo detektieren.</p> <p>Unter der Annahme eines <i>screen-failure</i> (Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen) von etwa 15% müssten etwa 885 Patienten gescreent werden.</p>

<p>7b</p>	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>	<p>Es wurden keine Zwischenanalysen für diese Studie geplant.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ein schweres unerwünschtes Ereignis, eine Reaktion oder Komplikation auf bzw. durch die Medikation oder ein nicht akzeptierbares unerwünschtes Ereignis (inklusive einer TB), entweder durch die Studienmedikation verursacht oder nicht, welches eine Fortsetzung der Studienmedikation ausschließt. Dies beinhaltet die Entwicklung einer allergischen Reaktion oder andere potentiell ernsthafte Reaktionen auf die Studienmedikation, gemäß Protokoll. 2. Schwangerschaft: Eine Patientin die während der Studie schwanger wird muss diese sofort beenden. 3. Suboptimale Wirksamkeit, definiert als weniger als 50% Verbesserung des PASI gegenüber der Baseline zu Woche 28, bei Patienten die in Arm A oder B randomisiert wurden (Tildrakizumab 100 mg oder 200 mg). 4. Für Patienten in Japan: Positiver Hepatitis B Virus DNA PCR-Test: Patienten mit nicht-detektierbaren HBV-DNA Mengen zum Screening-Zeitpunkt, die aber während der Studie positiv getestet werden sollten die MEDikation beenden und einen Spezialisten aufsuchen. <p><u>Zusätzliche Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nicht-Einhaltung des Studienprotokolls. 2. Beginn einer Psoriasis Behandlung, die laut Protokoll verboten war. Während der gesamten Studie sollten die Patienten nur studienzugelassene Begleitmedikation nehmen, könnten aber zusätzliche Therapien aus Sicherheits- / Verträglichkeitsgründen, aus Sicht des Arztes brauchen. Der Gebrauch verbotener Medikationen könnte ein Grund für eine frühzeitige Beendigung der Studie darstellen. 3. Nicht-Einhaltung der Studienmedikation-Dosierung. 4. Lost to follow-up. 5. Das Recht des Patienten seine Einwilligungserklärung jederzeit mit oder ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen. 6. Die Ansicht des Prüfarztes, dass es nicht im besten Interesse des Patienten ist, weiterhin an der Studie teilzunehmen. 7. Die Entscheidung des Sponsors die Studie jederzeit zu beenden.
------------------	--	---

		Die Beendigung der Studie war endgültig. Eine Wiederaufnahme nach Studienabbruch war nicht erlaubt. Patienten, die frühzeitig abbrachen, mussten die Untersuchungen in der Follow-up Periode mitmachen, um die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und ADA-Antwort zu beobachten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung von IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die randomisierte Behandlungszuteilung erfolgte an Tag 1, durchgeführt nach Regionen (z.B. Nordamerika, EU) und stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht: ≤ 90 kg oder ≥ 90 kg • Biologika-Vorbehandlung: Ja oder Nein Für Patienten in Japan: <ul style="list-style-type: none"> • Vorhandene Psoriasis-Arthritis: Ja oder Nein Die Re-Randomisierung nach Woche 12 (nur der Placebo-Arm) und 28 wurde ebenfalls nach Regionen durchgeführt und nach Körpergewicht stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten wurden, an Tag 1 mittels IWRS/ IVRS auf die vier Behandlungsarme aufgeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde durch die Firma PAREXEL International Corporation durchgeführt. Die Randomisierungsliste wurde durch einen Statistiker, der nicht mit der Studie assoziiert ist, erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Patienten (a) und Prüfer (b, c) waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es handelt sich um eine Doppel-Dummy, doppelblinde Studie. Alle Placebos wurden durch den Sponsor hergestellt, um dem aktiven Produkt zu gleichen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Ko-Primäre Zielkriterien:</u> Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Körpergewicht: ≤ 90 kg oder ≥ 90 kg und vorheriger

		<p>Biologika-Behandlung: Ja oder Nein; für jede Tildrakizumab-Dosierung gegen Placebo; Missing as non-responders.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Endpoint/Variable (Description, Time Point)</th> <th style="text-align: center;">Primary vs. Supportive Approach</th> <th style="text-align: center;">Statistical Method</th> <th style="text-align: center;">Analysis Population</th> <th style="text-align: center;">Missing Data Approach</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Base Study: Co-Primary Efficacy Endpoints</td> </tr> <tr> <td rowspan="5"> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects with PASI 75 response at Week 12 • Proportion of subjects with PGA score of "clear" or "minimal" with at least a 2 grade reduction from baseline at Week 12 </td> <td style="text-align: center;">P</td> <td style="text-align: center;">CMH⁽¹⁾</td> <td style="text-align: center;">FAS</td> <td style="text-align: center;">Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">S</td> <td style="text-align: center;">CMH⁽¹⁾</td> <td style="text-align: center;">PP</td> <td style="text-align: center;">Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">S</td> <td style="text-align: center;">CMH⁽¹⁾</td> <td style="text-align: center;">FAS</td> <td style="text-align: center;">LOCF</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">S</td> <td style="text-align: center;">CMH⁽¹⁾</td> <td style="text-align: center;">ITT</td> <td style="text-align: center;">Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">S</td> <td style="text-align: center;">CMH⁽¹⁾</td> <td style="text-align: center;">FAS</td> <td style="text-align: center;">Multiple Imputation</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>Alle sekundären Endpunkte wurden mit den selben Methoden wie die primären Endpunkte ausgewertet: Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Körpergewicht: ≤ 90 kg oder ≥ 90 kg und vorheriger Biologika-Behandlung: Ja oder Nein; für jede Tildrakizumab-Dosierung gegen Placebo; Missing as non-responders.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="5" style="text-align: center;">Base Study: Key Secondary Efficacy Endpoints</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5"> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects with PASI 90 response at Week 12 • Proportion of subjects with PASI 100 response at Week 12 </td> <td style="text-align: center;">P</td> <td style="text-align: center;">CMH⁽¹⁾</td> <td style="text-align: center;">FAS</td> <td style="text-align: center;">Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">S</td> <td style="text-align: center;">CMH⁽¹⁾</td> <td style="text-align: center;">PP</td> <td style="text-align: center;">Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">S</td> <td style="text-align: center;">CMH⁽¹⁾</td> <td style="text-align: center;">FAS</td> <td style="text-align: center;">LOCF</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">S</td> <td style="text-align: center;">CMH⁽¹⁾</td> <td style="text-align: center;">ITT</td> <td style="text-align: center;">Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">S</td> <td style="text-align: center;">CMH⁽¹⁾</td> <td style="text-align: center;">FAS</td> <td style="text-align: center;">Multiple Imputation</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Weiter sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>Alle weiteren sekundären Endpunkte: Beschreibende Statistik; Population: FAS; Observed data only; Missing as missing.</p>	Endpoint/Variable (Description, Time Point)	Primary vs. Supportive Approach	Statistical Method	Analysis Population	Missing Data Approach	Base Study: Co-Primary Efficacy Endpoints					<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects with PASI 75 response at Week 12 • Proportion of subjects with PGA score of "clear" or "minimal" with at least a 2 grade reduction from baseline at Week 12 	P	CMH ⁽¹⁾	FAS	Missing as non-responder	S	CMH ⁽¹⁾	PP	Missing as non-responder	S	CMH ⁽¹⁾	FAS	LOCF	S	CMH ⁽¹⁾	ITT	Missing as non-responder	S	CMH ⁽¹⁾	FAS	Multiple Imputation	Base Study: Key Secondary Efficacy Endpoints					<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects with PASI 90 response at Week 12 • Proportion of subjects with PASI 100 response at Week 12 	P	CMH ⁽¹⁾	FAS	Missing as non-responder	S	CMH ⁽¹⁾	PP	Missing as non-responder	S	CMH ⁽¹⁾	FAS	LOCF	S	CMH ⁽¹⁾	ITT	Missing as non-responder	S	CMH ⁽¹⁾	FAS	Multiple Imputation
Endpoint/Variable (Description, Time Point)	Primary vs. Supportive Approach	Statistical Method	Analysis Population	Missing Data Approach																																																							
Base Study: Co-Primary Efficacy Endpoints																																																											
<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects with PASI 75 response at Week 12 • Proportion of subjects with PGA score of "clear" or "minimal" with at least a 2 grade reduction from baseline at Week 12 	P	CMH ⁽¹⁾	FAS	Missing as non-responder																																																							
	S	CMH ⁽¹⁾	PP	Missing as non-responder																																																							
	S	CMH ⁽¹⁾	FAS	LOCF																																																							
	S	CMH ⁽¹⁾	ITT	Missing as non-responder																																																							
	S	CMH ⁽¹⁾	FAS	Multiple Imputation																																																							
Base Study: Key Secondary Efficacy Endpoints																																																											
<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects with PASI 90 response at Week 12 • Proportion of subjects with PASI 100 response at Week 12 	P	CMH ⁽¹⁾	FAS	Missing as non-responder																																																							
	S	CMH ⁽¹⁾	PP	Missing as non-responder																																																							
	S	CMH ⁽¹⁾	FAS	LOCF																																																							
	S	CMH ⁽¹⁾	ITT	Missing as non-responder																																																							
	S	CMH ⁽¹⁾	FAS	Multiple Imputation																																																							

Base Study: Other Secondary Efficacy Endpoints				
Part 1				
• Proportion of subjects with DLQI score of 0 or 1 at Week 12	P	CMH ^{††}	FAS	Observed data only
• Proportion of subjects with ACR (20, 50, and 70) response at Week 12	P	Chi-square test	FAS	Observed data only
• Change from baseline in DLQI at Week 12	P	cLDA [†]	FAS	Model based
• Change from baseline in HAQ at Week 12*	P	cLDA ^{††}	FAS	Model based
• Change from baseline in PGAP (VAS for pain) at Week 12*	P	Descriptive statistics	FAS	Observed data only
• Change and percent change from baseline in PASI at Week 12	P	Descriptive statistics	FAS	Observed data only
Part 2				
• Proportion of subjects with PASI (75, 90, and 100) response at Week 28	P	Descriptive statistics	FAS (Arms A and B)	Observed data only
• Proportion of subjects with PGA score of "clear" or "minimal" with at least a 2 grade reduction from baseline at Week 28			FAS (Arm C)	
• Proportion of subjects with DLQI score of 0 or 1 at Week 28				
• Proportion of subjects with ACR (20, 50, and 70) response at Weeks 16 and 28*				
• Proportion of subjects with PASI (75, 90, and 100) response over time from randomization to Week 28				
• Change and percent change from baseline in PASI score over time from randomization to Week 28				
• Change from baseline in DLQI at Week 28				
• Change from baseline in HAQ at Weeks 16 and 28*				
• Change from baseline in PGAP (VAS for pain) at Weeks 16 and 28				
Part 3				
• Proportion of subjects with PASI 75 over time through Week 64	P	Descriptive statistics	FAS, responders at Week 28 from Arms A and B	Observed data only
• Change and percent change from baseline in PASI over time through Week 64				
• Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least a 2 grade reduction from baseline over time through Week 64				
• Proportion of subjects who relapse over time through Week 64				
• Proportion of subjects with rebound of disease				
• Proportion of subjects with PASI (75, 90, and 100) following 12 weeks of re-initiated tildrakizumab treatment over time	P	Descriptive statistics	FAS, responders at Week 28 who relapse on receiving placebo	Observed data only
• Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least a 2 grade reduction from baseline following 12 weeks of re-initiated tildrakizumab treatment over time				
• Proportion of subjects with PASI 75 response at Week 52 and 64	P	Descriptive statistics	FAS, partial responders at Week 28 from Arm B	Observed data only
• Proportion of subjects with PGA score of "clear" or "minimal" with at least a 2 grade reduction from baseline at Weeks 52 and 64				
• Change and percent change from baseline in PASI over time through Week 64				
Endpoint/Variable (Description, Time Point)	Primary vs. Supportive Approach [*]	Statistical Method	Analysis Population	Missing Data Approach
• Proportion of subjects with PASI (75, 90 and 100) response at Weeks 40, 52 and 64	P	Descriptive statistics	FAS (responders at Week 28 who remain on original dose; Arms A and B)	Observed data only
• Proportion of subjects with PGA score of "clear" or "minimal" with at least a 2 grade reduction from baseline at Weeks 40, 52, and 64			FAS (partial responders at Week 28 who remain on original dose; Arms A and B)	
• Change and percent change from baseline in PASI over time through Week 64			FAS (Arm C)	
• Change from baseline in DLQI at Week 40, 52, and 64				
• Proportion of subjects with DLQI score of 0 or 1 at Weeks 40, 52, and 64				
• Proportion of subjects with ACR (20, 50, and 70) response at Weeks 40 and 64				
• Change from baseline in HAQ at Week 40 and 64*				
• Change from baseline in PGAP (VAS for pain) at Weeks 40 and 64				

P = Primary approach; S = Secondary approach.

^{††} Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by body weight (≤90 kg, >90kg), and prior exposure to biologic therapy for psoriasis (Yes/No).

[†] Constrained longitudinal data analysis model with covariates of body weight (≤90 kg, >90kg), prior exposure to biologic therapy for psoriasis (Yes/No), time, and the interaction of treatment by time.

^{†††} Constrained longitudinal data analysis model with covariates of time and the interaction of treatment by time.

* For subjects in Japan with concomitant psoriatic arthritis at baseline.

ACR = American College of Rheumatology; cLDA = constrained longitudinal data analysis; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = Full Analysis Set; HAQ = Health Assessment Questionnaire; ITT = Intention to Treat; LOCF = last observation carried forward; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment; PGAP = Patient Global Assessment of Pain; PP = Per-Protocol; VAS = Visual Analogue Scale.

Zielkriterien zur Sicherheit:
 Die statistische Auswertung zur Sicherheit basierte auf der ASaT Population und folgte einem gestuften Ansatz. Die Stufen unterschieden sich in den durchgeführten Analysen:

		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Time Period</th> <th>Treatment Comparison</th> <th>Time Period of Evaluation[†]</th> <th>Safety Tier</th> <th>p-Value</th> <th>95% CI</th> <th>Descriptive Statistics</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Base Study</td> <td rowspan="3">Each dose of tildrakizumab compared to placebo</td> <td rowspan="3">Part 1</td> <td>Tier 1</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Tier 2</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Tier 3</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Based on event onset date. CI = confidence interval.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time Period</th> <th>Treatment</th> <th>Time Period of Evaluation[†]</th> <th>Descriptive Statistics</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Base Study</td> <td>Part 2 Tildrakizumab 200 and 100 mg (Arms A and B)</td> <td>• Part 1 and Part 2 cumulative</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Part 2 Tildrakizumab 200 and 100 mg (Arm C)</td> <td>• Part 2</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Part 3 Tildrakizumab 200 & 100 mg</td> <td>• Part 3</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Based on event onset date.</p> <p>Sicherheitsparameter und unerwünschte Ereignisse wurden a priori für jede der drei Stufen definiert:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Safety Tier</th> <th>Safety Endpoint[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tier 1</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Percent of subjects with severe infections^{††} Percent of subjects with malignancies (excluding carcinoma in situ of the cervix) Percent of subjects with non-melanoma skin cancer Percent of subjects with melanoma skin cancer Percent of subjects with confirmed extended MACE Percent of subjects with drug-related hypersensitivity reactions (anaphylaxis, urticaria, angioedema, etc) </td> </tr> <tr> <td>Tier 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Percent of subjects with any adverse experience Percent of subjects with any drug-related adverse experience Percent of subjects with serious adverse experiences Percent of subjects with discontinuation due to adverse experience Percent of subjects with discontinuation due to drug-related adverse experience Percent of subjects with specific adverse experiences (incidence ≥4 of subjects in one of the treatment groups) Number of deaths Percent of subjects with any adverse experience associated with anti-drug antibodies Percent of subjects with confirmed MACE Percent of subjects with confirmed thrombotic/ embolic/ ischemic cardiovascular adverse events (including MACE and extended MACE). </td> </tr> <tr> <td>Tier 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Percent of subjects with specific adverse experiences or SOCs Change from baseline results (labs, ECGs, and vital signs) </td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Adverse experience references refer to both clinical and laboratory adverse experiences. ^{††} Defined as any infection meeting the regulatory definition of a serious adverse event, or any infection requiring intravenous antibiotics whether or not reported as a serious event, as per the regulatory definition. ECG = electrocardiogram; MACE = major adverse cardiovascular events; SOC = system organ class.</p>	Time Period	Treatment Comparison	Time Period of Evaluation [†]	Safety Tier	p-Value	95% CI	Descriptive Statistics	Base Study	Each dose of tildrakizumab compared to placebo	Part 1	Tier 1	X	X	X	Tier 2		X	X	Tier 3			X	Time Period	Treatment	Time Period of Evaluation [†]	Descriptive Statistics	Base Study	Part 2 Tildrakizumab 200 and 100 mg (Arms A and B)	• Part 1 and Part 2 cumulative	X	Part 2 Tildrakizumab 200 and 100 mg (Arm C)	• Part 2	X	Part 3 Tildrakizumab 200 & 100 mg	• Part 3	X	Safety Tier	Safety Endpoint [†]	Tier 1	<ul style="list-style-type: none"> Percent of subjects with severe infections^{††} Percent of subjects with malignancies (excluding carcinoma in situ of the cervix) Percent of subjects with non-melanoma skin cancer Percent of subjects with melanoma skin cancer Percent of subjects with confirmed extended MACE Percent of subjects with drug-related hypersensitivity reactions (anaphylaxis, urticaria, angioedema, etc) 	Tier 2	<ul style="list-style-type: none"> Percent of subjects with any adverse experience Percent of subjects with any drug-related adverse experience Percent of subjects with serious adverse experiences Percent of subjects with discontinuation due to adverse experience Percent of subjects with discontinuation due to drug-related adverse experience Percent of subjects with specific adverse experiences (incidence ≥4 of subjects in one of the treatment groups) Number of deaths Percent of subjects with any adverse experience associated with anti-drug antibodies Percent of subjects with confirmed MACE Percent of subjects with confirmed thrombotic/ embolic/ ischemic cardiovascular adverse events (including MACE and extended MACE). 	Tier 3	<ul style="list-style-type: none"> Percent of subjects with specific adverse experiences or SOCs Change from baseline results (labs, ECGs, and vital signs)
Time Period	Treatment Comparison	Time Period of Evaluation [†]	Safety Tier	p-Value	95% CI	Descriptive Statistics																																								
Base Study	Each dose of tildrakizumab compared to placebo	Part 1	Tier 1	X	X	X																																								
			Tier 2		X	X																																								
			Tier 3			X																																								
Time Period	Treatment	Time Period of Evaluation [†]	Descriptive Statistics																																											
Base Study	Part 2 Tildrakizumab 200 and 100 mg (Arms A and B)	• Part 1 and Part 2 cumulative	X																																											
	Part 2 Tildrakizumab 200 and 100 mg (Arm C)	• Part 2	X																																											
	Part 3 Tildrakizumab 200 & 100 mg	• Part 3	X																																											
Safety Tier	Safety Endpoint [†]																																													
Tier 1	<ul style="list-style-type: none"> Percent of subjects with severe infections^{††} Percent of subjects with malignancies (excluding carcinoma in situ of the cervix) Percent of subjects with non-melanoma skin cancer Percent of subjects with melanoma skin cancer Percent of subjects with confirmed extended MACE Percent of subjects with drug-related hypersensitivity reactions (anaphylaxis, urticaria, angioedema, etc) 																																													
Tier 2	<ul style="list-style-type: none"> Percent of subjects with any adverse experience Percent of subjects with any drug-related adverse experience Percent of subjects with serious adverse experiences Percent of subjects with discontinuation due to adverse experience Percent of subjects with discontinuation due to drug-related adverse experience Percent of subjects with specific adverse experiences (incidence ≥4 of subjects in one of the treatment groups) Number of deaths Percent of subjects with any adverse experience associated with anti-drug antibodies Percent of subjects with confirmed MACE Percent of subjects with confirmed thrombotic/ embolic/ ischemic cardiovascular adverse events (including MACE and extended MACE). 																																													
Tier 3	<ul style="list-style-type: none"> Percent of subjects with specific adverse experiences or SOCs Change from baseline results (labs, ECGs, and vital signs) 																																													
<p>12b</p>	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p>Die Wirksamkeit, hinsichtlich der primären und sekundären Zielkriterien wurde für folgende Subgruppenanalysen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht: ≤ 90 kg oder ≥ 90 kg • Biologika-Vorbehandlung: Ja oder Nein <p>Supportive Untersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: <65 oder ≥ 65 • Geschlecht • Ethnie • Region • TNF-α-Antagonisten Antwort innerhalb der Patienten, die bereits gegen Psoriasis behandelt wurden: Ja oder Nein • Psoriasis-Arthritis: Ja oder Nein • Versagen von mindestens einer traditionellen systemischen Therapie (Methotrexat, Ciclosporin und Phototherapie): Ja oder Nein 																																												
<p>Resultate</p>																																														
<p>13</p>	<p>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</p>																																													

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	Nicht alle randomisierten Patienten erhielten auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation und waren Teil des Full Analysis Set. a) Insgesamt wurden 772 Patienten randomisiert (Placebo: 155, Tildrakizumab 100 mg: 309, Tildrakizumab 200 mg: 308) b) Placebo: 155, Tildrakizumab 100 mg: 309, Tildrakizumab 200 mg: 308 c) Placebo: 154, Tildrakizumab 100 mg: 309, Tildrakizumab 200 mg: 308
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	Beginn der Studie (Erste Untersuchung des ersten Patienten): 10.12.2012 <ul style="list-style-type: none">• Screening-Phase vor der Basis-Studie: 4 Wochen• Optionale Langzeit-Sicherheitsstudie nach der Basis-Studie : 4 Jahre• Follow-up Periode/Wash-out nach Langzeit-Sicherheitsstudie: 20 Wochen Letzte Untersuchung des letzten Patienten für die Basis-Studie (Woche 0-52): 28.10.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die randomisierte Behandlungsphase endete planmäßig. Die Langzeit-Sicherheitsstudie läuft zum Zeitpunkt der Dossierabgabe noch.
a: nach CONSORT 2010.		

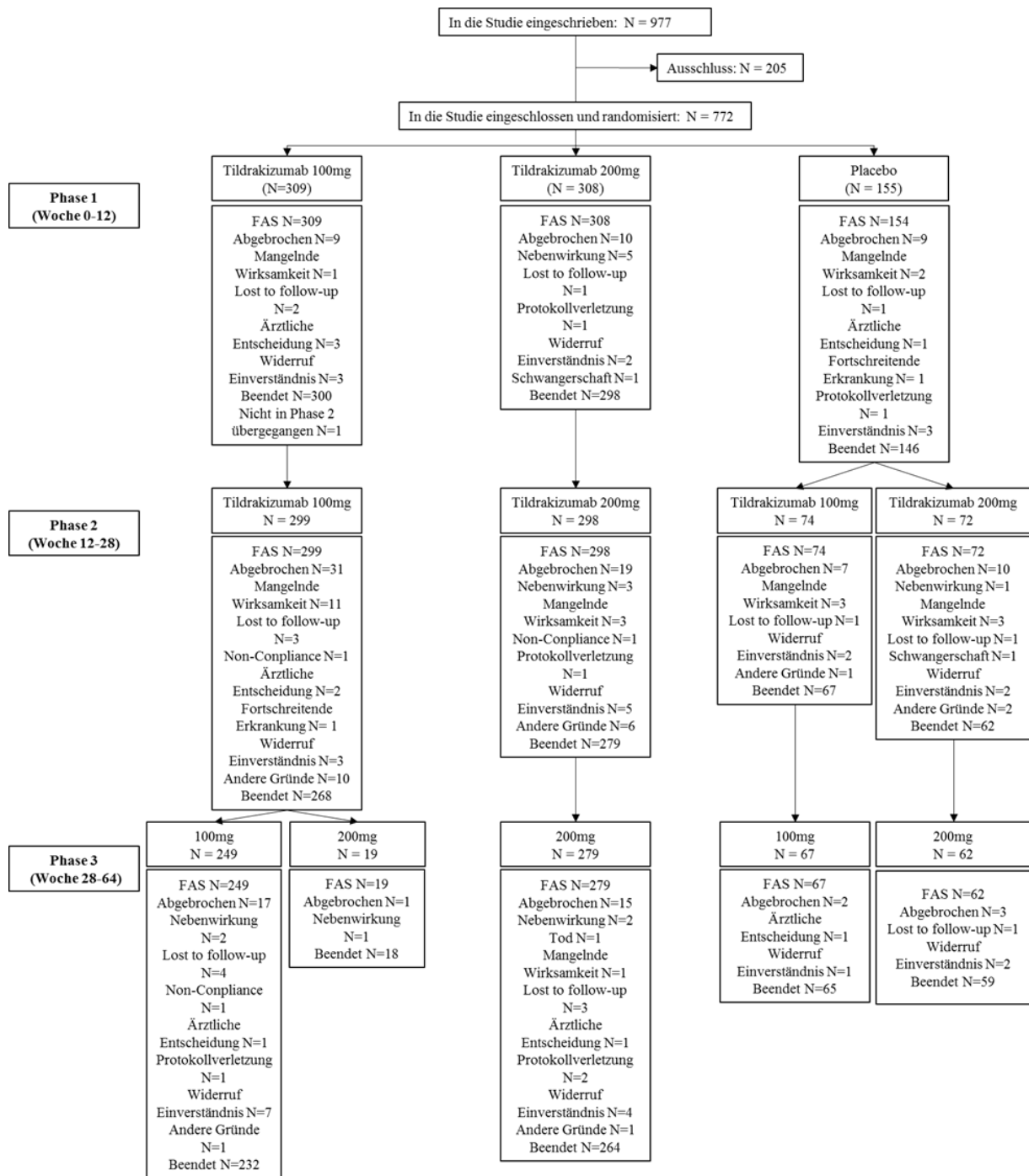


Abbildung 4-6: Patientenfluss-Diagramm Studie P010

Tabelle 4-93: Studiendesign und -methodik für die Studie P011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Wirksamkeitsziele: Nachweis der Wirksamkeit von Tildrakizumab gegenüber Placebo bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 75 Antwort (eine 75%-ige Reduktion des PASI vom Ausgangswert) und einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 12 erreichen.</p> <p>Hypothese: Tildrakizumab ist gegenüber Placebo überlegen bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 75 Antwort und einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 12 erreichen.</p> <p>Primäre Sicherheits-/Verträglichkeitsziele: Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit von Tildrakizumab bei Patienten mit mittlerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis nach Woche 12.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsziele: Nachweis der Wirksamkeit von Tildrakizumab gegenüber Placebo, bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 90 Antwort nach Woche 12 erreichen.</p> <p>Hypothese: Tildrakizumab ist gegenüber Placebo überlegen bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 90 Antwort nach Woche 12 erreichen. Nachweis der Wirksamkeit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 75 Antwort und einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer</p>

		<p>Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 12 erreichen.</p> <p>Hypothese: Tildrakizumab ist gegenüber Etanercept überlegen bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 75 Antwort und einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 12 erreichen.</p> <p>Nachweis der Wirksamkeit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 75 Antwort und einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 28 erreichen.</p> <p>Hypothese: Tildrakizumab ist gegenüber Etanercept überlegen, bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 75 Antwort und einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 28 erreichen.</p> <p>Nachweis der Wirksamkeit von Tildrakizumab gegenüber Placebo bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 100 Antwort nach Woche 12 erreichen.</p> <p>Hypothese: Tildrakizumab ist gegenüber Placebo überlegen bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 100 Antwort nach Woche 12 erreichen.</p> <p>Nachweis der Wirksamkeit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 90 Antwort nach Woche 12 erreichen.</p> <p>Hypothese: Tildrakizumab ist gegenüber Etanercept überlegen bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 90 Antwort nach Woche 12 erreichen.</p>
--	--	---

		<p>Nachweis der Wirksamkeit von Tildrakizumab gegenüber Etanercept bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 100 Antwort nach Woche 12 erreichen.</p> <p>Hypothese: Tildrakizumab ist gegenüber Etanercept überlegen bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, gemessen am Anteil der Patienten, die eine PASI 100 Antwort nach Woche 12 erreichen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, aktive Komparator und Placebo-kontrollierte Phase III-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tildrakizumab.</p> <p>Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> d) Tildrakizumab 200 mg e) Tildrakizumab 100 mg f) Placebo g) Etanercept <p>Allokation: randomisiert Zuteilungsverhältnis: 2:2:1:2</p> <p><u>Studienphasen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Basisstudie: <ul style="list-style-type: none"> 1)Woche 0-12 (Arme a,b,c,d) 2)Woche 12-28 (Arme a,b,d) 3)Woche 28-52 (Arme a,b) • Langzeit-Sicherheitsstudie: 4 Jahre (optional) • Follow-up Periode: 20 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (27.06.2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Zeile für „Patienten-Tagebuch“ zu den Untersuchungen 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14 nach Selbst-Applikation der Studienmedikation in der Basis-Studie (Woche 0-52). • PK und ADA Ziele und Endpunkte wurden revidiert • Revision des Einschlusskriterium 11 bezüglich ALT, AST und alkalische Phosphatase (Ergebnisse müssen $\leq 1,5$ des ULN sein) <p>Amendment 2 (10.01.2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung 32 wurde aus der Follow-up Periode gestrichen. (da nicht länger nötig; gültig für alle Patienten die nach Umsetzung

		<p>von Amendment 2 in die Follow-up Periode eintraten)</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Follow-up Untersuchungen waren nicht optional für Patienten, die die Basis- oder Langzeit-Sicherheitsstudie frühzeitig abbrechen oder beendeten. Der Wortlaut wurde geändert, um zu erklären, dass Patienten, die die Basis- oder Langzeit-Sicherheitsstudie frühzeitig abbrechen oder beendeten, die Untersuchungen in der Follow-up Periode weiter durchführen sollen. <p>Amendment 3 (10.01.2014, nur für die Tschechische Republik)</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle Erläuterungen spezifisch für die Einführung und Anwendung des Autoinjektor in der Langzeit-Sicherheitsstudie wurde entfernt. <p>Amendment 4 (11.01.2016, global) und Amendment 5 (11.01.2016, nur für die Tschechische Republik)</p> <ul style="list-style-type: none"> Die PASI 90 und 100 Endpunkte zu Woche 12 wurden zu key secondary endpoints geändert: Vorher gehörten sie zu anderen sekundären Endpunkten. Die statistische Analyse zu diesen Endpunkten wurde dahingehend geändert. PASI 100 Antwort als zusätzlicher sekundärer Endpunkt der Langzeit-Sicherheitsstudie.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> Fähigkeit den Zweck und die Risiken der Studie zu verstehen, Bereitschaft und Fähigkeit sich an das Protokoll zu halten, eine unterschriebene Einwilligungserklärung und für Patienten in den USA eine Autorisierung zum Gebrauch geschützter Gesundheitsinformationen. Männliche und weibliche Personen jeglicher Ethnie ab 18 Jahren. Diagnose einer vorwiegenden Plaque-Psoriasis seit mindestens 6 Monaten. Patient ist geeignet für eine systemische Therapie oder Phototherapie. Psoriasis BSA ≥ 10 zur Untersuchung 2. PASI Wert ≥ 12 zur Untersuchung 2. PGA Wert von mindestens moderat (≥ 3) zur Untersuchung 2. Patienten erfüllen folgende Voraussetzungen hinsichtlich eines Tuberkulose-Screening: <ul style="list-style-type: none"> Keine unbehandelte latente oder aktive TB vor dem Screening. Eine prophylaktische Behandlung für latente

		<p>TB muss mindestens vier Wochen vor der ersten Studienmedikation initiiert worden sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Anzeichen oder Symptome bei der körperlichen Untersuchung, die auf eine aktive TB hindeuten. • Keinen kürzlichen Kontakt zu Personen mit aktiver TB oder, falls doch, Überweisung zum Facharzt für weitere Untersuchungen. Bei Bestätigung muss eine geeignete Behandlung der latenten TB mindestens vier Wochen vor der ersten Studienmedikation erfolgen. • Innerhalb von vier Wochen vor der ersten Studienmedikation entweder einen negativen TB-Diagnose Test (negativer Tuberkulin Hauttest) oder einen negativen QuantiFERON-TB Gold Test. • Bei positivem Hauttest oder QuantiFERON-TB Gold Test oder bei kürzlichem Kontakt zu einer Person mit aktiver TB oder bei Anzeichen, die auf eine TB hindeuten oder wenn auf Grund lokaler Richtlinien als Teil der Routineuntersuchung gefordert, muss der Patient einen negativen Brust-Radiographie- oder Brust-Computer-Tomographie-Scan innerhalb von vier Wochen vor der ersten Studienmedikation haben. Die Radiographie oder der Scan müssen von einem qualifizierten Radiologen gelesen und frei von Anzeichen auf eine aktuelle aktive oder latente TB sein. <p>9. Es ist unwahrscheinlich, dass der Patient schwanger wird, angezeigt durch mindestens eine Ja-Antwort auf die folgenden Fragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient ist männlich • Patient ist eine chirurgisch sterilisierte Frau • Patient ist eine postmenopausale Frau ≥ 45 Jahre mit mehr als einem Jahr seit der letzten Menstruation. Sollte eine Patientin jünger als 45 Jahre sein oder das Ende der Menstruation ist mehr als drei Monate und weniger als ein Jahr her, muss ein Nachweis für einen auf postmenopausalen Bereich (> 60 mIU/ml) angestiegenen FSH-Wert (Follikel-stimulierendes Hormon) zum Screening dokumentiert sein. • Patient ist eine nicht-sterilisierte, prämenopausale Frau und willigt ein, abstinert von heterosexueller
--	--	---

		<p>Aktivität zu sein oder benutzt eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode oder benutzt geeignete effektive Verhütungsmethoden gemäß lokaler Regularien oder Richtlinien. Medizinisch akzeptierte Methoden beinhalten, sind aber nicht darauf beschränkt, Kondome (für Männer und Frauen) mit oder ohne spermizider Agenzien, Diaphragma oder Portiokappe mit Spermizid, medizinisch verschriebenes Intrauterinpessar, inertes oder zinkhaltiges-Intrauterinpessar, Hormon-freisetzendes Intrauterinpessar, systemische hormonelle Verhütung und chirurgische Sterilisation.</p> <p>10. Für Frauen im gebärfähigen Alter, ein negativer Serum-Schwangerschaftstest zum Screening-Zeitpunkt und ein negativer Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Studienmedikation.</p> <p>11. Folgende klinische Parameter müssen vor der ersten Studienmedikation vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alanin-Transaminase (ALT), Aspartat-Transaminase (AST) und alkalische Phosphatase $\leq 1,5$ x des ULN (upper limit normal) • Kreatinin $\leq 1,5$ mg/dL oder < 133 $\mu\text{mol/L}$ • Hämoglobin ≥ 10 g/dL • Absolute Neutrophilen-Zahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$ • Thrombozyten-Zahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ <p>12. Patienten müssen Ergebnisse aus körperlichen Untersuchungen innerhalb der normalen Grenzen oder klinisch akzeptablen Grenzen vor der ersten Studienmedikation nachweisen. Der untersuchende Arzt ist angehalten, bei anderweitigen Ergebnissen den medizinischen Monitor bezüglich eventueller Fragen zur Relevanz dieser Ergebnisse zu kontaktieren.</p> <p>13. Um an der Ganzkörper-Fotographie an den ausgewählten Studienzentren teilzunehmen, muss der Patient gewillt sein, eine schriftliche Einwilligungsbestätigung abzugeben, und fähig sich an das Dosierungs- und Untersuchungs-Schema zu halten. Die Photographien werden ausschließlich für die visuelle Auswertung verwendet und nicht in irgendwelchen Analysen inkludiert. Patienten, die nicht einwilligen, können trotzdem an der</p>
--	--	---

		<p>Studie teilnehmen; aber Photographien werden nicht aufgenommen.</p> <p>14. Um an der Pharmakogenetik-Untersuchung (PG) teilzunehmen, muss der Patient gewillt sein eine schriftliche Einwilligungsbestätigung abzugeben und fähig sich an das Dosierungs- und Untersuchungs-Schema zu halten. Patienten die nicht einwilligen können trotzdem an der Studie teilnehmen; aber PG-Proben werden nicht aufgenommen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient hat vorwiegend nicht Plaque-Form Psoriasis, speziell erythrodermische Psoriasis, vorwiegend pustulöse Psoriasis, Behandlungs-induzierte oder Behandlungs-verschlimmerte Psoriasis oder neue Psoriasis guttata. 2. Patient hatte vorherige Etanercept Behandlung. 3. Patient mit laufender oder früherer schwerer Psoriasis-Arthritis und der unter der laufenden Therapie gut kontrolliert ist. 4. Patient mit erwartetem Bedarf an topischer Therapie, Fototherapie oder systemischer Therapie für Psoriasis während der Studie. 5. Vorhandensein von Infektionen oder Historie wiederkehrender Infektion mit einhergehender systemischer Antibiotika-Therapie innerhalb von zwei Wochen vor dem Screening oder schwere Infektion mit einhergehendem Krankenhausaufenthalt oder Behandlung mit intravenösem Antibiotika innerhalb von acht Wochen vor dem Screening. 6. Frauen im gebärfähigen Alter die schwanger sind, vorhaben schwanger zu werden oder stillen. 7. Positive HIV-Test Ergebnisse, Hepatitis B Oberflächen-Antigen oder Hepatitis C Virus Testresultat. 8. Vorherige oder aktuelle Krebserkrankung (ausser erfolgreich behandeltes Basalzell-Karzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut in situ, Plattenepithelkarzinom ohne Evidenz auf Wiederkehr innerhalb von fünf Jahren oder Zervixkarzinom welches adäquat behandelt wurde. 9. Patienten mit Lebend-Virus oder Bakterien Impfung innerhalb von vier Wochen vor Baseline oder die eine solche Impfung vorhaben. 10. Patienten, die zur Zeit in einer anderer klinischen Studie teilnehmen oder innerhalb von vier Wochen vor Screening teilgenommen haben. Patienten in Beobachtungsstudien oder
--	--	---

		<p>nicht interventionellen Studienregistern können an der Studie teilnehmen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. Patient oder ein Familienmitglied ist Teil des Personal des Untersuchungszentrum oder Angestellter des Sponsors mit direkter Beteiligung in der Studie. 12. Jedwede signifikante Organ-Dysfunktion oder klinisch signifikante Abweichung von Laborwerten innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening, die ein nicht akzeptierbares Risiko für die Teilnahme in einer Studie mit immunmodulatorischer Therapie, beurteilt durch den Arzt, darstellt. 13. Krankenhausaufenthalt wegen einer akuten kardio-vaskulären Erkrankung oder Operation innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening. 14. Patienten mit anhaltendem erhöhten Blutdruck (systolisch ≥ 160 mmHG und / oder diastolisch ≥ 100 mmHG zum Screening) oder unkontrolliertem Diabetes. 15. Patienten, die aus Sicht des Arztes nicht fähig sind optimal an der Studie teilzunehmen. 16. Patienten, die aus Sicht des Arztes eine Historie von Alkohol- und Drogenmissbrauch im letzten Jahr hatten. 17. Patienten, die sensitiv oder allergisch auf Latex sind. 18. Patienten mit jeglicher Vortherapie mit Tildrakizumab oder anderen IL-23-/Th-17-Signalweg-Inhibitoren, inklusive p40-, p19- und IL-17-Antagonisten. 19. Patienten die irgendeine der im Folgenden gelisteten Medikationen, innerhalb der angezeigten Wash-out Periode vor der Randomisierung erhalten haben. <table border="1" data-bbox="767 1413 1362 1666"> <thead> <tr> <th></th> <th>Washout Period Prior to Randomization</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Topical psoriasis treatment</td> <td>2 weeks</td> </tr> <tr> <td>Conventional systemic psoriasis therapy (e.g., cyclosporine, methotrexate, acitretin, fumaric acid esters) or phototherapy (e.g., ultraviolet (UV)-B light phototherapy, Psoralen-UVA therapy, tanning salon or home-administered UVB)</td> <td>4 weeks</td> </tr> <tr> <td>Treatment with injectable or oral corticosteroids</td> <td>4 weeks</td> </tr> <tr> <td>Treatment with a biological agent (including monoclonal antibodies, alefacept)</td> <td>12 weeks (or 5 half-lives whichever is longer)</td> </tr> <tr> <td>Treatment with a non-biological investigational agent</td> <td>4 weeks (or 5 half-lives, whichever is longer)</td> </tr> <tr> <td>Treatment with a biological investigational agent</td> <td>12 weeks (or 5 half-lives, whichever is longer)</td> </tr> </tbody> </table>		Washout Period Prior to Randomization	Topical psoriasis treatment	2 weeks	Conventional systemic psoriasis therapy (e.g., cyclosporine, methotrexate, acitretin, fumaric acid esters) or phototherapy (e.g., ultraviolet (UV)-B light phototherapy, Psoralen-UVA therapy, tanning salon or home-administered UVB)	4 weeks	Treatment with injectable or oral corticosteroids	4 weeks	Treatment with a biological agent (including monoclonal antibodies, alefacept)	12 weeks (or 5 half-lives whichever is longer)	Treatment with a non-biological investigational agent	4 weeks (or 5 half-lives, whichever is longer)	Treatment with a biological investigational agent	12 weeks (or 5 half-lives, whichever is longer)
	Washout Period Prior to Randomization															
Topical psoriasis treatment	2 weeks															
Conventional systemic psoriasis therapy (e.g., cyclosporine, methotrexate, acitretin, fumaric acid esters) or phototherapy (e.g., ultraviolet (UV)-B light phototherapy, Psoralen-UVA therapy, tanning salon or home-administered UVB)	4 weeks															
Treatment with injectable or oral corticosteroids	4 weeks															
Treatment with a biological agent (including monoclonal antibodies, alefacept)	12 weeks (or 5 half-lives whichever is longer)															
Treatment with a non-biological investigational agent	4 weeks (or 5 half-lives, whichever is longer)															
Treatment with a biological investigational agent	12 weeks (or 5 half-lives, whichever is longer)															
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Es handelt sich um eine multizentrische Studie. Die Studie wurde in 132 Zentren in Deutschland (39), USA (29), Italien (16), Kanada (12), Frankreich (7), Belgien (6), Österreich (5), Polen (5), Israel (4), Dänemark (3), Ungarn (3), Tschischen Republik (2) und den Niederlanden (1) durchgeführt. Sponsor der Studie war MSD (Almirall SA hat die Vermarktungsrechte für Europa 2016 erworben).</p>														

5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Basisstudie Woche 0-12</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tildrakizumab 200 mg s.c. in Woche 0 und 4 und Etanercept-Placebo s.c. 2x wöchentlich • Tildrakizumab 100 mg s.c. in Woche 0 und 4 und Etanercept-Placebo s.c. 2x wöchentlich • Tildrakizumab Placebo s.c. in Woche 0 und 4 und Etanercept-Placebo s.c. 2x wöchentlich • Etanercept 50 mg s.c. 2x wöchentlich und Tildrakizumab-Placebo s.c. in Woche 0 und 4 <p>Basisstudie Woche 12-28</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tildrakizumab 200 mg s.c. in Woche 16, Tildrakizumab-Placebo s.c. in Woche 12 und Etanercept-Placebo s.c. 1x wöchentlich Beinhaltet Tildrakizumab 200 mg-behandelte Patienten, die auf derselben Dosis blieben. • Tildrakizumab 100 mg s.c. in Woche 16, Tildrakizumab-Placebo s.c. in Woche 12 und Etanercept-Placebo s.c. 1x wöchentlich Beinhaltet Tildrakizumab 100 mg-behandelte Patienten, die auf derselben Dosis blieben. • Tildrakizumab 200 mg s.c. in Woche 12 und 16, Etanercept-Placebo s.c. 1x wöchentlich Beinhaltet Placebo-behandelte Patienten, die auf Tildrakizumab 200 mg re-randomisiert wurden. • Tildrakizumab 100 mg s.c. in Woche 12 und 16, Etanercept-Placebo s.c. 1x wöchentlich Beinhaltet Placebo-behandelte Patienten, die auf Tildrakizumab 100 mg re-randomisiert wurden. • Etanercept 50 mg s.c. 1x wöchentlich, Tildrakizumab-Placebo s.c. in Woche 12 und 16 Beinhaltet Etanercept 50 mg-behandelte Patienten, die auf derselben Dosis blieben. <p>Basisstudie Woche 28-52</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tildrakizumab 200 mg s.c. in Woche 28, 40 und 52 und Tildrakizumab Placebo s.c. in Woche 32, 36 und 48 Beinhaltet Patienten, die ursprünglich auf Tildrakizumab 200 mg randomisiert worden sind, die angesprochen oder teilweise angesprochen haben in Woche 28 und auf derselben Dosis geblieben sind. • Tildrakizumab 100 mg s.c. in Woche 28, 40 und 52 und Tildrakizumab Placebo s.c. in Woche 32, 36 und 48 Beinhaltet Patienten, die ursprünglich auf Tildrakizumab 200 mg randomisiert worden sind, die angesprochen haben in Woche 28
---	---	--

		<p>und daraufhin auf Tildrakizumab 100 mg re-randomisiert worden sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tildrakizumab 100 mg s.c. in Woche 28, 40 und 52 und Tildrakizumab Placebo s.c. in Woche 32, 36 und 48 <p>Beinhaltet Patienten, die ursprünglich auf Tildrakizumab 100 mg randomisiert worden sind, die angesprochen oder teilweise angesprochen haben in Woche 28 und auf derselben Dosis geblieben sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tildrakizumab 200 mg s.c. in Woche 28, 40 und 52 und Tildrakizumab Placebo s.c. in Woche 32, 36 und 48 <p>Beinhaltet Patienten, die ursprünglich auf Tildrakizumab 100 mg randomisiert worden sind, die teilweise angesprochen haben in Woche 28 und daraufhin auf Tildrakizumab 200 mg re-randomisiert worden sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tildrakizumab 200 mg s.c. in Woche 28, 40 und 52 und Tildrakizumab Placebo s.c. in Woche 32, 36 und 48 <p>Beinhaltet Placebo-Patienten aus Woche 0-12, die re-randomisiert worden sind zu Tildrakizumab 100 mg in Woche 12 und die auf dieser Dosis verbleiben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tildrakizumab 100 mg s.c. in Woche 28, 40 und 52 und Tildrakizumab Placebo s.c. in Woche 32, 36 und 48 <p>Beinhaltet Placebo-Patienten aus Woche 0-12, die re-randomisiert worden sind zu Tildrakizumab 100 mg in Woche 12 und die auf dieser Dosis verbleiben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tildrakizumab 200 mg s.c. in Woche 28, 40 und 52 und Tildrakizumab Placebo s.c. in Woche 32, 36 und 48 <p>Beinhaltet Etanercept-Patienten aus Woche 0-12, die nicht oder teilweise angesprochen haben in Woche 28 und die daraufhin auf Tildrakizumab 200 mg umgestellt wurden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Zielkriterien zur Wirksamkeit:</u></p> <p><u>Psoriasis Area and Severity Index (PASI) und Physician´s Global Assessment (PGA)</u></p> <p>Der PASI und der PGA wurden zu folgenden Zeitpunkten (Untersuchungen) erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 (Untersuchung 2) • Woche 4 (Untersuchung 4) • Woche 8 (Untersuchung 5) • Woche 12 (Untersuchung 6) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 1)

		<ul style="list-style-type: none"> • Woche 16 (Untersuchung 7) • Woche 22 (Untersuchung 8) • Woche 28 (Untersuchung 9) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 2) • Woche 32 (Untersuchung 10) • Woche 36 (Untersuchung 11) • Woche 40 (Untersuchung 12) • Woche 46 (Untersuchung 13) • Woche 52 (Untersuchung 14) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 3) • Woche 60 (Untersuchung 15) • Woche 64 (Untersuchung 16) • Woche 76 (Untersuchung 17) • Woche 88 (Untersuchung 18) • Woche 100 (Untersuchung 19) • Woche 112 (Untersuchung 20) • Woche 124 (Untersuchung 21) • Woche 136 (Untersuchung 22) • Woche 148 (Untersuchung 23) • Woche 172 (Untersuchung 25) • Woche 196 (Untersuchung 27) • Woche 220 (Untersuchung 29) • Woche 244 (Untersuchung 31) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Follow-up) <p><u>Lebensqualitätsfragebogen / Dermatology Quality of Life Index (DLQI)</u></p> <p>Der DLQI wurde zu folgenden Zeitpunkten (Untersuchungen) erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 (Untersuchung 2) • Woche 12 (Untersuchung 6) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 1) • Woche 28 (Untersuchung 9) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 2) • Woche 40 (Untersuchung 12) • Woche 52 (Untersuchung 14) • Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung (Teil 3) <p><u>Ko-primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patienten, die einen PASI 75 nach Woche 12 erreichen.
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patienten, die einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 12 erreichen. <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patienten, die einen PASI 90 nach Woche 12 erreichen. • Anzahl Patienten, die einen PASI 75 nach Woche 28 erreichen. • Anzahl Patienten, die einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 28 erreichen. • Anzahl Patienten, die einen PASI 100 nach Woche 12 erreichen. <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patienten, die einen PASI 90 nach Woche 28, 40 und 52 erreichen. • Anzahl Patienten, die einen PASI 100 nach Woche 28, 40 und 52 erreichen. • Anzahl Patienten, die einen PASI 75 nach Woche 40 und 52 erreichen. • Anzahl Patienten, die einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 40 und 52 erreichen. • Veränderung des Anfangswertes des DLQI zu Woche 12, 28, 40 und 52. • Anzahl Patienten, die einen DLQI-Wert von 0 oder 1 erreichen nach Woche 12, 28, 40 und 52. • Anzahl Patienten, die einen PASI 75 und einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 52 erreichen, innerhalb der partiellen Responder, die zu Woche 28 ihre Dosierung erhöht haben (von 100 mg auf 200 mg). • Anzahl Patienten, die einen PASI 75 und einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 52 erreichen, innerhalb der partiellen Responder, die zu Woche 28 ihre Dosierung herabgesetzt haben (von 200 mg auf 100 mg). • Anzahl Patienten, die einen PASI 75 und einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte) nach Woche 52
--	--	---

		<p>erreichen, innerhalb der Etanercept-Nicht-Responder, die zu Woche 28 zu Tildrakizumab gewechselt haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Anfangswertes des PASI während der Studie. • Korrelation zwischen PASI und PGA Antwort. • Anteil Patienten, die einen DLQI-Wert < 5 erreichen nach Woche 12, 28, 40 und 52. • Anteil Patienten, mit einer Reduktion des DLQI-Wertes um ≥ 5 Einheiten gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 12, 28, 40 und 52. <p><u>Körperoberfläche / Body surface area (BSA)</u> Der BSA wurde zu folgenden Zeitpunkten (Untersuchungen) erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 (Untersuchung 2) <p><u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse / Adverse Events Die unerwünschten Ereignisse wurden zu jeder Untersuchung protokolliert.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Etwa 1050 Patienten sollten im Verhältnis 2:2:1:2 auf die Behandlungsarme randomisiert werden.</p> <p>Durch diese Probengröße, unter Annahme von 10% Placebo-Respondern für PASI 75 und einen PGA von „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Reduktion um mindestens zwei Punkte), hatte die Studie eine Power von $\geq 99\%$, um einen 57%-igen Unterschied zwischen Tildrakizumab und Placebo in der PASI 75 Antwort und einen Unterschied von 55% für den PGA von „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ zu detektieren.</p> <p>Des Weiteren kann, unter der Annahme von 56% Placebo-Respondern für die PASI 75 Antwort, ein Unterschied von 17% zwischen Tildrakizumab und Etanercept mit einer Power von $\geq 98\%$ detektiert werden (20%-iger Unterschied für einen PGA von „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ bei einer Power von $\geq 99\%$ und einer angenommenen Etanercept-Rate von 49%). Hierfür wurde ein zweiseitiger T-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ verwendet.</p> <p>Unter der Annahme von 2% Placebo-Respondern für eine PASI 90 Antwort konnte die Studie mit einer Power von $\geq 99\%$ einen Unterschied von 30% zwischen Tildrakizumab und Placebo detektieren.</p> <p>Unter der Annahme einer Placebo-Rate von 1% für eine PASI 100 Antwort konnte die Studie mit einer Power</p>

		<p>von $\geq 99\%$ einen Unterschied von 30% zwischen Tildrakizumab und Placebo detektieren.</p> <p>Ein Unterschied von 10% bei der PASI 90 Antwort zwischen Tildrakizumab und Etanercept konnte, unter der Annahme einer Etanercept-Rate von etwa 30%, mit einer Power von 73% detektiert werden.</p> <p>Ein Unterschied von 5% bei der PASI 100 Antwort zwischen Tildrakizumab und Etanercept konnte, unter der Annahme einer Etanercept-Rate von etwa 10%, mit einer Power von 46% detektiert werden.</p> <p>Unter der Annahme eines <i>screen-failure</i> (Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen) von etwa 15% müssten etwa 1235 Patienten gescreent werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden keine Zwischenanalysen für diese Studie geplant.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Ein schweres unerwünschtes Ereignis, eine Reaktion oder Komplikation auf bzw. durch die Medikation oder ein nicht akzeptierbares unerwünschtes Ereignis (inklusive einer TB), entweder durch die Studienmedikation verursacht oder nicht, welches eine Fortsetzung der Studienmedikation ausschließt. Dies beinhaltet die Entwicklung einer allergischen Reaktion oder andere potentiell ernsthafte Reaktionen auf die Studienmedikation, gemäß Protokoll. 6. Schwangerschaft: Eine Patientin die während der Studie schwanger wird muss diese sofort beenden. 7. Suboptimale Wirksamkeit, definiert als weniger als 50% Verbesserung des PASI gegenüber der Baseline zu Woche 28, bei Patienten die in Arm A oder B randomisiert wurden (Tildrakizumab 100 mg oder 200 mg). 8. PASI 75 Ansprechen in Patienten randomisiert zu Arm D (Etanercept 50 mg). <p><u>Zusätzliche Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Nicht-Einhaltung des Studienprotokolls. 9. Beginn einer Psoriasis Behandlung, die laut Protokoll verboten war. Während der gesamten Studie sollten die Patienten nur studienzugelassene Begleitmedikation nehmen, könnten aber zusätzliche Therapien aus Sicherheits- / Verträglichkeitsgründen, aus Sicht des Arztes brauchen. Der Gebrauch verbotener Medikationen könnte ein Grund für eine frühzeitige Beendigung der Studie darstellen. 10. Nicht-Einhaltung der Studienmedikation-Dosierung. 11. Lost to follow-up.

		<p>12. Das Recht des Patienten seine Einwilligungserklärung jederzeit mit oder ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen.</p> <p>13. Die Ansicht des Prüfarztes, dass es nicht im besten Interesse des Patienten ist, weiterhin an der Studie teilzunehmen.</p> <p>14. Die Entscheidung des Sponsors die Studie jederzeit zu beenden.</p> <p>Die Beendigung der Studie war endgültig. Eine Wiederaufnahme nach Studienabbruch war nicht erlaubt.</p> <p>Patienten, die frühzeitig abbrachen, mussten die Untersuchungen in der Follow-up Periode mitmachen, um die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und ADA-Antwort zu beobachten.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung von IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die randomisierte Behandlungszuteilung erfolgte an Tag 1, durchgeführt nach Regionen (z.B. Nordamerika, EU) und stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht: ≤ 90 kg oder ≥ 90 kg • Nicht-Ansprechen auf zumindest eine traditionelle systemische Therapie: Ja oder Nein • Vorherige Psoriasis-Behandlung mit Biologika: Ja oder Nein <p>Die Re-Randomisierung nach Woche 12 und 28 wurde ebenfalls nach Regionen durchgeführt und nach Körpergewicht stratifiziert.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten wurden, an Tag 1 mittels IWRS/ IVRS auf die vier Behandlungsarme aufgeteilt.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Die Randomisierung wurde durch die Firma PAREXEL International Corporation durchgeführt. Die Randomisierungsliste wurde durch einen Statistiker, der nicht mit der Studie assoziiert ist, erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Patienten (a) und Prüfarzte (b,c) waren verblindet.

	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?																																																																																																																									
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es handelt sich um eine Doppel-Dummy, doppelblinde Studie. Alle Placebos wurden durch den Sponsor hergestellt, um dem aktiven Produkt zu gleichen.																																																																																																																								
12	Statistische Methoden																																																																																																																									
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Ko-Primäre Zielkriterien:</u> Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Körpergewicht: ≤ 90 kg oder ≥ 90 kg und vorheriger Biologika-Behandlung: Ja oder Nein; für jede Tildrakizumab-Dosierung gegen Placebo; Missing as non-responders.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpoint/Variable (Description, Time Point)</th> <th>Primary vs. Supportive Approach</th> <th>Statistical Method</th> <th>Analysis Population</th> <th>Missing Data Approach</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Base Study: Co-primary Efficacy Endpoint</td> </tr> <tr> <td rowspan="5"> <ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 75 response at Week 12 Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least 2 grade reduction from baseline at Week 12 </td> <td>P</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>PP</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>ITT</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS</td> <td>LOCF</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS</td> <td>Multiple Imputation</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Alle sekundären Endpunkte wurden mit den selben Methoden wie die primären Endpunkte ausgewertet: Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Körpergewicht: ≤ 90 kg oder ≥ 90 kg und vorheriger Biologika-Behandlung: Ja oder Nein; für jede Tildrakizumab-Dosierung gegen Placebo und Etanercept; Missing as non-responders.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Base Study: Key Secondary Efficacy Endpoints</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5"> <ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 90 response at Week 12 </td> <td>P</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>PP</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>ITT</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS</td> <td>LOCF</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS</td> <td>Multiple Imputation</td> </tr> <tr> <td rowspan="5"> <ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 75 response at Week 12 Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least 2 grade reduction from baseline at Week 12 Proportion of subjects with PASI 75 response at Week 28 Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least 2 grade reduction from baseline at Week 28 </td> <td>P</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS Arms A, B, and D</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>PP Arms A, B, and D</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>ITT Arms A, B, and D</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS Arms A, B, and D</td> <td>LOCF</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS Arms A, B, and D</td> <td>Multiple Imputation</td> </tr> <tr> <td rowspan="5"> <ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 100 response at Week 12 </td> <td>P</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>PP</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>ITT</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS</td> <td>LOCF</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS</td> <td>Multiple Imputation</td> </tr> <tr> <td rowspan="5"> <ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 90 response at Week 12 Proportion of subjects with PASI 100 response at Week 12 </td> <td>P</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS Arms A, B, and D</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>PP Arms A, B, and D</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>ITT Arms A, B, and D</td> <td>Missing as non-responder</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS Arms A, B, and D</td> <td>LOCF</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>CMH^{††}</td> <td>FAS Arms A, B, and D</td> <td>Multiple Imputation</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Weiter sekundäre Zielkriterien:</u> Alle weiteren sekundären Endpunkte: Beschreibende Statistik; Population: FAS; Observed data only; Missing as missing.</p>	Endpoint/Variable (Description, Time Point)	Primary vs. Supportive Approach	Statistical Method	Analysis Population	Missing Data Approach	Base Study: Co-primary Efficacy Endpoint					<ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 75 response at Week 12 Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least 2 grade reduction from baseline at Week 12 	P	CMH ^{††}	FAS	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	PP	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	ITT	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	FAS	LOCF	S	CMH ^{††}	FAS	Multiple Imputation	Base Study: Key Secondary Efficacy Endpoints					<ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 90 response at Week 12 	P	CMH ^{††}	FAS	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	PP	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	ITT	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	FAS	LOCF	S	CMH ^{††}	FAS	Multiple Imputation	<ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 75 response at Week 12 Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least 2 grade reduction from baseline at Week 12 Proportion of subjects with PASI 75 response at Week 28 Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least 2 grade reduction from baseline at Week 28 	P	CMH ^{††}	FAS Arms A, B, and D	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	PP Arms A, B, and D	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	ITT Arms A, B, and D	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	FAS Arms A, B, and D	LOCF	S	CMH ^{††}	FAS Arms A, B, and D	Multiple Imputation	<ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 100 response at Week 12 	P	CMH ^{††}	FAS	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	PP	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	ITT	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	FAS	LOCF	S	CMH ^{††}	FAS	Multiple Imputation	<ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 90 response at Week 12 Proportion of subjects with PASI 100 response at Week 12 	P	CMH ^{††}	FAS Arms A, B, and D	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	PP Arms A, B, and D	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	ITT Arms A, B, and D	Missing as non-responder	S	CMH ^{††}	FAS Arms A, B, and D	LOCF	S	CMH ^{††}	FAS Arms A, B, and D	Multiple Imputation
Endpoint/Variable (Description, Time Point)	Primary vs. Supportive Approach	Statistical Method	Analysis Population	Missing Data Approach																																																																																																																						
Base Study: Co-primary Efficacy Endpoint																																																																																																																										
<ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 75 response at Week 12 Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least 2 grade reduction from baseline at Week 12 	P	CMH ^{††}	FAS	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	PP	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	ITT	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	FAS	LOCF																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	FAS	Multiple Imputation																																																																																																																						
Base Study: Key Secondary Efficacy Endpoints																																																																																																																										
<ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 90 response at Week 12 	P	CMH ^{††}	FAS	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	PP	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	ITT	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	FAS	LOCF																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	FAS	Multiple Imputation																																																																																																																						
<ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 75 response at Week 12 Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least 2 grade reduction from baseline at Week 12 Proportion of subjects with PASI 75 response at Week 28 Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least 2 grade reduction from baseline at Week 28 	P	CMH ^{††}	FAS Arms A, B, and D	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	PP Arms A, B, and D	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	ITT Arms A, B, and D	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	FAS Arms A, B, and D	LOCF																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	FAS Arms A, B, and D	Multiple Imputation																																																																																																																						
<ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 100 response at Week 12 	P	CMH ^{††}	FAS	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	PP	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	ITT	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	FAS	LOCF																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	FAS	Multiple Imputation																																																																																																																						
<ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects with PASI 90 response at Week 12 Proportion of subjects with PASI 100 response at Week 12 	P	CMH ^{††}	FAS Arms A, B, and D	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	PP Arms A, B, and D	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	ITT Arms A, B, and D	Missing as non-responder																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	FAS Arms A, B, and D	LOCF																																																																																																																						
	S	CMH ^{††}	FAS Arms A, B, and D	Multiple Imputation																																																																																																																						

Endpoint/Variable (Description, Time Point)	Primary vs. Supportive Approach ¹	Statistical Method	Analysis Population	Missing Data Approach
Base Study: Other Secondary Efficacy Endpoints				
Part 1				
• Proportion of subjects with DLQI score of 0 or 1 at Week 12	P	CMH ¹¹	FAS	Observed data only
• Change from baseline in DLQI at Week 12	P	cLDA	FAS	Model based
• Change and percent change from baseline in PASI score at Week 12	P	Descriptive statistics	FAS	Observed data only
Part 2				
• Proportion of subjects with PASI 90, 100 response at Week 28	P	CMH ¹¹	FAS, Arms A, B, and D	Observed data only
• Proportion of subjects with DLQI score of 0 or 1 at Week 28	P	cLDA	FAS Arms A, B, and D	Model based
• Proportion of subjects with PASI 75, 90, 100 response at Week 28	P	Descriptive statistics	FAS, Arm C	Observed data only
• Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least 2 grade reduction from baseline at Week 28	P	Descriptive statistics	FAS, Arm C	Observed data only
• Proportion of subjects with DLQI score of 0 or 1 at Week 28	P	Descriptive statistics	FAS	Observed data only
• Change from baseline in DLQI at Week 28	P	Descriptive statistics	FAS	Observed data only
• Change and percent change from baseline in PASI score over time from randomization to Week 28	P	Descriptive statistics	FAS	Observed data only
Part 3				
• PASI 75 response rate at Week 52	P	Descriptive statistics	FAS, 100 mg partial responders at Week 28	Observed data only
• Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least 2 grade reduction from baseline at Week 52	P	Descriptive statistics	FAS, 200 mg responders at Week 28	Observed data only
• Change and percent change from baseline in PASI score over time	P	Descriptive statistics	FAS, 100 mg partial responders at Week 28 who remain on original dose; Arms A and B	Observed data only
• Proportion of subjects with PASI 75, 90, 100 response at Weeks 40 and 52	P	Descriptive statistics	FAS (partial responders at Week 28 who remain on original dose; Arms A and B)	Observed data only
• Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least 2 grade reduction from baseline at Weeks 40 and 52	P	Descriptive statistics	FAS (Arm C)	Observed data only
• Change and percent change from baseline in PASI score over time	P	Descriptive statistics	FAS, subjects who crossover from etanercept to tildrakizumab	Observed data only
• Proportion of subjects with DLQI score of 0 or 1 at Weeks 40 and 52	P	Descriptive statistics	FAS, subjects who crossover from etanercept to tildrakizumab	Observed data only
• Change from baseline in DLQI score at Weeks 40 and 52	P	Descriptive statistics	FAS, subjects who crossover from etanercept to tildrakizumab	Observed data only
• Proportion of subjects with PASI 75 at Weeks 12 and 28	S	CI for tildrakizumab vs Etanercept	FAS, Arms A and B pooled with Arm C after re-randomization	Observed data only
• Proportion of subjects with PGA "clear" or "minimal" with at least 2 grade reduction from baseline at Weeks 12 and 28	S	CI for tildrakizumab vs Etanercept	FAS, Arms A and B pooled with Arm C after re-randomization	Observed data only
¹¹ Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by body weight (<90 kg, >90 kg) and prior exposure to biologic therapy for psoriasis (Yes, No) Constrained longitudinal data analysis model with covariates adjusted for body weight (<90 kg, >90 kg) and prior exposure to biologic therapy for psoriasis (Yes, No), time and the interaction of treatment by time CI = Confidence Interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; FAS = Full Set Analysis; ITT = Intent to treat; LOCF = Last observation carried forward; P = Primary approach; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment; PP = Per protocol; S = Secondary approach				

Zielkriterien zur Sicherheit:
 Die statistische Auswertung zur Sicherheit basierte auf der ASaT Population und folgte einem gestuften Ansatz. Die Stufen unterschieden sich in den durchgeführten Analysen:

Time Period	Treatment Comparison	Time Period of Evaluation ¹	Safety Tier	p-Value	95% CI	Descriptive Statistics
Base Study	Each dose of tildrakizumab compared to placebo and to etanercept	Part 1	Tier 1	X	X	X
			Tier 2		X	X
			Tier 3			X
	Each dose of tildrakizumab (Arm A & B) compared to etanercept (Arm D)	Part 1 and Part 2 cumulative	Tier 1	X	X	X
			Tier 2		X	X
			Tier 3			X

¹Based on event onset date
 CI = confidence interval

Sicherheitsparameter und unerwünschte Ereignisse wurden a priori für jede der drei Stufen definiert:

		Safety Tier	Safety Endpoint [†]
		Tier 1	<ul style="list-style-type: none"> Percent of subjects with severe infections^{††} Percent of subjects with malignancies (excluding carcinoma in situ of the cervix) Percent of subjects with non-melanoma skin cancer Percent of subjects with melanoma skin cancer Percent of subjects with confirmed Extended MACE Percent of subjects with drug-related hypersensitivity reactions (anaphylaxis, urticarial, angioedema, etc.)
		Tier 2	<ul style="list-style-type: none"> Percent of subjects with any adverse event Percent of subjects with any drug-related adverse event Percent of subjects with any serious adverse event Percent of subjects with discontinuation due to adverse events Percent of subjects with discontinuation due to drug-related adverse events Percent of subjects with specific adverse events, SOC's, or PDLCS (incidence ≥4 of subjects in one of the treatment groups) Percent of subjects with death Percent of subjects with any adverse event associated with anti-drug antibodies Percent of subjects with confirmed MACE Percent of subjects with confirmed thrombotic/ embolic/ischemic cardiovascular events (including MACE and Extended MACE)
		Tier 3	<ul style="list-style-type: none"> Percent of subjects with specific adverse events, SOC's or PDLCS (incidence <4 of subjects in all of the treatment groups) Change from baseline results (labs, ECGs, vital signs)
		Safety Tier	Safety endpoint [†]
		<small>†Adverse Experience references refer to both Clinical and Laboratory adverse events. ††Defined as any infection meeting the regulatory definition of a serious adverse event, or any infection requiring IV antibiotics whether or not reported as a serious event, as per the regulatory definition. ECG = electrocardiogram; MACE = major adverse cardiac events; PDLCS = predefined limits of change; SOC = system organ class.</small>	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Wirksamkeit, hinsichtlich der primären und sekundären Zielkriterien wurde für folgende Subgruppenanalysen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> Körpergewicht: ≤ 90 kg oder ≥ 90 kg Nicht-Ansprechen auf zumindest eine traditionelle systemische Therapie: Ja oder Nein Vorherige Psoriasis-Behandlung mit Biologika: Ja oder Nein <p>Supportive Untersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter: < 65 oder ≥ 65 Geschlecht Ethnie Region TNF-α-Antagonisten Antwort innerhalb der Patienten, die bereits gegen Psoriasis behandelt wurden: Ja oder Nein Psoriasis-Arthritis: Ja oder Nein 	
Resultate			
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)		
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Alle randomisierten Patienten erhielten auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation und waren Teil des Full Analysis Set. Daher ergibt sich:</p> <p>a) Insgesamt wurden 1090 Patienten randomisiert (Placebo: 156, Tildrakizumab 100 mg: 307, Tildrakizumab 200 mg: 314, Etanercept: 313)</p> <p>b) Insgesamt erhielten 1090 Patienten die geplante Intervention (Placebo: 156, Tildrakizumab 100 mg: 307, Tildrakizumab 200 mg: 314, Etanercept: 313)</p> <p>c) Insgesamt wurden 1090 Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (Placebo: 156, Tildrakizumab 100 mg: 307, Tildrakizumab 200 mg: 314, Etanercept: 313)</p>	

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart Abbildung 4-7.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Beginn der Studie (Erste Untersuchung des ersten Patienten): 12.02.2013</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Phase vor der Basis-Studie: 4 Wochen • Optionale Langzeit-Sicherheitsstudie nach der Basis-Studie : 4 Jahre • Follow-up Periode/Wash-out nach Langzeit-Sicherheitsstudie: 20 Wochen <p>Letzte Untersuchung des letzten Patienten für die Basis-Studie (Woche 0-52): 28.09.2015</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Die randomisierte Behandlungsphase endete planmäßig.</p> <p>Die Langzeit-Sicherheitsstudie läuft zum Zeitpunkt der Dossierabgabe noch.</p>
a: nach CONSORT 2010.		

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

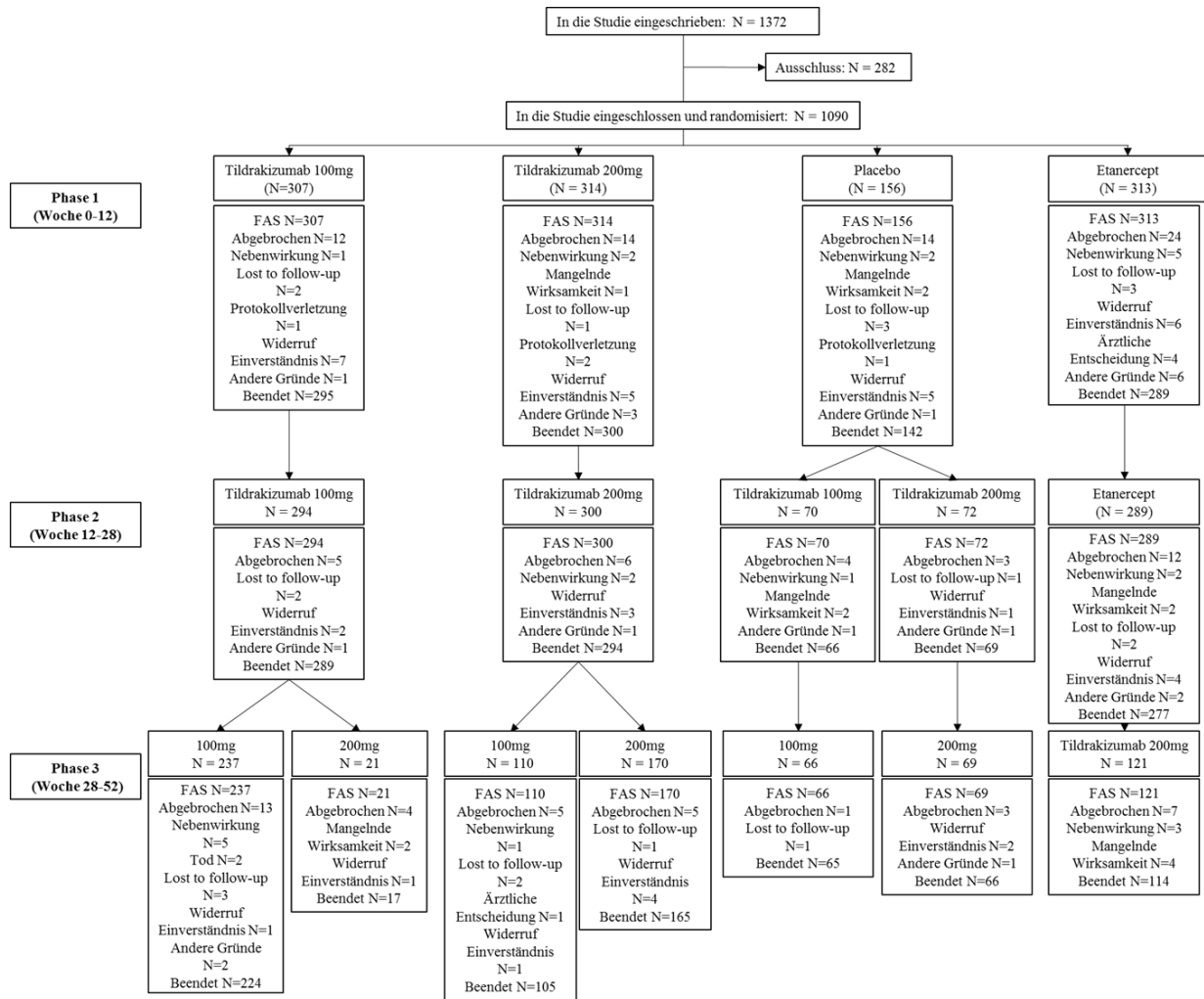


Abbildung 4-7: Patientenfluss-Diagramm Studie P011

Tabelle 4-94: Studiendesign und -methodik für die PRIME-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung</p> <p>Nachweis der Wirksamkeit von Secukinumab im Vergleich zu Fumaderm basierend auf der PASI 75 Response zu Woche 24 bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis</p> <p>Statistische Nullhypothesen:</p> <p>Es besteht kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der Wahrscheinlichkeit (Odds) eine PASI 75 Response zu Woche 24 zu erreichen</p> <p>Getestete Hypothesen:</p> <p>H0: Bezogen auf die PASI 75 Response zu Woche 24 besteht kein Unterschied zwischen Secukinumab und Fumarsäureestern ; H0: $(p1 / (1 - p1)) / (p0 / (1 - p0)) = 1$</p> <p>HA: Bezogen auf die PASI 75 Response zu Woche 24 besteht ein Unterschied zwischen Secukinumab und Fumarsäureestern; HA: $(p1 / (1 - p1)) / (p0 / (1 - p0)) \neq 1$</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert; Zuteilungsverhältnis 1:1</p> <p>Verblindung: offenes Studiendesign, Verblindung des Endpunkterhebers für PASI und NAPSI</p> <p>Studienhorizont: 2 Studienphasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (1-4 Wochen) • Behandlungsphase (Woche 5-28) <p>Design: aktiv-kontrolliert, zweiarmig, parallel</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: IIIb</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit hämatologischen Laborergebnissen $>1x$ ULN oder $>1x$ LLN können eingeschlossen werden, wenn die Abweichung vom Prüfarzt als klinisch irrelevant eingestuft wird • Auf Basis einer Empfehlung in deutschen Leitlinien wurde eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Patienten, die u.a. an einer

		<p>Proteinurie leiden, als Grund für eine Reduktion der Dosis festgelegt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologische Veränderungen der Blutwerte werden in den Laborergebnissen des Zentrallabors mit „++“ markiert und die Entscheidung, ob eine Veränderung als pathologisch erachtet wird, obliegt dem Prüfarzt • Auf Basis einer Empfehlung in deutschen Leitlinien wurde dargelegt, dass Eosinophilie verursacht durch eine Behandlung mit Fumaderm vorübergehend ist und zwischen Woche 4 und 10 auftritt. Patienten mit Eosinophilie können die Studie fortsetzen, auch wenn sie im Zentrallabor mit „++“ markiert wurden, wenn sich die Eosinophilie als vorübergehend herausstellt und der Nutzen das Risiko für den Patienten bei Fortsetzung der Behandlung überwiegt. Die Entscheidung wird im Ermessen des Prüfarztes getroffen. • Anzeichen und Symptome einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie wurden als Beispiel für UEs hinzugefügt, welche nach Erachten des Prüfarztes/qualifizierter Mitarbeiter den Patienten dazu veranlassen können, die Studie abubrechen. • Fotografie wurde als optionale Möglichkeit eingeführt. Die Anwendung bedarf einer zusätzlichen Zustimmung des betroffenen Patienten. • Die Ausgabe von Fumaderm®-Tabletten wurde im Visitschema ergänzt. <p><u>Amendment 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Interaktion mit HTA-Institutionen und Kostenträgern wird ein regulatorischer Überblick als Interimsanalyse auf Basis der bisher verfügbaren Daten im ersten Quartal 2016 eingeführt. Die Ergebnisse werden durch einen unabhängigen Statistiker analysiert und werden nur einer vordefinierten, regulierten Gruppe bestehend aus Novartis-Mitarbeitern zur Interaktion mit HTA-Institutionen und Kostenträgern zugänglich gemacht. Die verantwortlichen Personen für die klinische Studie, die Prüfer, das weitere Personal und die Patienten werden die Ergebnisse des regulatorischen Überblicks nicht einsehen können, bis die Studiendatenbank vollständig erfasst wurde und das „blinded data review meeting“ erfolgt ist. • Patienten mit Serumkreatinin >1x ULN können eingeschlossen werden, wenn die Abweichung vom Prüfarzt als klinisch irrelevant eingestuft wird
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit Fumaderm behandelt werden und einen Serumkreatinin-Wert >1x ULN entwickeln, können die Studie fortsetzen, wenn die Abweichung vom Prüfarzt als klinisch irrelevant eingestuft wird • Es wurde ein neues Einschlusskriterium definiert: Patienten, für die Fumaderm als patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumaderm, Ciclosporin, Methotrexat und Phototherapie (Balneophototherapie, PUVA, NB-UVB) durch den Prüfarzt bestätigt wird • Die Bestätigung, dass für den Patienten, Fumaderm als patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumaderm, Ciclosporin, Methotrexat und Phototherapie (Balneophototherapie, PUVA, NB-UVB) vom Prüfarzt empfohlen wird, wird als Teil der Baseline Charakteristika festgehalten. Falls benötigt, kann die Bestätigung retrospektiv eingeholt werden. • Die Kriterien zum Studienabbruch wurden ergänzt aufgrund von Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie • Die Untersuchung auf Anzeichen und Symptome einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie wurden zum Untersuchungsplan und der Beurteilung hinzugefügt • Fehler im Beurteilungsplan sowie in den Beurteilungen wurden behoben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fähigkeit, mit dem Prüfarzt zu kommunizieren und das Procedere zu verstehen sowie sich an die Anforderungen der Studie halten zu können • Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten • Frauen und Männer ≥ 18 Jahre • Diagnose einer chronischen Plaque-Psoriasis mindestens 6 Monate vor Randomisierung • Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die Kandidaten für eine systemische Therapie zum Zeitpunkt der Randomisierung sind (PASI-Score > 10, betroffene Körperoberfläche (BSA) $\geq 10\%$ sowie einem DLQI > 10) • Patienten, für die eine topische Psoriasis Behandlung nicht länger ausreichend ist (Unzureichende Wirkung, Intoleranz oder Kontraindikationen einer topischen Psoriasis-

		<p>Behandlung müssen in der medizinischen Vergangenheit des Patienten dokumentiert sein, durch den Patienten berichtet werden oder beim Screening erfasst werden)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, für welche im Ermessen des Prüfarztes zu erwarten ist, dass Fumaderm die patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von Fumaderm, Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) ist <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Psoriasis-Arten als chronische Plaque-Psoriasis • Arzneimittel-induzierte Psoriasis • Vorherige Einnahme von Biologika, welche IL-17A- oder IL-17RA-Rezeptor-Modulatoren als Target haben • Vorherige Einnahme von Fumaderm oder anderen Fumarsäurepräparaten • Laufende Behandlung mit anderen verbotenen Psoriasis- und Nicht-Psoriasis-Therapien. Auswaschphasen müssen eingehalten werden. Alle anderen vorherigen, begleitenden Nicht-Psoriasis-Behandlungen müssen mindestens 4 Wochen vor Randomisierung mit stabiler Dosierung angewendet werden • Geplante Impfung mit Lebendimpfstoffen während der Studie • Therapie mit einem anderen Studienpräparat innerhalb der ersten 4 Wochen nach Studienbeginn oder während einer Zeitspanne von 5 Halbwertszeiten des Studienpräparats • Bekannte Allergien auf Secukinumab und/oder anderen Bestandteilen von Secukinumab • Patienten mit einer Latexallergie • Bekannte Allergie auf Fumarsäurepräparate oder andere Komponenten von Fumaderm INITIAL/Fumaderm (Croscarmellose-Natrium, Talk, Magnesiumstearat, Farbstoffe E171 und E132, Methacrylicsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1), Methacrylicsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Macrogol 6000, Simecon, Povidon, Citronensäuretriethylester, Mikrokristalline Cellulose, hochzerstreutes Siliciumdioxid) • Historie einer bestehenden, chronischen oder rezidivierenden Infektionskrankheit oder einem Befall durch Atemwegserkrankungen und/oder Harnwegsinfektionen oder einer aktiven Tuberkulose zum Screening-Zeitpunkt bestätigt durch einen positiven QuantiFERON TB-Gold-Test. Patienten mit positivem oder intermediären QuantiFERON TB-Gold-Test
--	--	--

		<p>können an der Studie teilnehmen, wenn eine Tuberkulose-Behandlung 12 Wochen vor Randomisierung abgeschlossen ist und keine aktive Tuberkulose nachweisbar ist. Wenn eine latente Tuberkulose nachweisbar ist, muss die Behandlung vor der Randomisierung entsprechend der länderspezifischen Leitlinien initiiert und beibehalten werden für mindestens 4 Wochen vor Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Medikation aufgrund von HIV; Hepatitis B oder C vor Randomisierung • Patienten mit Morbus Crohn • Patienten mit einer schwereren Leberkrankheit • Patienten mit einer schwereren gastrointestinalen Krankheit einschließlich ventrikulärer und duodенaler Geschwüre • Patienten mit schwereren Nierenerkrankungen oder einem Serumkreatininwert > 1x ULN. Patienten mit einem Serumkreatininwert > 1x ULN können an der Studie teilnehmen, falls die abweichenden Laborwerte vom Prüfarzt als klinisch irrelevant eingestuft werden. • Patienten mit bekannter hämatologischer Krankheit oder bei einem hämatologischen Laborwert > 1x ULN oder < 1x LLN zum Zeitpunkt des Screenings bei einem der folgenden Werte: Erythrocytenanzahl, Leukozytenanzahl, Lymphozytenanzahl, Monozyten, Neutrophile, Basophile, Eosinophile, Thrombozyten, Hämoglobin. Patienten mit einem Hämoglobinwert von >1x ULN oder < 1x LLN können an der Studie teilnehmen, wenn die abweichenden Laborwerte vom Prüfarzt als klinisch irrelevant eingestuft werden. • Schwangerschaft und Stillzeit • Gebärfähige Frauen ohne wirksame Verhütungsmethoden (während der Studie und 16 Wochen nach Therapieende) • Grunderkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes zur Immunschwäche des Patienten führen oder eine immunmodulatorische Therapie erfordern • Malignität eines Organsystems (behandelt oder unbehandelt), unabhängig davon ob es in den letzten 5 Jahren Anzeichen für einen Rückfall oder neue Metastasen gegeben hat • Signifikante medizinische Probleme, u.a. unkontrollierter Blutdruck, kongestive Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) • Bestehende oder kürzlich manifestierte demyelinisierende Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Medizinische oder psychiatrische Störung, welche nach Meinung des Prüfarztes zu Protokollverletzungen führen würde • Bestehende schwere, progressive oder unkontrollierte Erkrankung, welche nach Meinung des Prüfarztes dazu führt, dass der Patient für die Studie ungeeignet ist • Unfähigkeit und fehlende Bereitschaft sich wiederholten Venenpunkturen zu unterziehen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, Durchführung in 33 Studienzentren in Deutschland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Secukinumab 300mg Secukinumab 300mg zu W0,1,2,3 und ab W4 Q4W, je 2s.c.-Inj. Je 150mg</p> <p>Fumaderm Fumaderm INITIAL W0, je 1 Tablette abends Fumaderm INITIAL W1, je 1 Tablette morgens und abends Fumaderm INITIAL W2, je 1 Tablette morgens, mittags und abends bis eine 40er-Tabletten-Packung verbraucht ist W2-3, ab dem Tag, an dem die Fumaderm INITIAL 40er-Packung verbraucht wurde und in Woche 3 jeweils 1 Tablette abends. Fumaderm W4, je 1 Tablette morgens und abends Fumaderm W5, je 1 Tablette morgens, mittags und abends Fumaderm W6, je 1 Tablette morgens und mittags, 2 Tabletten abends Fumaderm W7, 2 Tabletten morgens, 1 Tablette mittags und 2 Tabletten abends Fumaderm W8-24, je 2 Tabletten morgens, mittags und abends</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien: Nachweis der Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumaderm im Hinblick auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil PASI 75-Responder zu Woche 24 <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung zur Wirksamkeit von Secukinumab in Vergleich zu Fumaderm auf PASI und PASI-Responderraten in den Wochen 1,2,3,4,5,6,8,12,16,20 und 24 • Untersuchung zur Wirksamkeit von Secukinumab in Vergleich zu Fumaderm hinsichtlich BSA in den Wochen 1,2,3,4,5,6,8,12,16,20 und 24 • Untersuchung zur Wirksamkeit von Secukinumab in Vergleich zu Fumaderm

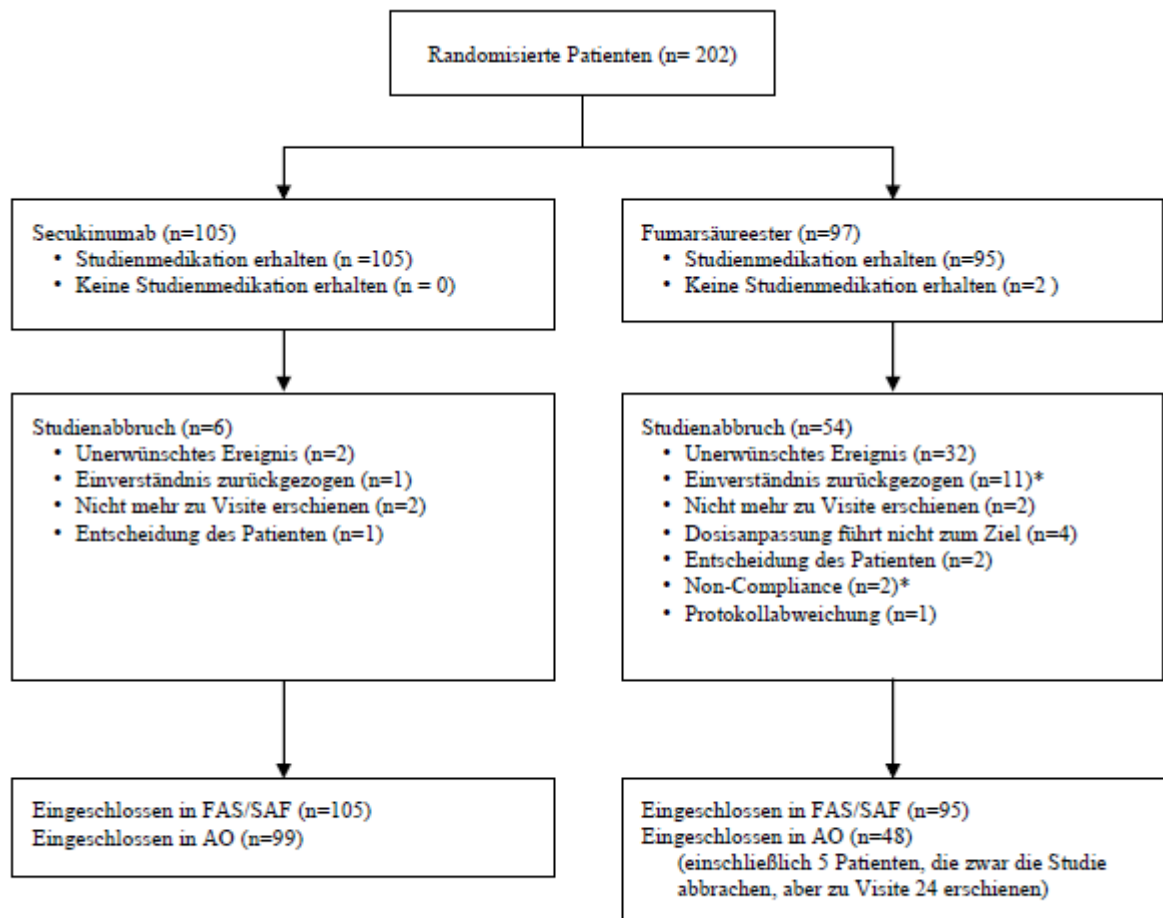
		<p>hinsichtlich IGA mod. 2011 und IGA mod. 2011 0/1-Response in den Wochen 1,2,3,4,5,6,8,12,16,20 und 24</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung zur Auswirkungen von Secukinumab in Vergleich zu Fumaderm auf DLQI und DLQI 0/1-Response in den Wochen 1,2,3,4,5,6,8,12,16,20 und 24 • Untersuchung zur Auswirkungen von Secukinumab in Vergleich zu Fumaderm auf SF-36-Response in den Wochen 4,16 und 24 • Untersuchung zur Auswirkungen von Secukinumab in Vergleich zu Fumaderm auf NAPSI-Response in den Wochen 1,2,3,4,5,6,8,12,16,20 und 24
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Primärer Endpunkt: PASI 75-Response zu Woche 24</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichte PASI 75-Responderrate zu Woche 24 für Secukinumab: 85 % • Erreichte PASI 75-Responderrate zu Woche 24 für Fumarsäureester: 60 % <p>Demnach wären 75 Patienten pro Behandlungsarm erforderlich, um eine Teststärke von 90 % und $\alpha = 0,05$ zu erreichen. Um jedoch Unsicherheiten in den Annahmen sowie Studienabbrüche und Protokollverletzungen zu korrigieren, wurden insgesamt 200 Patienten (100 Patienten pro Arm) randomisiert.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient kann jederzeit die Teilnahme an der Studie abbrechen • Einschätzung des Prüfarztes, dass eine Fortführung der Behandlung einen Nachteil für den Gesundheitszustand des Patienten ergäbe <p>Die Studie muss unterbrochen werden bei Eintritt eines der folgenden UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit Fumaderm oder Fumaderm INITIAL behandelt werden, weisen eine Leukopenie (Leukozytenanzahl $< 3000/\mu\text{l}$) ODER einen starken Rückgang der Leukozyten im Vergleich zu Baseline auf • Patienten, die mit Fumaderm oder Fumaderm INITIAL behandelt werden, weisen eine Lymphopenie auf (Lymphozytenanzahl $< 500/\mu\text{l}$) • Patienten, die mit Fumaderm oder Fumaderm INITIAL behandelt werden, erfahren einen

		<p>Lymphozytenrückgang auf $< 700/\mu\text{l}$ über einen Zeitraum von 2-4 Wochen trotz Verminderung der Dosierung. Alternative Ursachen sollten vorher ausgeschlossen worden sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit Fumaderm oder Fumaderm INITIAL behandelt werden, erfahren pathologische Veränderungen des Blutbilds, welche nicht Leukozyten oder Lymphozyten betreffen. • Patienten, die mit Fumaderm oder Fumaderm INITIAL behandelt werden, erfahren einen Anstieg des Serumkreatinins $> 1x$ ULN, welcher vom Prüfarzt als bedenklich eingestuft wird • Patienten mit neurologischen, kognitiven oder psychiatrischen Symptomen, bei denen eine progressive multifokale Leukenzephalopathie vermutet wird • UE, die unter der Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten einen Abbruch der Studienteilnahme erforderlich machen (Ermessen des Prüfarztes) • Des Weiteren muss die Studie in den folgenden Fällen unterbrochen werden: • Jegliche Abweichung der Laborergebnisse, die unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten eine weitere Teilnahme ausschließt (Ermessen des Prüfarztes) • Schwangerschaft • Behandlung mit verbotenen Behandlungsmethoden • Die Studie kann unterbrochen werden nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung, wenn • Die optionale Dosisanpassung bei Patienten, die mit Fumaderm behandelt wurden, nicht zu dem gewünschten Ziel führte • Das therapeutische Ziel von Patienten, die mit Secukinumab behandelt wurden, nicht innerhalb von 16 Wochen erreicht wurde
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wird von einem validierten System erstellt, das automatisiert eine zufällige Zuweisung auf einen der beiden Behandlungsarme unter Berücksichtigung des vordefinierten Verhältnisses vornimmt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierungsliste wurde in zufällig alternierenden Blöcken der Größe 4 bzw. 6 erzeugt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Zentrum.

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	Bei der Randomisierungsvisite teilt der Prüfarzt den Patienten zur niedrigsten verfügbaren Randomisierungsnummer zu. Anschließend öffnet der Prüfarzt einen versiegelten Umschlag mit der dazugehörigen Behandlungszuweisung. Er behandelt den Patienten entsprechend der auf der Karte notierten Behandlung Aufnahme in die Studie bei der Randomisierungsvisite durch den Prüfarzt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsnummer wird durch das folgende Vorgehen generiert, um sicherzustellen, dass die Behandlungszuweisung unverzerrt ist und verdeckt für Patienten und Prüfarzt bleibt. Eine Randomisierungsliste wird durch ein validiertes System erstellt, das die zufällige Zuteilung auf die Behandlungsarme zu Randomisierungsnummern in einem bestimmten Verhältnis automatisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Nicht verblindet</p> <p>b) Nicht verblindet</p> <p>c) Verblindung für PASI und NAPSI, alle weiteren Endpunkte wurden nicht verblindet erhoben</p> <p>Die Verblindung des Endpunkterhebers zu PASI und NAPSI wurde anhand der folgenden Kriterien für die gesamte Studienlaufzeit sichergestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierungsdaten, Patientenakten und CRF werden streng vertraulich behandelt bis zum Zeitpunkt der Entblindung und sind nicht zugänglich für den verblindeten Endpunkterheber • Der verblindete Endpunkterheber übernimmt keine weiteren Aufgaben im Rahmen der Studie außer der Dokumentation der Wirksamkeitsparameter • Patienten und verblindete Endpunkterheber werden sowohl während der Bewertungen als auch zu jeder anderen Zeit angehalten nicht über die Studie zu sprechen, insbesondere nicht über die Applikation der Studienmedikation • Der verblindete Endpunkterheber und alle beteiligten Personen werden angehalten nicht über die Studie oder Patienten zu sprechen, wenn der verblindete Endpunkterheber anwesend ist, außer es handelt sich um administrative Themen. Insbesondere Themen zur Sicherheit, Wirksamkeit oder Behandlungsverteilung sollen nicht mit dem

		<p>verblindeten Endpunkterheber besprochen werden</p> <p>Eine Verblindung der Patienten und des Prüfarztes war aufgrund der verschiedenen Applikationswege, der unterschiedlichen Anwendungs-Häufigkeit sowie der individuellen Dosistitration für Fumaderm nicht möglich.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für die Bewertung der Wirksamkeits-Endpunkte wurde das Full Analysis Set, für sicherheitsbezogene Variablen das Safety Set und für die Baselinecharakteristika das Randomized Set zugrunde gelegt.</p> <p>Analyse des primären Endpunkts</p> <p>Zur Analyse des primären Endpunkts wurde ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell mit den festen Effekten Behandlung und Studienzentrum, adjustiert auf den PASI-Score bei Studienbeginn, verwendet.</p> <p>Für die geschätzten Odds Ratios wurden neben den zweiseitigen p-Werten korrespondierende zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt.</p> <p>Die primäre Analyse erfolgte für das FAS.</p> <p>Weitere Analysen des primären Endpunkts</p> <p>Zusätzlich wurde das primäre Zielkriterium im Hinblick auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mittels Chi-Quadrat Homogenitätstest verglichen. Für die Darstellung wurden das Relative Risiko und die Absolute Risikodifferenz berechnet und neben den zweiseitigen p-Werten korrespondierende zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Für die Zeit bis zum Ersteintritt des primären Endpunkts wurden Kaplan-Meier Schätzer sowie HR basierend auf Cox-Regressionen mit den Faktoren Behandlung, Wert der Variablen des zu Grunde liegenden intervallskalierten Scores des jeweils betrachteten Endpunkts zu Studienbeginn und Studienzentrum berechnet.</p> <p>Analysen zu sekundären Endpunkten</p> <p>Alle binären sekundären Endpunkte wurden analog zum primären Endpunkt ausgewertet. Zusätzlich wurde für stetige Endpunkte die (adjustierte) Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und das dazugehörige Konfidenzintervall mit p-Wert berechnet. Ergänzend werden der Wert der Variablen zu Studienbeginn und die zugehörige Standardabweichung für jeden Behandlungsarm angegeben. In das zugrundeliegende ANCOVA-Modell wurden die</p>

		Faktoren Behandlungsarm und Studienzentrum und der Kovariate Wert der Variable zu Studienbeginn aufgenommen. Entsprechend der IQWiG-Methoden wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus für sekundäre Endpunkte vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Subgruppenmerkmale mit denselben statistischen Analysemethoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien durchgeführt unter Hinzunahme eines Interaktionsterms Subgruppe Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter • Krankheitsschwere • Studienzentrum
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart Abbildung 4-8
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) Gesamt: n=202 <ul style="list-style-type: none"> • Secukinumab: n=105 • Fumarsäureester: n=97 b) Gesamt: n=200 <ul style="list-style-type: none"> • Secukinumab: n=105 • Fumarsäureester: n=95 c) Gesamt: n=200 <ul style="list-style-type: none"> • Secukinumab: n=105 • Fumarsäureester: n=95
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	2 Patienten haben die Studie nach Randomisierung abgebrochen und keine Studienmedikation erhalten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening Phase: 1-4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete gemäß Protokoll nach der Durchführung der letzten Visite für den letzten randomisierten Patienten.
a: nach CONSORT 2010.		



*einschließlich eines Patienten, der keine Studienmedikation erhalten hat

Abbildung 4-8: Flussdiagramm der Patienten in der PRIME-Studie

Tabelle 4-95: Studiendesign und -methodik für die RHBZ-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester und Methotrexat bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind.</p> <p>Ziele/Hypothesen</p> <p><u>Koprimäre Studienziele</u> (adjustiert mittels Hochberg Korrektur)</p> <p>(1) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 75 in Woche 24.</p> <p>(2) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab gegenüber Methotrexat hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 75 in Woche 24.</p> <p><u>Wichtige sekundäre Studienziele</u></p> <p>Adjustiert für Multiples Testen mittels Hochberg Korrektur:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Fumarsäureester hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 90 in Woche 24 2) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Fumarsäureester hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 100 in Woche 24 3) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Fumarsäureester hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung auf sPGA (0 oder 1) und um mindestens 2 Punkte in Patienten mit einem Baseline sPGA ≥ 1 in Woche 24 4) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Fumarsäureester hinsichtlich des Anteils der Patienten mit DLQI (0 oder 1) in Woche 24 5) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber

		<p>Methotrexat hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 90 in Woche 24</p> <p>6) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Methotrexat hinsichtlich des Anteils der Patienten mit PASI 100 in Woche 24</p> <p>7) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Methotrexat hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung auf sPGA (0 oder 1) und um mindestens 2 Punkte in Patienten mit einem Baseline sPGA \geq 1 in Woche 24</p> <p>8) Test einer Überlegenheit von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen gegenüber Methotrexat hinsichtlich des Anteils der Patienten mit DLQI (0 oder 1) in Woche 24</p> <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <p>Überlegenheit von Ixekizumab gegenüber Fumarsäureester und Methotrexat hinsichtlich der Variablen, die in Zeile 6 (Zielkriterien) dieser Tabelle aufgeführt sind.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Nationale, multizentrische, randomisierte, 3-armige, aktiv kontrollierte, offene, parallele Phase 3b Studie zum Vergleich von Ixekizumab gegen Fumarsäureester und Methotrexat mit offener Extensionsphase. Die Randomisierung erfolgte ohne Stratifizierung im Verhältnis 1:1:1.</p> <p>Die Endpunkterhebung erfolgte, mit Ausnahme der Patientenfragebögen und der Sicherheitsendpunkte, verblindet.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment (a) vom 02. Oktober 2015</p> <p>Amendment (b) vom 04. November 2015</p> <p>Amendment (c) vom 07. April 2016</p> <p>Amendment (d) vom 07. Juni 2016</p> <p>Amendment (e) vom 23. September 2016</p> <p>SAP Version 2 vom 20. Januar 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit Amendment (a) wurde Abstinenz als Verhütungsmethode gestrichen und vulnerable Personen von der Studie ausgeschlossen. • Einschlusskriterium 3 wurde dahingehend ergänzt, dass zum Screening und zu Baseline der DLQI > 10 betragen musste. • Mit Amendment (b) wurde die Methode zum Ersetzen fehlender Werte wurde von Last

		<p>Observation Carried Forward auf modified Baseline Observation Carried Forward (mBOCF) geändert, was konsistent mit der Verwendung der NRI Imputation ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium 25 wurde auf Wunsch der FDA in der Formulierung angepasst, insofern der Zeitraum der Suizidhistorie näher spezifiziert wurde („≤ 30 days“). • Die Erhebungszeitpunkte für den PBI wurden im Studienablaufplan hinzugefügt. • Im Anhang 2 wurde spezifiziert, dass das Ausfüllen des DLQI auch an den Zeitpunkten Screening, Woche 8 und Woche 16 notwendig ist, um das Einschlusskriterium 3 zu erfüllen und zu den entsprechenden Entscheidungszeitpunkten die Datenbasis für die weitere Methotrexat-Therapie vorliegen zu haben. • Mit Amendment (c) wurde auf Anforderung der FDA die Columbia Suicide Severity Rating Scale als zusätzliche Sicherheitsanalyse eingeführt. • Mit Amendment (d) wurde nach Abschluss der 24-wöchigen randomisierten Behandlung eine offene Extensionsphase eingeführt, in der alle Patienten Ixekizumab erhalten konnten, sofern sowohl Prüfarzt als auch Patient der Meinung waren, dass der Patient davon profitieren würde. Das Ziel dieser 36-wöchigen Extensionsphase war die explorative Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab nach einem Therapiewechsel von der bisherigen Standard-Erstlinientherapie (Fumarsäureester oder Methotrexat) zu Ixekizumab. Vor Beginn der Ixekizumab-Behandlung mussten Patienten, die zuvor Fumarsäureester oder Methotrexat erhalten hatten, eine 7- ca. 14 Tage dauernde Auswaschphase durchlaufen. • In Amendment (e) wurden keine relevanten Änderungen der Methodik spezifiziert, sondern nur Terminologievereinheitlichung zur Erhöhung der Konsistenz vorgenommen, erläuternde Kommentare und Klarstellungen eingefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>(1) Mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis seit mindestens 6 Monaten vor Baseline (Woche 0; Visite 2), nach Einschätzung des Prüfarztes.</p> <p>(2) Bislang nicht mit systemischen Therapien vorbehandelte Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kamen.</p>

		<p>(3) (PASI-Score > 10 oder BSA > 10) und DLQI > 10 zum Screening (Visite 1) und zu Baseline (Woche 0; Visite 2).</p> <p>(4) Männliche oder weibliche Patienten ab 18 Jahren.</p> <p>(5) Männliche Patienten: Einverständniserklärung, eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Studiendauer und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden. Während dieser Zeit sollten Männer keine Samenspende abgeben.</p> <p>(6) Gebärfähige weibliche Patienten: negativer Schwangerschaftstest und Einverständniserklärung, während der Studie und für mindestens 15 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung zu praktizieren. Als akzeptabel galten dabei orale Kontrazeptiva, Hormonpflaster, Intrauterinpressare, Vaginalringe, Diaphragmen mit spermizidem Gel oder Kondome mit spermizidem Gel.</p> <p>(7) Um als nicht gebärfähig eingestuft zu werden, mussten Frauen - chirurgisch sterilisiert sein (Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder Tubusligation) - oder ≥ 60 Jahre alt sein - oder im Alter von ≥ 40 bis < 60 Jahren seit mindestens 12 Monaten in der Menopause sein und diese durch einen FSH-Test mit ≥ 40 mIU/mL bestätigt sein.</p> <p>(8) Zum Ausschluss von Patienten mit aktiver Tuberkulose musste ein aktuelles Röntgenbild oder ein maximal 6 Monate alter Röntgenbefund der Brust zum Zeitpunkt der Screening-Visite vorliegen.</p> <p>(9) Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung, die von Lilly bzw. Beauftragten der Firma und dem für das Zentrum zuständigen Institutional Review Board /Ethical Review Board genehmigt wurde.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>(10) Vorwiegend pustulöse, erythrodermale und/oder guttate Formen der Psoriasis.</p> <p>(11) Arzneimittelinduzierte Psoriasis in der Anamnese.</p> <p>(12) Frühere Gabe von systemischer Therapie mit Nicht-Biologika.</p> <p>(13) Frühere Gabe von Natalizumab oder anderen $\alpha 4$-Integrin-Inhibitoren.</p> <p>(14) Phototherapie in den letzten 4 Wochen oder topische Therapien in den letzten 2 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2). Ausnahmen: die Anwendung von schwach wirksamen bis mittelstark wirksamen topischen Steroiden war im Bereich von Gesicht, Achselhöhle, Leisten- und/oder Genitalbereich erlaubt.</p> <p>(15) Frühere oder gleichzeitige Gabe von Ixekizumab oder anderen Biologika zur Behandlung der Psoriasis.</p>
--	--	---

		<p>(16) Jeglicher Zustand oder Kontraindikation laut lokaler Fachinformation für Methotrexat oder Fumarsäureester, die den Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen hätte.</p> <p>(17) Ende oder vorzeitiger Abbruch dieser Studie oder Teilnahme an einer anderen Studie mit Biologika zur Behandlung der Psoriasis.</p> <p>(18) Lebendimpfung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2), planten diese während der Studienphase oder bis zu 15 Wochen nach Behandlungsende dieser Studie oder hatten an einer Impfstoffstudie innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline teilgenommen (Anmerkung: Totimpfstoffe oder Subunit-Impfstoffe sollten erwartungsgemäß sicher sein, allerdings ist ihre Wirksamkeit bei gleichzeitiger Ixekizumab-Gabe nicht bekannt).</p> <p>(19) Impfung mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) innerhalb der letzten 12 Monate vor Baseline (Woche 0; Visite 2) erhalten oder während der Studienphase bis zu 12 Monaten nach Behandlungsende dieser Studie geplant.</p> <p>(20) Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeitsreaktion auf jede andere Biologika-Therapie, die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Teilnahme an der Studie ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätten.</p> <p>(21) Jeglicher größere chirurgische Eingriff innerhalb der letzten 8 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2) oder Notwendigkeit eines Eingriffes während der Studie, der nach Meinung des Prüfarztes ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätte.</p> <p>(22) Aktive oder frühere maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre vor Baseline (Woche 0; Visite 2) (Anmerkung: Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung in der Vorgeschichte ohne Anzeichen für ein Rezidiv oder Krankheitsaktivität in den letzten 5 Jahren vor Baseline konnten an der Studie teilnehmen).</p> <p>(23) Signifikante nicht kontrollierte cerebro-, kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. nicht kompensierte Herzinsuffizienz, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Herzinfarkt, instabile Angina, instabile arterielle Hypertonie [systolischer Blutdruck > 160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 100 mm Hg zum Screening (Visite 1) oder zu Baseline (Visite 2)]; mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz der New York Heart Association-Klasse III/IV, oder cerebrovaskulärer Anfall), Erkrankungen der Atemwege, der Leber, Niere, gastrointestinale, endokrine, hämatologische, neurologische oder neuropsychiatrische Störungen oder Laborwerte außerhalb der Normbereiche zum Screening (Visite 1), die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Teilnahme an der Studie ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätten oder die Interpretation der Daten beeinflusst hätten.</p>
--	--	---

		<p>(24) Klinisch signifikante Auffälligkeiten im Elektrokardiogramm (EKG), die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Teilnahme an der Studie ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten dargestellt hätten.</p> <p>(25) Signifikante nicht kontrollierte neuropsychiatrische Störungen, Suizidversuch in der näheren Vergangenheit (≤ 30 Tage), Score von 3 in Item 12 (Gedanken an den eigenen Tod oder an Selbstmord) des Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self Report (16 items) (QIDS-SR16) zum Screening (Visite 1) oder zu Baseline (Woche 0, Visite 2), oder klinisch vom Prüfarzt als suizidgefährdet eingestuft.</p> <p>(26) Befund für oder Verdacht auf aktive oder latente Tuberkulose (TB). Patienten mit engen Kontakten zu einer Person im selben Haushalt mit aktiver TB wurden ausgeschlossen, falls keine angemessene TB-Prophylaxe dokumentiert wurde. Patienten mit positivem Test auf latente TB beim Screening konnten nach angemessener Behandlung erneut nachgescreent werden.</p> <p>(27) Bekannte Immunschwäche.</p> <p>(28) Seropositiv für HI-Viren (Antikörper).</p> <p>(29) Infektion mit oder positiver Test auf Hepatitis B Virus (HBsAg+, HBcAb+, HBV DNA positiv).</p> <p>(30) Infektion mit oder positiver Test auf Hepatitis C Virus (HCV). Ein positiver HCV-Test wurde wie folgt definiert: a) positiv auf Hepatitis C Antikörper und b) positiv auf Basis eines konfirmatorischen Tests auf HCV (z.B. HCV Polymerasekettenreaktion).</p> <p>(31) Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($100,5^{\circ}\text{F}$) zu Baseline (Woche 0; Visite 2); diese Patienten konnten einmalig ≥ 4 Wochen nach dem dokumentierten Abklingen der erhöhten Körpertemperatur nachgescreent werden.</p> <p>(32) Alkoholmissbrauch nach Ermessen des Prüfarztes.</p> <p>(33) Schwere gastrointestinale Erkrankung, Geschwür im Mundbereich oder bekanntes aktives Magen-Darm-Geschwür.</p> <p>(34) Frauen, die beabsichtigten, schwanger zu werden, schwanger waren oder stillten.</p> <p>(35) Schwere Infektion (z.B. Lungenentzündung, Zellulitis, Sepsis), stationärer Krankenhausaufenthalt oder Gabe von intravenösen Antibiotika gegen eine Infektion innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2); schwere Knochen- oder Gelenksinfektion innerhalb der letzten 24 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2); Infektion eines künstlichen Gelenks in der Anamnese oder Immunsupprimierung in einem Ausmaß, dass eine Studienteilnahme ein nicht akzeptables Risiko für den Patienten darstellte.</p> <p>(36) Akute oder frühere für immunsupprimierte Patienten typische oder bei solchen Patienten häufige Infektion (z.B. Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Histoplasmose oder Coccidioidomycose).</p>
--	--	--

		<p>(37) Akute oder frühere Herpes zoster-Infektion oder andere klinisch sichtbare Varicella-zoster-Virusinfektion innerhalb der letzten 12 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2).</p> <p>(38) Jegliche andere bestehende oder kürzliche Infektion innerhalb der letzten 4 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2), die nach Meinung des Prüfarztes bei einer Studienteilnahme ein unakzeptables Risiko für den Patienten darstellen würde; diese Patienten konnten einmalig ≥ 4 Wochen nach dem dokumentierten Abklingen der Symptomatik nachgescreened werden.</p> <p>Laborwerte beim Screening (Visite 1):</p> <p>(39) Leukozyten < 3.000 Zellen/μL.</p> <p>(40) Neutrophile Granulozyten < 1.500 Zellen/μL.</p> <p>(41) Lymphozyten < 800 Zellen/μL.</p> <p>(42) Thrombozyten < 100.000 Zellen/μL.</p> <p>(43) Hämoglobin $< 8,5$ g/dl (85,0 g/l) bei Männern und $< 8,0$ g/dl (80 g/L) bei Frauen.</p> <p>(44) Aspartat-Aminotransferase (ASAT) oder Alanin-Aminotransferase (ALAT) $> 2,5$-facher oberer Normwert (Anmerkung: Die Bestimmung konnte einmalig innerhalb einer Woche wiederholt werden, falls die Werte zu hoch lagen; der zweite Messwert konnte herangezogen werden, falls das Kriterium erfüllt war).</p> <p>(45) Alkalische Phosphatase (AP) > 3-facher oberer Normwert, oder AP $> 2,5$-facher oberer Normwert und Gesamtbilirubin > 2-facher oberer Normwert.</p> <p>(46) Klinische Laborwerte außerhalb des normalen Referenzbereichs der Population, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurden.</p> <p>(47) Kreatinin-Clearance ≤ 80 mL/min nach der Cockcroft-Gault-Formel.</p> <p>(48) Signifikante, aktuelle oder frühe Lebererkrankungen, z.B. durch Alkoholkonsum oder Leberinsuffizienz (Anmerkung: Labortests sollten nur bei Verdacht auf technische Probleme bzw. bei Vorliegen von klinischen Gründen, welche die Fehlerhaftigkeit der Ergebnisse vermuten ließen, wiederholt werden).</p> <p>(49) Exzessive Sonnenexposition oder Benutzung eines Solariums in den 4 Wochen vor Baseline (Woche 0; Visite 2) und während der Studie nach Meinung des Prüfarztes.</p> <p>(50) Jeglicher andere mögliche Grund, der nach Meinung des Prüfarztes die Einhaltung des Studienprotokolls bis zum Ende beeinträchtigen würde.</p> <p>(51) Mitarbeiter des Prüfzentrums, die direkt in die Studie involviert waren und/oder deren nahe Familienangehörige (Ehegatten, Eltern, Kinder oder Geschwister, sowohl biologisch als auch adoptiert).</p>
--	--	---

		<p>(52) Angestellte von Lilly oder Dritte, die an der Studie beteiligt waren.</p> <p>(53) Gleichzeitige Teilnahme an oder frühzeitiger Abbruch einer anderen klinischen Prüfung eines nicht zugelassener Arzneimittel/Medizinprodukte oder nicht zugelassene Anwendung eines Arzneimittels oder Medizinproduktes innerhalb der letzten 4 Wochen bzw. von mindestens 5 Halbwertszeiten nach der letzten Gabe der Medikation, je nachdem, welcher Zeitraum länger war, oder jede andere Art der medizinischen Forschung, die als wissenschaftlich oder medizinisch nicht kompatibel mit dieser Studie eingestuft wurde.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor, Eli Lilly and Company (Lilly).</p> <p>Die Studie wurde in Deutschland in 28 Zentren durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlungsdauer: 24 Wochen randomisierte Therapie plus 36 Wochen optionale Ixekizumab-Extension.</p> <p>IXE-Arm: Subkutane Injektion von jeweils 80 mg: Initial: 2 x 80 mg Woche 2–12: 1 x 80 mg alle 2 Wochen Woche 16–20: 1 x 80 mg alle 4 Wochen. Optional: Woche 24-56: 1 x 80 mg alle 4 Wochen.</p> <p>F AE-Arm: Orale Gabe nach Vorgaben der Fachinformation: Gemäß Studienprotokoll/Fachinformation ist die maximale tägliche Dosierung von 3 x 2 magensaftresistenten Tabletten Fumaderm® häufig nicht erforderlich. Die Dosierung von Fumaderm® sollte gemäß der Fachinformation erfolgen, bis ein adäquates klinisches Ansprechen von mindestens PASI 75 erreicht wurde. Nach dem Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung konnte die tägliche Einnahme auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis (gemäß Fachinformation) mit Fumaderm® langsam reduziert werden. Bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses sollte eine Dosisreduktion nach Ermessen des Prüfarztes und gemäß der Fachinformation in Erwägung gezogen werden.</p> <p><u>Optional:</u> Falls nach 24 Wochen eine Weiterbehandlung mit Ixekizumab erfolgen sollte, musste davor eine 7 bis ca. 14 Tage dauernde Auswaschphase durchlaufen werden.</p> <p>Extensionswoche 0: einmalig 2 x 80 mg Ixekizumab. Extensionswoche 2–12: 1 x 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen. Extensionswoche 16-32: 1 x 80 mg Ixekizumab alle 4 Wochen.</p>

		<p>MTX-Arm:</p> <p>Orale Gabe nach Vorgaben der Fachinformation: Initiale Dosierung 7,5 mg/Woche, mit einer schrittweisen Dosiserhöhung von 5–7,5 mg/Woche, bis eine Dosis von 15 mg/Woche erreicht wurde. Falls ein PASI 50-Ansprechen nicht bis Woche 8 erreicht wurde, wurde die Dosis auf 20 mg/Woche erhöht. Falls ein PASI 75-Ansprechen nicht bis Woche 16 erreicht wurde, erfolgte eine Erhöhung der Dosis auf 25 mg/Woche.</p> <p>Die individuelle maximale Wochendosis konnte je nach Ansprechen und Verträglichkeit im Ermessen des Prüfarztes bis zu 30 mg/Woche betragen.</p> <p>Nach dem Erreichen des erwünschten klinischen Ansprechens (mindestens PASI 75), konnte die Dosis schrittweise bis zur niedrigsten wirksamen Erhaltungsdosis reduziert werden.</p> <p>Bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses sollte eine Dosisreduktion nach Ermessen des Prüfarztes entsprechend der Fachinformation und der europäischen Leitlinien in Betracht gezogen werden.</p> <p>Zusätzlich wurde die orale Gabe von 5 mg/Woche an Folsäure 24 Stunden nach der Methotrexat-Gabe empfohlen.</p> <p><u>Optional:</u> Falls nach 24 Wochen eine Weiterbehandlung mit Ixekizumab erfolgen sollte, musste davor eine 7 bis ca. 14 Tage dauernde Auswaschphase durchlaufen werden.</p> <p>Extensionswoche 0: einmalig 2x 80 mg Ixekizumab. Extensionswoche 2–12: 1 x 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen. Extensionswoche 16-32: 1 x 80 mg Ixekizumab alle 4 Wochen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion um mindestens 75% (PASI 75) in Woche 24 im Vergleich zu Baseline</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit PASI 90 und PASI 100 im Vergleich zu Baseline. • Anteil der Patienten mit static Physician Global Assessment (sPGA) Scores von 0 oder 1 und mindestens 2 Punkten Verbesserung im Vergleich zu Baseline. • Anteil der Patienten mit sPGA 0. • Anteil der Patienten mit PASI-Score ≤ 5, ≤ 3 und ≤ 1. • Mittlere Veränderung des PASI Gesamtscores im Vergleich zu Baseline.

		<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der durch Psoriasis betroffenen Körperoberfläche (BSA) im Vergleich zu Baseline. • Mittlere Veränderung des Palmoplantar Psoriasis Severity Index (PPASI) Gesamtscores. • Mittlere Veränderung des Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) Gesamtscores. • Mittlere Veränderung des Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA) Gesamtscores in Vergleich zu Baseline. • Mittlerer Patient Benefit Index (PBI) im Vergleich zu Baseline. • Anteil der Patienten mit Erreichen der Responder-Schwelle der Juckreiz NRS (definiert als Rückgang um 4 Punkte bei Patienten mit einem Baseline-Score \geq Punkte). • Mittlere Veränderung der Juckreiz NRS im Vergleich zu Baseline. • Anteil der Patienten mit Erreichen von Wert 0 in der Juckreiz NRS. • Mittlere Veränderung der Hautschmerzen VAS im Vergleich zu Baseline. • Mittlere Veränderung des Dermatology Life Quality Index (DLQI) im Vergleich zu Baseline. • Anteil der Patienten mit DLQI-Wert von 0 oder 1. • Anteil der Patienten mit DLQI-Wert von 0. • Mittlere Veränderung des Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Reports (16 Items) (QIDS-SR 16) im Vergleich zu Baseline. • Mittlere Veränderung des SF-36-Score im Vergleich zu Baseline bei den Summenscores körperliche Gesundheit (PCS), psychische Gesundheit (MCS) und allen 8 Domänen. • Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline hinsichtlich des Patient's Global Assessment of Disease Severity. • Mittlere Veränderung des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) bei den EQ-5D-Items, der VAS und dem „Bolt On“-Index. • Mittlere Veränderung der Produktivität anhand des Work Productivity Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis (WPAI-PSO) im Vergleich zu Baseline. • Binäre Fragen zu Gesichts-, Hals- und Genitalbefall mit Psoriasis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf der einer PASI 75-Ansprechrates für Ixekizumab (Q2W/Q4W) von 92% nach 24 Wochen unter Behandlung angenommen auf Basis der Studie UNCOVER 3 und angenommenen PASI 75-Ansprechrates von jeweils 60% für Fumarsäureester und Methotrexat [78] wurde mittels des exakten Tests

		<p>nach Fisher für den zweiseitigen Vergleich zweier Anteile bei einer Power von 97% und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ eine erforderliche Gruppengröße von jeweils 54 Patienten berechnet.</p> <p>Insgesamt sollten somit 162 Personen randomisiert nach Ixekizumab, Fumarsäureester und Methotrexat ausgewertet werden.</p> <p>Da sowohl Abbrecher als auch Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder zählten, war keine weitere Adjustierung der Fallzahlen für Drop-Outs erforderlich.</p> <p>Bei einer angenommenen Screen-Failure-Rate von 25% mussten 216 Patienten gescreent werden.</p> <p>Die Fallzahlen waren aufgrund der hohen Power für die individuellen Tests nicht für multiple Vergleiche adjustiert.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde eine Analyse zu Wirksamkeit und Sicherheit nach 12 und 24 Wochen ohne Auswirkungen auf die weitere Studiendurchführung durchgeführt.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, die eine Prüfmedikation untersuchte, oder Teilnahme an jeglicher medizinischen Forschung, die als wissenschaftlich oder medizinisch nicht kompatibel mit dieser Studie bewertet wurde. • Entscheidung des Prüfarztes • Auch falls der Patient aus jeglichem Grund eine Behandlung mit einem anderen Wirkstoff benötigte, dessen Wirksamkeit für die Studienindikation belegt war • Wunsch des Patienten • Lilly oder der entsprechend Beauftragte behielt sich einen vorzeitigen Abbruch der Studie oder einen Ausschluss des Patienten aus medizinischen Gründen, Sicherheitsgründen, zulassungstechnischen Gründen oder sonstigen Gründen im Einklang mit anwendbaren Gesetzen und Vorschriften sowie den Regelungen der GCP vor.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung folgte einer computergenerierten Randomisierungssequenz.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht stratifizierte Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 durch ein interaktives Web-Response-System.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Behandlungsarme wurden über ein interaktives Web-Response-System zugeteilt. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Kontrollnummer (die auf der

	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Studienmedikation aufgedruckt war) durch das Personal des Prüfzentrums bestätigt und kontrolliert.</p> <p>Die RHBZ Studie war eine offene Studie. Eine Geheimhaltung der Behandlung war aufgrund der laut Fachinformation nötigen individuellen Dosis für Methotrexat und Fumarsäureester nicht möglich. Daher wurden separate, von der Studiendurchführung und Patientenführung unabhängige Endpunkterheber eingesetzt, die nicht über die Medikation informiert werden durften. Diesbezüglich wurden die Patienten verpflichtet, nicht über ihre Medikation, unerwünschte Ereignisse etc. zu sprechen. Bei den Untersuchungen war eine dritte Person (z.B. Pflegepersonal) anwesend, um dies zu gewährleisten. Bei versehentlicher Entblindung musste der Endpunkterheber für diesen Patienten ersetzt werden.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch den Prüfarzt. Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte durch ein IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Patienten und b) Behandler waren nicht verblindet, da die Vorgaben der Fachinformation für Methotrexat und Fumarsäureester eine individuelle Dosistitration nach Wirksamkeit und Verträglichkeit vorschreiben.</p> <p>b) Die Beurteilung von klinischen Scores und anderen klinischen Endpunkten erfolgte durch verblindete Auswerter /Endpunkterheber (vgl. Item 9). Die Beurteilung der Patientenfragebögen erfolgte durch die Patienten selbst, also nicht verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäranalyse</p> <p>Das binäre Zielkriterium PASI 75 ja/nein wurde mittels Fisher's exaktem Test überprüft.</p> <p>Es wurde angenommen, dass die beiden Primärvergleiche (gegen Fumarsäureester und gegen Methotrexat) gleich wichtig sind. Daher wurde eine Hochberg-Prozedur (1988) nach Dmitrienko (2010) benutzt, unter Verwendung der zweiseitigen p-Werte der beiden primären exakten Tests nach Fisher, um beide Vergleiche für Multiples Testen zu korrigieren</p>

		<p>und ein Gesamtfehlerniveau von 5% für beide ko-primären Endpunkte einzuhalten. Bei fehlenden Werten oder Studienabbruch galten die Patienten gemäß NRI als Non-Responder.</p> <p>Sekundäranalysen</p> <p>Sekundäranalysen für binäre Endpunkte erfolgten für kontinuierliche Endpunkte mit ANCOVA mit Termen für Baselinewert und Behandlung, wobei fehlende Werte mittels mBOCF imputiert wurden. Binäre Endpunkte wurden sowohl mit logistischer Regression als auch mit Fisher's exaktem Test verglichen. Fehlende Werte wurden mittels imputiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Subgruppenanalysen sind im Protokoll definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht, Alter ($</\geq$ 65 Jahre), • Zentrum, • Baseline-PASI (\leq/\gt 20). <p>Post-hoc definierte Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.5 aufgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart Abbildung 4-9
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	<p>a) Insgesamt wurden 162 Patienten in 28 Studienzentren randomisiert; in jedem Behandlungsarm waren 54 Patienten.</p> <p>b) Mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten 54 Patienten im IXE-Arm, 52 Patienten im FAE-Arm und 52 Patienten im MTX-Arm. Jeder Patient erhielt die geplante Intervention.</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums PASI wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt (Non-Responder Imputation bei fehlenden Daten).</p> <p>Die übrigen Analysepopulationen waren wie folgt:</p> <p>Analysepopulationen IXE-Arm:</p> <p>ITT Population: n = 54 Safety Population: n = 54 Itch NRS Population: n = 46 Face/Neck Ps Population: n = 33 Genital Ps Population: n = 20 Nail Ps Population: n = 35</p>

		<p>sPGA \geq3 Population: n = 52 Palmoplantar Population: n = 15 Scalp Ps Population: n = 44.</p> <p>Analysepopulationen FAE-Arm:</p> <p>ITT Population: n = 54 Safety Population: n = 52 Itch NRS Population: n = 47 Face/Neck Ps Population: n = 34 Genital Ps Population: n = 24 Nail Ps Population: n = 29 sPGA \geq 3 Population: n = 53 Palmoplantar Population: n = 19 Scalp Ps Population: n = 45.</p> <p>Analysepopulationen MTX-Arm:</p> <p>ITT Population: n = 54 Safety Population: n = 52 Itch NRS Population: n = 46 Face/Neck Ps Population: n = 36 Genital Ps Population: n = 24 Nail Ps Population: n = 27 sPGA \geq 3 Population: n = 52 Palmoplantar Population: n = 10 Scalp Ps Population: n = 44.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Abbruchgründe IXE-Arm (n = 5 bis Woche 24):</p> <p>Der Nachbeobachtung verloren gegangen (n = 2) Unerwünschte Ereignis (n = 2) Patientenwunsch (n = 1).</p> <p>Abbruchgründe FAE-Arm (n = 29 bis Woche 24):</p> <p>Der Nachbeobachtung verloren gegangen (n = 1) Unerwünschte Ereignis (n = 20) Patientenwunsch (n = 6) Unzureichende Wirksamkeit (n = 2).</p> <p>Abbruchgründe MTX-Arm (n = 3 bis Woche 24):</p> <p>Der Nachbeobachtung verloren gegangen (n = 1) Protokollverletzung/Einschlussfehler (n = 1; Patient erhielt keine Medikation) Patientenwunsch (n = 1).</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	

14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des ersten Patienteneinschlusses: 04. Februar 2016. Datum der letzten 24-Wochen Visite des letzten Patienten: 19 Dezember 2016. Datum der letzten Patientenvisite nach Woche 24: noch nicht erreicht. Ende der Nachbeobachtung: noch nicht erreicht.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

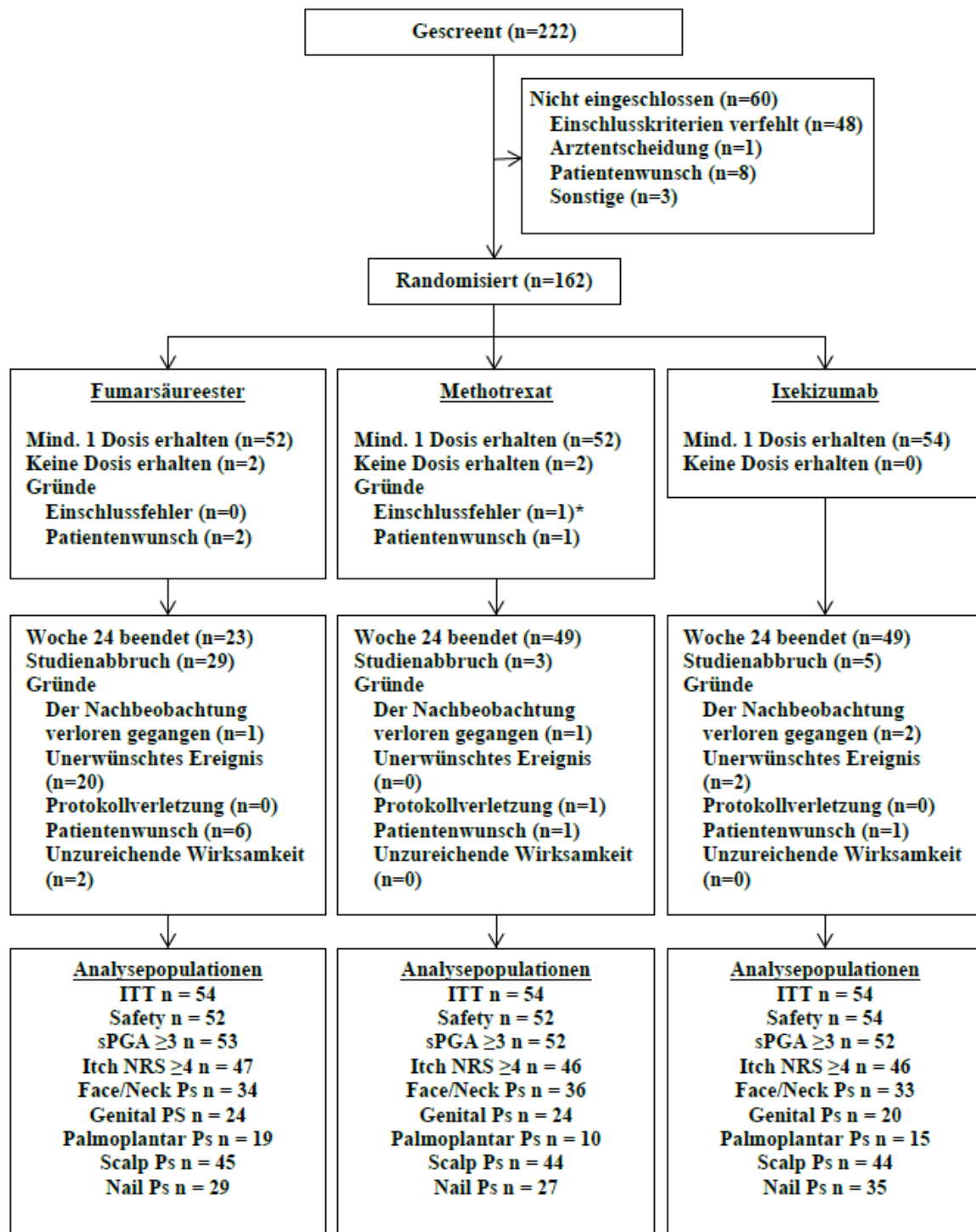


Abbildung 4-9: CONSORT-Diagramm des Patientenflusses in der RHBZ Studie

Tabelle 4-96: Studiendesign und -methodik für die POLARIS-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele:</p> <p>Primäre Ziele: Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester (Fumaderm® initial / Fumaderm®, FAE) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ohne bisherige systemische Therapie.</p> <p>Sekundäre Ziele: Vergleich des Behandlungseffekts, hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) und weiteren patientenberichteten Outcomes (PRO), von Guselkumab gegenüber Fumarsäureester bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ohne bisherige systemische Therapie.</p> <p>Hypothesen:</p> <p>Primäre Hypothese: Eine Behandlung mit Guselkumab ist FAE, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die eine Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um mindestens 90% (bezeichnet als PASI 90-Response) zu Woche 24 erreichen, überlegen.</p> <p>Sekundäre Hypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Behandlung mit Guselkumab ist FAE, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die eine Verbesserung des PASI um mindestens 75% (bezeichnet als PASI 75-Response) zu Woche 24 erreichen, überlegen. • Eine Behandlung mit Guselkumab ist FAE, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die einen Dermatology Life Quality Index (DLQI) von 0 oder 1 zu Woche 24 erreichen, überlegen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Open-Label, aktiv-kontrollierte Phase IIIb-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1, die in Deutschland mit einem verblindeten Endpunkterheber durchgeführt wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Der statistische Analyseplan (SAP) beinhaltet die folgenden relevanten Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Gesundheitstechnologiebewertung (health technology assessment, HTA) wurde ebenfalls im SAP spezifiziert. Es wurde kein separater SAP zur Verfügung gestellt • Eine Per-protocol Analyse wurde für die primären und wichtigen sekundären Endpunkte durchgeführt • Es wurde keine „treatment failure“ Imputation angewendet • Die folgenden Sicherheitsendpunkte wurden definiert und für die statistischen Analysen zu Woche 24 in Bezug auf HTA herangezogen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit jeglichem UE nach Therapiebeginn (treatment emergent adverse event, TEAE) ○ Anteil der Patienten mit schwerwiegenden TEAE ○ Anteil der Patienten mit TEAE, die zum Studienabbruch führten ○ Anteil der Patienten mit jeglichem TEAE, schwerwiegenden TEAE, TEAE, die zum Studienabbruch führten, nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (PT) • Die Time-to-Event-Analysen für die binären Endpunkte PASI 75/90/100-Response, DLQI 0/1 Response, jegliche TEAE, schwerwiegende TEAE und TEAE, die zum Studienabbruch führten wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und dem Cox Proportional Hazard Models durchgeführt
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ab 18 Jahren • Diagnose der Plaque-Psoriasis mindestens sechs Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • PASI >10 oder Body Surface Area (BSA) >10% zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline • DLQI >10 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline • Geeignet für eine systemische Therapie der Psoriasis • Die topische Therapie der Psoriasis wurde vom Prüfarzt als unzureichend betrachtet aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> ○ unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber topischen Therapien in der Anamnese des Patienten (vom Patienten dokumentiert oder berichtet) ○ und / oder der Krankheitsschwere zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline • Geeignet für die Therapie mit Fumaderm® gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) • Fumaderm® wurde nach Ansicht des Prüfarztes als eine geeignete Therapieoption angesehen • Die Anwendung von Verhütungsmitteln durch Männer oder Frauen sollte nach den lokalen Richtlinien für die Anwendung von Verhütungsmitteln in klinischen Studien geschehen. Vor der Randomisierung mussten die Patientinnen folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht gebärfähige Patientinnen mussten in der Prämenarche oder in der Postmenopause oder permanent sterilisiert oder anderweitig nicht schwanger werden können ○ Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten eine äußerst wirkungsvolle Methode zur Kontrazeption (Ausfallrate < 1% im Jahr bei konsistenter und korrekter Anwendung) ○ Patientinnen mussten zustimmen für mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine äußerst wirkungsvolle Methode zur Kontrazeption zu verwenden. Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, sollten eine zusätzliche Methode zur Geburtenkontrolle verwenden <p>Anmerkung: Wenn sich nach Beginn der Studie die Gebärfähigkeit (z.B. eine Patientin erfährt nach ihrer</p>
----	--	--

		<p>Prämenarche ihre Menarche) oder sich das Schwangerschaftsrisiko geändert hat, musste die Patientin eine äußerst wirkungsvolle Methode zur Kontrazeption beginnen, wie in den Einschlusskriterien beschrieben</p> <p>Wenn der Reproduktionsstatus unklar war, mussten zusätzliche Bewertungen in Betracht gezogen werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten zum Zeitpunkt des Screenings und zu Woche 0 einen negativen Urin-Schwangerschaftstest haben • Patientinnen mussten zustimmen, während der Studie und mindestens 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation von einer Eizellspende abzusehen • Während der Studie, und für ein Minimum eines Spermatogenese Zyklus (definiert als ca. 90 Tage) nach der Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation, mussten männliche Patienten folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sexuell aktive männliche Patienten mit einer gebärfähigen Partnerin mussten zustimmen, während der Studie und mindestens 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation eine Barriere-Methode zur Verhütung anzuwenden ○ Sexuell aktive männliche Patienten mit einer schwangeren Partnerin mussten während der Studie und mindestens 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation ein Kondom benutzen ○ Männliche Patienten mussten zustimmen, während der Studie und mindestens 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation von einer Samenspende abzusehen • Patienten mussten folgende Tuberkulose (TB)-Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine anamnestisch bekannte latente TB (mit Ausnahme einer derzeit behandelten TB, einer TB deren Behandlung vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation begonnen wird oder einer dokumentierten innerhalb von fünf Jahren vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation adäquat behandelten TB) oder aktive TB vor Screening ○ Keine Anzeichen oder Symptome einer aktiven TB in der Anamnese und / oder bei der körperlichen Untersuchung ○ Kein enger Kontakt mit einer Person mit einer aktiven TB. Andernfalls genaue fachärztliche Untersuchung und, falls erforderlich, angemessene Behandlung
--	--	--

		<p>einer latenten TB vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Negativer QuantiFERON®–TB Gold Test oder negativer Tuberkulin-Hauttest innerhalb von zwei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. Bei neuem positiven Testergebnis, Ausschluss der aktiven TB bei adäquat behandelter aktiver TB vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Ein Röntgen-Thorax innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation bei einem qualifizierten Radiologen ohne Anzeichen einer aktuellen, aktiven oder früheren, inaktiven TB • Patienten mussten zustimmen, keinen Lebendimpfstoff (Viren oder Bakterien) während der Studie oder innerhalb von drei Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation zu erhalten • Patienten mussten zustimmen, keine Bacille Calmette-Guérin (BCG)-Impfung während der Studie oder innerhalb von zwölf Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation zu erhalten • Folgende Laborwerte bei Screening (für außerhalb des Normbereichs liegende Laborwerte war ein Wiederholungstest erlaubt): <ul style="list-style-type: none"> ○ Blutparameter liegen im Normalbereich ○ Serum Kreatinin ≤ 1-fach höher als die Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) ○ Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), gamma-GT, Gesamt-Bilirubin und alkalische Phosphatase ≤ 2-fach höher als die ULN • Patienten dürfen keinen positiven Nachweis von Proteinen oder Glukose im Urin haben (Dipstick Test). Falls es Anzeichen auf Proteine und/ oder Glukose im Urintest gibt, muss die Urinprobe zentral analysiert werden. In diesem Fall dürfen Protein- und Glukoselevel den Spurenbereich z. B. $\leq (+)$ nicht überschreiten. Ein Wiederholungstest (zentrale Urinanalyse) ist erlaubt • Patienten mussten zustimmen, längere Sonnenexposition, Solarium oder andere Ultraviolett (UV)-Strahlung während der Studie zu meiden • Patienten mussten gewillt und in der Lage sein, die Verbote und Restriktionen einzuhalten • Patienten mussten gewillt sein, den Vorschriften und Einschränkungen des Protokolls zu folgen
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung zur Bestätigung, dass das Ziel und das Verfahren der Studie verstanden wurden und dass der Patient bereit war, an der Studie teilzunehmen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten haben bereits eine systemischen Therapien für Psoriasis erhalten, unter anderen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Konventionelle systemische Therapie (z. B. Methotrexat, Ciclosporin, Fumarsäureester und Acitretin) ○ Apremilast und Tofacitinib ○ Therapeutische Wirkstoffe, die den Tumornekrosefaktor (TNF) senken (unter anderen Infliximab, Adalimumab oder Etanercept) ○ Therapeutische Wirkstoffe, die direkt gegen Interleukin (IL)-12, IL-17 oder IL-23 gerichtet sind, (unter anderem Ustekinumab, Tildrakizumab (MK3222), Secukinumab (AIN457), Ixekizumab (LY2439821) oder Brodalumab (AMG827)) ○ Alpha-4 Integrin Antagonisten (unter anderen Natalizumab) ○ Anamnestisch bekannte Anzeichen oder Symptome einer schweren, progressiven oder unkontrollierten Leber- oder Niereninsuffizienz, signifikante kardiale, vaskuläre, pneumologische, gastrointestinale, endokrine, neurologische, hämatologische, rheumatologische, psychiatrische oder metabolische Krankheiten ○ Anamnestisch bekannte Malignität innerhalb von fünf Jahren vor Screening (mit Ausnahme eines adäquat behandelten nicht-melanozytären Hautkarzinoms oder eines behandelten zervikalen in situ Karzinoms ohne Anzeichen eines Rezidivs über mindestens drei Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) ○ Anamnestisch bekannte lymphoproliferative Krankheit, einschließlich Lymphom; anamnestisch bekannte monoklonale Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) oder Anzeichen und Symptome, die auf die mögliche lymphoproliferative Krankheit wie Lymphadenopathie oder Splenomegalie hindeuten • Organtransplantation (mit Ausnahme einer Hornhauttransplantation mindestens drei Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation)
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese einer infizierten Gelenkprothese oder Antibiotikatherapie gegen eine vermutete Infektion der Gelenkprothese, falls diese noch nicht entfernt oder ersetzt wurde • Schwere Infektion (z. B. Sepsis, Pneumonie oder Pyelonephritis) oder Hospitalisierung wegen einer Infektion oder i. v. Antibiotika-Behandlung einer Infektion innerhalb von zwei Monaten vor Screening • Herpes Zoster innerhalb von zwei Monaten vor Screening • Derzeitige medikamenteninduzierte Psoriasis (z. B. ein neues Auftreten der Psoriasis oder eine Verschlechterung der Psoriasis aufgrund von Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Lithium) • Andere Psoriasis-Arten als Plaque-Psoriasis (z. B. erythrodermische Psoriasis, Psoriasis guttata oder Psoriasis pustulosa) • Anamnestisch bekannte chronische oder wiederkehrende Infektionskrankheit, u.a. chronische Niereninfektion, chronische Atemwegsinfektion (z. B. Bronchiektasie), rezidivierende Harnwegsinfektion (z. B. rezidivierende Pyelonephritis, chronische, nicht-remittierende Blasenentzündung), Pilzinfektion (mukokutane Candidiasis) oder eine offene, nässende oder infizierte Hautwunde oder Geschwüre • Bekannte Allergien, Hypersensitivitäten oder Intoleranzen auf Guselkumab oder seine Trägerstoffe • Jegliche Kontraindikation gegen Fumaderm® initial / Fumaderm® gemäß der lokalen Verschreibungsinformation • Erhalt von Phototherapie (u.a. Psoralen und Ultraviolett-A-Licht (PUVA), Schmalband-Ultraviolett-B-Licht (UVB), Balneophototherapie) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Verabreichung topischer Medikamente oder Behandlungen, die die Psoriasis beeinflussen könnten (z. B. Kortikosteroide, Dithranol, Calcipotriol, topische Vitamin-D3-Derivate, Retinoide, Tazaroten, Methoxsalen, Pimecrolimus, Tacrolimus oder topische traditionelle taiwanesishe, koreanische oder chinesische Medizin) innerhalb von zwei Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Erhalt oder geplanter Erhalt eines Lebendimpfstoffes (Viren oder Bakterien) innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Erhalt einer BCG Impfung innerhalb von zwölf Monaten vor Screening • Bekannte Intoleranz oder Überempfindlichkeit gegen jegliche Biologika; bekannte Allergien oder klinisch signifikante Reaktionen auf Murine, chimäre oder Humanproteine, monoklonale Antikörper oder Antikörperfragmente • Anamnese einer aktiven granulomatösen Infektion, einschließlich Histoplasmosis oder Kokzidioidomykose vor Screenin • Röntgen-Thorax innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, der auf eine Malignität oder aktuell aktive Infektion, einschließlich TB, hinwie • Anamnese mit einer nichttuberkulösen mykobakteriellen oder opportunistischen Infektion (z. B. Zytomegalievirus, Pneumocystis, Aspergillose • Anhaltendes unklares (wiederholtes Testen) Interferon-Gamma-Bluttestergebnisse (Interferon-Gamma-Release-Assays, IGRA), z. B. QuantiFERON®-TB Gold Testergebnisse • Humane Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion (positive Serologie für HIV-Antikörper) • Positiver Test auf Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion oder positive Serologie für Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper beim Screening • Erhalt jeglicher Studienmedikationen (eingeschlossen investigative Impfungen) oder der Gebrauch eines invasiven investigativen Medizinprodukts innerhalb von drei Monaten vor der geplanten ersten Verabreichung der Studienmedikation, oder nimmt derzeit an einer anderen Studie teil • Schwangerschaft, Stillzeit oder Planung einer Schwangerschaft (bei männlichen und weiblichen Patienten) während der Studie oder innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation • Bekannter Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten zwölf Monate • Patienten waren nicht in der Lage oder nicht gewillt, sich mehreren Venenpunktionen aufgrund schlechter Verträglichkeit oder eines schlechten Venenzugangs zu unterziehen • Lebt in einer Einrichtung • Jede Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes, von einer Studienteilnahme ausschließen oder die eine korrekte Studiendurchführung beeinträchtigen könnte • Große Operation (z. B. unter Vollnarkose) innerhalb von acht Wochen vor Screening,
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unvollständige Erholung nach einer Operation oder geplante Operation während der Studienteilnahme; Patienten mit einem geplanten chirurgischen Eingriff unter Lokalanästhesie konnten an der Studie teilnehmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitarbeiter oder Familienmitglied des Sponsors oder des Prüfarztes oder Mitarbeiter und Familienmitglieder der Mitarbeiter des Prüfzentrums mit direkter Beteiligung an dieser Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war Janssen-Cilag GmbH, Deutschland.</p> <p>Die Studie wurde in Deutschland durchgeführt.</p>

5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die Patienten wurden nach einem 1:1 Randomisierungsschema einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <p>Gruppe I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab 100 mg subkutane Injektion (s.c.) zu Woche 0, 4, 12 und 20 mittels vorgefüllten 1 ml-Einwegspritzen <p>Gruppe II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fumaderm initial® / Fumaderm® Tabletten mit individueller täglicher Dosierung (morgens-mittags-abends) gemäß SmPC, die eigenständig zuhause unzerkaut während oder direkt nach der Mahlzeit mit Wasser eingenommen wurden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Einnahme von Fumaderm initial® zu Woche 0 (0-0-1), 1 (1-0-1) und 2 (1-1-1) (insgesamt 40 Tabletten Fumaderm initial®) ○ Nach der Einnahme von Fumaderm initial® folgt die Einnahme von Fumaderm®, beginnend mit einer Tablette pro Tag am Abend; Die Dosis kann bis maximal 3×2 Tabletten pro Tag (2-2-2) erhöht werden: ab Woche 2/3 (0-0-1), 4 (1-0-1), 5 (1-1-1), 6 (1-1-2), 7 (2-1-2), 8 (2-2-2) <p>Die Eindosierung von Fumaderm® wurde beendet / unterbrochen / reduziert wenn einer der folgenden Gründe eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die maximale Dosierung von täglich 3×2 Tabletten (2-2-2) wurde erreicht • Erreichen des therapeutischen Ziels: Der Patient erreichte eine PASI 90-Response • Unverträglichkeit: Wenn Patienten Nebenwirkungen berichteten (z.B. Gastrointestinale Beschwerden oder Rötung) konnte die Eindosierung von Fumaderm® nach Ermessen der Prüfarztes beendet / unterbrochen / reduziert werden. Es konnte notwendig sein die Dosis von Fumaderm® zu reduzieren, um die Verträglichkeit wieder zu erhöhen. Zusätzliche Visiten zu Sicherheit / Verträglichkeit konnten angesetzt werden, falls notwendig. Nach dem Nachlassen der Nebenwirkungen / der Erhöhung der Verträglichkeit liegt es im Ermessen der Prüfarztes die Dosierung von Fumaderm® (wieder) zu erhöhen, gemäß den oben gemachten Angaben. • Laborergebnisse: Es liegt im Ermessen des Prüfarztes die Eindosierung von Fumaderm® aufgrund von Laborergebnissen zu beenden / unterbrechen / reduzieren. Es könnte angemessen / notwendig sein die Dosierung zu reduzieren. Zusätzliche Visiten zu Sicherheit / Verträglichkeit konnten angesetzt werden. Einige Laborergebnisse erfordern eine Reduzierung von Fumaderm® oder die Beendigung der Einnahme von Fumaderm®.
---	---	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhalt / Reduzierung von Fumaderm®</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach dem Erreichen des therapeutischen Ziels (PASI 90-Response), lag es im Ermessen des Prüfarztes die Dosis von Fumaderm® gemäß der erforderlichen Erhaltungsdosis zu reduzieren. Es wurde empfohlen die Nachhaltigkeit der PASI 90-Response an den darauffolgenden Visiten zu verifizieren bevor die Dosis von Fumaderm® reduziert wurde außer eine Reduzierung war erforderlich aufgrund von Befunden zur Sicherheit oder Unverträglichkeit. Die Fumaderm® Dosis konnte erhalten oder weiter erhöht werden um ein höhere Wirksamkeit zu erzielen (bis maximal 3×2 Tabletten täglich) solange das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv erachtet wurde. Die Gründe die Dosis von Fumaderm® nach dem Erreichen einer PASI 90-Response zu beenden / unterbrechen / reduzieren, mussten dokumentiert werden. Ließ die Wirksamkeit nach der Reduzierung der Dosis von Fumaderm® nach, konnte die Dosis gemäß der oben beschriebenen Dosierung wieder erhöht werden. • Die Reduzierung der Dosis von Fumaderm®- aufgrund von Nebenwirkungen (z.B. Gastrointestinalen Probleme, Rötung, Laborergebnisse) lag im Ermessen des Prüfarztes. Es wurde empfohlen die Dosis um nicht mehr als eine Tablette pro Woche zu verringern. Jedoch lag die Entscheidung beim Prüfarzt die Dosis auch schneller zu reduzieren. Die Gründe für einer Reduzierung musste dokumentiert werden. Nach dem Nachlassen der Nebenwirkungen konnte die Dosis von Fumaderm® gemäß der oben beschriebenen Dosierung wieder erhöht werden. Zusätzliche Visiten zu Sicherheit / Verträglichkeit konnten angesetzt werden. Einige Laborergebnisse konnten eine Reduzierung der Dosis von Fumaderm® oder eine Beendigung der Fumaderm®-Behandlung erforderlich machen.
6	Zielkriterien	

<p>6a</p>	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Fumarsäureester zu Woche 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response <p>Wichtige sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Fumarsäureester zu Woche 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response • Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 <p>Weitere sekundäre Endpunkte zum Vergleich zwischen Guselkumab vs. Fumarsäureester zu Woche 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer PASI 100-Response • Veränderung des gesamten Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)-Symptom-Scores zur Baseline • Veränderung des Numerical Rating Scale Scores der PSSD-Komponenten Itch, Pain und Scaling zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 • Anteil der Patienten mit einem Investigator's Global Assessment (IGA)-Score von 0 (clear) • Veränderung des BSA mit psoriatischer Beteiligung zur Baseline • Veränderung im DLQI-Score zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem Scalp Specific Investigator's Global Assessment (ssIGA)-Score von 0 (absence of disease) bei Patienten mit Kopfhaut-Psoriasis und einem ss-IGA-Score von ≥ 2 zu Baseline • Veränderung im SF-36 (Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS)) zur Baseline <p>Sicherheitsparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), unter anderem die folgenden Sicherheitsparameter während der 24-wöchigen Behandlung für die (frühe) Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG): <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit jeglichem TEUE ○ Anteil der Patienten mit schwerwiegenden TEUE ○ Anteil der Patienten mit TEUE, die zum Studienabbruch führten ○ Anteil der Patienten mit jeglichem TEUE, schwerwiegenden TEUE, TEUE, die zum Studienabbruch führten, nach Systemorganklassen (SOC) oder bevorzugten Bezeichnungen (PT) • Klinische Laborparameter • Vitalparameter
------------------	---	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung Optimierung der Ergebnisqualität: <ul style="list-style-type: none"> • Selektion qualifizierter Untersucher und geeigneter Studienzentren • Review der Protokoll-Prozeduren mit Untersuchern und Mitarbeitern der Studienzentren vor Studienbeginn • Regelmäßige Monitoring-Besuche durch den Sponsor • Direkte Übermittlung der klinischen Labordaten vom zentralen Labor an die Datenbank des Sponsors • Zurverfügungstellung einer schriftlichen Instruktion für das Sammeln, den Umgang, die Speicherung und die Übermittlung der Daten • Zurverfügungstellung einer Anleitung für das Ausfüllen der elektronischen Prüfbögen (electronic Case Report Form, eCRF), die von den Mitarbeitern der Studienzentren vor Studienbeginn geprüft wurde • Regelmäßige Datenkontrolle und Bereinigung aller Diskrepanzen während der Studie und bis zum Datenbankschluss • Nach Ablage der Studiendaten in die Datenbank werden die Daten auf ihre Exaktheit und Übereinstimmung mit den Datenquellen geprüft
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung (mittels eines dreifachen Prüfverfahrens) basiert auf den Daten der Guselkumab-Phase II-Studie (CNT01959PSO2001) und unpublizierten Daten des deutschen Psoriasis-Registers (PsoBest):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response unter Guselkumab bzw. FAE in Woche 24 wird auf 60% bzw. 25% geschätzt. • Der Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Response unter Guselkumab bzw. FAE zu Woche 24 wird auf 80% bzw. 45% geschätzt. • Der Anteil der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 unter Guselkumab bzw. FAE zu Woche 24 wird auf 60% bzw. 30% geschätzt. <p>Darauf basierend wurden insgesamt etwa 114 Patienten geschätzt, die nach einem 1:1 Randomisierungsschema der Behandlung mit Guselkumab 100 mg (n=57) oder FAE (n=57) zu Woche 0 zugeteilt wurden, um ausreichende Power für die folgenden Endpunkte sicherzustellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Power von $\geq 97\%$ für die Aufdeckung der Überlegenheit von Guselkumab gegenüber FAE bezüglich des Anteils der Patienten mit einer PASI 90-Response zum (zweiseitigem) Signifikanzniveau von 5% • Eine Power von $\geq 98\%$ für die Aufdeckung der Überlegenheit von Guselkumab gegenüber FAE bezüglich des Anteils der Patienten mit einer PASI 75-Response zum (zweiseitigem) Signifikanzniveau von 5% • Eine Power von $\geq 90\%$ für die Aufdeckung der Überlegenheit von Guselkumab gegenüber FAE bezüglich des Anteils der Patienten mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zum (zweiseitigem) Signifikanzniveau von 5%

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es sind keine Zwischenanalysen geplant.</p> <p>Die Studie konnte aus folgenden Gründen vorzeitig abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Prüfarzt der Meinung ist, dass Gründe gegen die Sicherheit oder Verträglichkeit vorliegen (z. B. AE) • Wenn die Patientin schwanger wird • Wenn bei dem Patient eine maligne Erkrankung diagnostiziert wird, mit Ausnahme von nicht mehr als 2 lokalen Basalzelltumoren, die ohne Rekurrenz oder Resterkrankung behandelt werden können • Wenn eine aktive TB diagnostiziert wird • Wenn der Patient Symptome hat, die durch Follow-up Beurteilungsbögen und/oder durch körperliche Untersuchungen auf eine aktive TB schließen lassen, oder mit einem TB Patienten in Kontakt war und sich keinen weiteren Untersuchung unterziehen lassen kann oder will • Wenn der Röntgenthorax auf eine aktive TB schließen lässt, und/oder ein positiver IGRA vorliegt, es sei denn eine aktive TB kann ausgeschlossen werden und eine angemessene Behandlung für eine latente TB kann vor der nächsten Behandlung mit der Studienmedikation eingeleitet werden • Wenn ein Patient mit latenter TB die Therapie vorzeitig abbricht oder der Therapie nicht Folge leistet • Ein Patient eine vorschriftswidrige Behandlung der Psoriasis beginnt (außer diese wurde vom Medical Monitor zugelassen) • Wenn der Patient die Einverständniserklärung zurückzieht • Wenn der Patient nicht in der Lage ist die Studien Visiten einzuhalten oder dem Studienprotokoll Folge zu leisten • Wenn der Patient eine allergische Reaktion entwickelt • Wenn der Patient eine Reaktion hat, die in Myalgie und/ oder Arthralgie mit Fieber und / oder Ausschlag resultiert, welche 1-14 Tage nach der Injektion mit der Studienmedikation entsteht • Wenn sich bei mit FAE behandelten Patienten Laborparameter ergeben, die den Abbruch der Behandlung nach SmPC nötig machen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der zwei Behandlungsgruppen basierte auf einem vom Sponsor bereitgestellten computergenerierten Randomisierungsschemas
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Für die Randomisierung wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet
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 Randomisierung erfolgte mithilfe eines interaktiven web-basierten eCRF. Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Der Prüfarzt hatte keinen Zugang zu den Behandlungscodes
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte vor der Studie durch oder unter Aufsicht des Sponsors
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da es sich um eine Open-Label Studie handelt, wurde keine Verblindung vorgesehen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einer PASI 90-Response zu Woche 24 wurden anhand einer Häufigkeitstabelle zusammengefasst. Die grafische Darstellung erfolgte anhand eines Balkendiagramms • Zum Vergleich des primären Endpunkts wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Zusätzlich wurde für jede Behandlungsgruppe und für den Unterschied zwischen den beiden Armen ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) des Anteils berechnet • Zusätzlich wurden das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz und die jeweiligen 95%-KI berechnet. Außerdem wurde eine Time-to-Event-Analyse durchgeführt mit Angabe der medianen Zeit bis zum Erreichen einer PASI 90-Response inklusive 95%-KI, ermittelt anhand der Kaplan-Meier (KM) Methode. Das Hazard Ratio (HR) inklusive 95%-KI, wurde anhand des Cox Proportional Hazard Models ermittelt <p>Wichtige sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Analysen wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer zugeteilten Behandlungsgruppe herangezogen, unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Behandlung erhielten (ITT-Population) • Die Anzahl und der Anteil der Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ mit einer PASI 75-Response ○ mit einem DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 24 wurden anhand einer Häufigkeitstabelle zusammengefasst. Die grafische Darstellung erfolgte anhand eines Balkendiagramms • Für den primären Vergleich wurde für die aufgeführten Endpunkte ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Zusätzlich wurde für jede Behandlungsgruppe ein zweiseitiges 95%-KI des Anteils berechnet. • Zusätzliche wurden die Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz und die jeweiligen 95%-KI berechnet. Außerdem wurde eine Time-to-Event-Analyse durchgeführt mit Angabe der medianen Zeit bis zum Erreichen <ul style="list-style-type: none"> ○ einer PASI 75-Response ○ eines DLQI –Scores von 0 oder 1 inklusive 95%-KI, ermittelt anhand der Kaplan-Meier (KM) Methode Das Hazard Ratio (HR) inklusive 95%-KI, wurde anhand des Cox Proportional Hazard Models ermittelt
-----	---	---

		<p>Weitere wichtige sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Analysen wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer zugeteilten Behandlungsgruppe herangezogen, unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Behandlung erhielten (ITT-Population) • Die Anzahl und der Anteil der Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ mit einer PASI 100-Response ○ mit einem absoluten PASI-Score ≤ 1 ○ mit einem IGA-Score von 0 ○ mit einem ss-IGA-Score von 0 bei Patienten mit einem ss-IGA-Score von ≥ 2 zu Baseline zu Woche 24 wurden anhand einer Häufigkeitstabelle zusammengefasst. Die grafische Darstellung erfolgte anhand eines Balkendiagramms • Für den primären Vergleich wurde ein zweiseitiger Chi-quadrat-Test zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Zusätzlich wurde für jede Behandlungsgruppe ein zweiseitiges 95%-KI des Anteils berechnet. • Zusätzliche wurden für die wichtigen sekundären binären Endpunkte die Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz und die jeweiligen 95%-KI berechnet. Außerdem wurde eine Time-to-Event-Analyse durchgeführt mit Angabe der medianen Zeit bis zum Erreichen <ul style="list-style-type: none"> ○ einer PASI 100-Response inklusive 95%-KI, ermittelt anhand der Kaplan-Meier (KM) Methode. Das Hazard Ratio (HR) inklusive 95%-KI, wurde anhand des Cox Proportional Hazard Models ermittelt • Die Veränderung <ul style="list-style-type: none"> ○ des gesamten Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD)-Symptom-Scores ○ des Numerical Rating Scale Scores der PSSD-Komponenten Itch, Pain und Scaling ○ der Body Surface Area (BSA) mit psoriatischer Beteiligung ○ im SF-36 (Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS)) zur Baseline wurde anhand des Wertes zu Baseline und zu Woche 24 errechnet • Explorative statistische Auswertungen der Veränderung zur Baseline basieren auf dem ANCOVA Model mit der Behandlungsgruppe als fixen Faktor und dem Baseline-Wert als Kovariable <p>Sicherheitsparameter</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Für die Analyse wurden Patienten herangezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (As-treated), unabhängig davon, zu welcher Behandlung sie zugeteilt wurden Sicherheitsparameter wurden nach Anteil der Patienten mit UE, Kategorien der UE, Änderungen von Labor- und Vitalparametern pro Behandlungsgruppe zusammengefasst
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für die primären und wichtigen sekundären Endpunkte wurden für folgende Kategorien durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Demografische Baseline Merkmale <ul style="list-style-type: none"> Geschlecht (männlich, weiblich) Alter zu Baseline (< 45 Jahre, ≥ 45 Jahre bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) PASI-Score zu Baseline (< 20, ≥ 20)
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	<p>Anzahl aller randomisierten Patienten: n=119</p> <ul style="list-style-type: none"> Guselkumab: n=60 F AE: n=59
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Abbildung 4-10
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: Dezember 2016 Geplantes Studienende: February 2018 Die Studiendauer beträgt insgesamt 35 Wochen mit einer dreiwöchigen Screeningphase, einer 24-wöchigen Open-Label Behandlungsphase und einer anschließenden 8-wöchigen Follow-up Phase</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet
a: nach CONSORT 2010.		

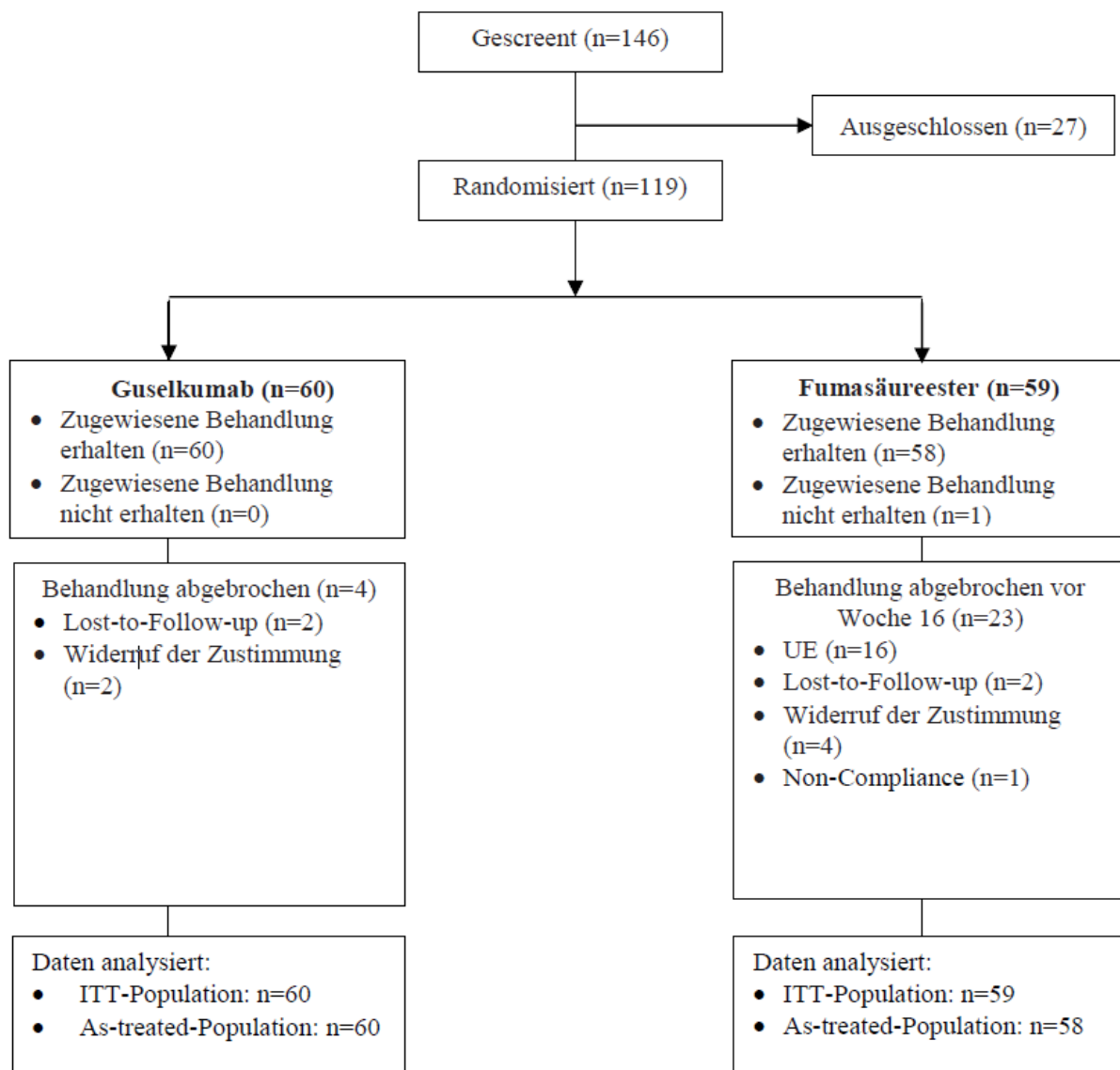


Abbildung 4-10: Flow Chart der Studie POLARIS

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-97: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P011

Studie: P010**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
MSD Sharp & Dohme GmbH: A 64-Week, Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous Tildrakizumab (SCH 900222/MK-3222), Followed by an Optional Long-Term Safety Extension Study, in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, aktive Placebo-kontrollierte Parallelstudie zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tildrakizumab (CSR).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung eines *Interactive Voice/Web Response*-System (IVRS/IWRS). Die Patienten wurden dabei zufällig im Verhältniss 2:2:1 (Tildrakizumab 100mg : Tildrakizumab 200mg : Placebo) auf die Behandlungsarme verteilt (CSR)

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte randomisiert und verdeckt (CSR).

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

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

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet (CSR).

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

Sowohl die behandelnden Personen als auch die weiterbehandelnden Personen waren verblindet (CSR).

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle a priori definierten Endpunkte wurden im Studienprotokoll berichtet (CSR).

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine endpunktübergreifenden Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der P010-Studie handelt es sich um eine randomisierte klinische Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Die Verteilung auf die Behandlungsarme erfolgte verdeckt und sämtliche im Studienprotokoll a priori aufgeführten Endpunkte wurden auch im finalen Studienreport dargestellt. Des Weiteren gab es keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können. Somit ergibt sich in der Gesamtschau ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene (CSR).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: PGA**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: DLQI**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Tabelle 4-98: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P011

Studie: P011**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
MSD Sharp & Dohme GmbH: A 52-week, Phase 3, randomized, active comparator and placebo-controlled, parallel design study to evaluate the efficacy and safety/tolerability of subcutaneous Tildrakizumab (SCH 900222/MK-3222), followed by an optional long-term safety extension study, in subjects with moderate-to-severe chronic Plaque Psoriasis	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, aktive Komparator- oder Placebo-kontrollierte Parallelstudie zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tildrakizumab (CSR).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung eines *Interactive Voice/Web Response-System* (IVRS/IWRS). Die Patienten wurden dabei zufällig im

Verhältniss 2:2:1:2 (Tildrakizumab 100mg : Tildrakizumab 200mg : Placebo :
Etanercept) auf die Behandlungsarme verteilt (CSR)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte randomisiert und verdeckt (CSR).

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

ja unklar nein

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

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

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet (CSR).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die behandelnden Personen als auch die weiterbehandelnden Personen waren verblindet (CSR).

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

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

Alle a priori definierten Endpunkte wurden im Studienprotokoll berichtet (CSR).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es liegen keine endpunktübergreifenden Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der P011-Studie handelt es sich um eine randomisierte klinische Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS/IWRS. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Die Verteilung auf die Behandlungsarme erfolgte verdeckt und sämtliche im Studienprotokoll a priori aufgeführten Endpunkte wurden auch im finalen Studienreport dargestellt. Des Weiteren gab es keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können. Somit ergibt sich in der Gesamtschau ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene (CSR).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: PASI**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: PGA

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: DLQI**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Tabelle 4-99: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PRIME

Studie: PRIME (CAIN457ADE06)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Novartis Pharma GmbH Secukinumab (Cosentyx®) Modul 4 A Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind	M4A-PR

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:

Eine 24-Wochen, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene Studie mit der verblindeten Erhebung der Wirksamkeit von subkutan verabreichtem Secukinumab verglichen mit Fumaderm® bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.
Alle Patienten wurden randomisiert einem der beiden Behandlungsarme zugewiesen. (M4A-PR)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

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

Die Randomisierungsliste wird von einem validierten System erstellt, das automatisch eine zufällige Zuweisung auf einen der beiden Behandlungsarme unter Berücksichtigung des vordefinierten Verhältnisses vornimmt. (M4A-PR)

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:

Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet. Zuteilung des Patienten zur niedrigsten verfügbaren Randomisierungsnummer vor Öffnung der zugehörigen Behandlungszuweisung. (M4A-PR)

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

ja unklar nein

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

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

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unter den vorgegeben Rahmenbedingungen war ein verblindetes Studiendesign aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform der Prüf- und Vergleichsmedikation und dem individuell differenzierten Dosierungsschema nach Fachinformation der Vergleichsbehandlung nicht möglich. Daher waren weder der Patient noch der Prüfarzt verblindet. Die Endpunkte PASI und NAPSII wurden jedoch von einem verblindeten Endpunkterheber bewertet. (M4A-PR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unter den vorgegeben Rahmenbedingungen war ein verblindetes Studiendesign aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform der Prüf- und Vergleichsmedikation und dem individuell differenzierten Dosierungsschema nach Fachinformation der Vergleichsbehandlung nicht möglich. Daher waren weder der Patient noch der Prüfarzt verblindet. Die Endpunkte PASI und NAPSI wurden jedoch von einem verblindeten Endpunkterheber bewertet. (M4A-PR)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es wurden alle a priori im Studienprotokoll definierten Analysen berichtet. (M4A-PR)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In der PRIME-Studie zeigt sich ein hoher Anteil an Patienten im Fumarsäureester-Arm, die die Studie vor Studienende abgebrochen haben. Diese selektiven vorzeitigen Studienabbrüche können eine systematische Verzerrung der Analyseergebnisse verursachen (Attrition Bias). Um die Belastbarkeit der Studienergebnisse der PRIME-Studie diesbezüglich zu überprüfen, wurde auf drei verschiedene Analysemethoden zurückgegriffen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2), um die beobachteten Effekte zu bewerten. In der Gesamtschau aller Ergebnisse können folglich belastbare Abschätzungen der Effekte zwischen den Studienarmen vorgenommen werden. (M4A-PR)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der zusammenfassenden Bewertung ist ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene zugunsten der Prüfmedikation Secukinumab unwahrscheinlich. Potenziell die Studienergebnisse verzerrende Aspekte sind zwar gegeben, stellen aber entweder keinen ausreichenden Grund dar, die Qualität der erhobenen Daten in Frage zu stellen (fehlende Verblindung von Behandler und Patient) oder wirken sich eher zuungunsten der Prüfmedikation aus (hoher Studienabbruch unter Fumarsäureestern). Verschiedene Imputations- und Analysemethoden stellen die Robustheit der Ergebnisse in Bezug auf die verschiedenen Annahmen zu fehlenden Werten dar und zeigen eine hohe Belastbarkeit der Daten. Aufgrund der hohen methodischen Qualität der PRIME-Studie und der hohen

Belastbarkeit der Ergebnisse ist somit von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. (M4A-PR)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt eine Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. (M4A-PR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der PRIME-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) als niedrig bewertet. Da von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt eine Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Des Weiteren wurde das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung kann ausgeschlossen werden und sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte liegen nicht vor. (M4A-PR)

Endpunkt: PASI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des PASI erfolgte durch einen verblindeten Endpunkterheber:

1. Randomisierungsdaten, Patientenakten und CRF wurden bis zum Studienende streng vertraulich gehalten und waren dem verblindeten Endpunkterheber nicht zugänglich.
2. Der verblindete Endpunkterheber hat keine andere Verantwortung oder Tätigkeit innerhalb der Studie neben der Erhebung der Endpunkte.
3. Patienten und verblindete Endpunkterheber wurden angewiesen von jeglicher Diskussion über Themen die Studie betreffend Abstand zu nehmen.
4. An der Studie beteiligtes Personal des Studienzentrums, von Novartis und von Vendoren wurde angewiesen von jeglicher Besprechung von studienrelevanten Themen Abstand zu nehmen, wenn der verblindete Endpunkterheber anwesend war, mit Ausnahme von administrativ zwingend nötigen terminlichen Absprachen. (M4A-PR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war niedrig. Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse und deren Klassifizierung waren im Prüfplan a priori definiert. (M4A-PR)

Endpunkt: NAPSI**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des NAPSI erfolgte durch einen verblindeten Endpunkterheber:

1. Randomisierungsdaten, Patientenakten und CRF wurden bis zum Studienende streng vertraulich gehalten und waren dem verblindeten Endpunkterheber nicht zugänglich.
2. Der verblindete Endpunkterheber hat keine andere Verantwortung oder Tätigkeit innerhalb der Studie neben der Erhebung der Endpunkte.
3. Patienten und verblindete Endpunkterheber wurden angewiesen von jeglicher Diskussion über Themen die Studie betreffend Abstand zu nehmen.
4. An der Studie beteiligtes Personal des Studienzentrums, von Novartis und von Vendoren wurde angewiesen von jeglicher Besprechung von studienrelevanten Themen Abstand zu nehmen, wenn der verblindete Endpunkterheber anwesend war, mit Ausnahme von administrativ zwingend nötigen terminlichen Absprachen. (M4A-PR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NAPSI wird als niedrig eingestuft, weil der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte nicht vorliegen. Zudem waren die Kriterien für die in den NAPSI eingehende Bewertung der Psoriasis-Symptome im Studienprotokoll a priori definiert. (M4A-PR)

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

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt ist der Endpunkterheber der Patient selbst. Da die Patienten in der PRIME-Studie nicht verblindet waren, liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des DLQI vor. (M4A-PR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI wird insgesamt als hoch bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist und der Patient als Endpunkterheber nicht verblindet war. (M4A-PR)

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

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt ist der Endpunkterheber der Patient selbst. Da die Patienten in der PRIME-Studie nicht verblindet waren, liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des SF-36 vor. (M4A-PR)

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

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SF-36 wird insgesamt als hoch bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist und der Patient als Endpunkterheber nicht verblindet war. (M4A-PR)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der PRIME-Studie nicht verblindet erhoben, weil die typischen Nebenwirkungen der beiden Studienmedikationen vermutlich zur Entblindung des Endpunkterhebers geführt hätten. Daher wurden die unerwünschten Ereignisse vom unverblindeten Behandler erhoben. (M4A-PR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip war nicht erfüllt, da für diese Endpunkte fehlende Werte nicht imputiert wurden. (M4A-PR)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als hoch bewertet, weil der Endpunkterheber nicht verblindet und das ITT-Prinzip nicht erfüllt war. (M4A-PR)

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

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der PRIME-Studie nicht verblindet erhoben, weil die typischen Nebenwirkungen der beiden Studienmedikationen vermutlich zur Entblindung des Endpunkterhebers geführt hätten. Daher wurden die unerwünschten Ereignisse vom unverblindeten Behandler erhoben. (M4A-PR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip war nicht erfüllt, da für diese Endpunkte fehlende Werte nicht imputiert wurden. (M4A-PR)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird als hoch bewertet, weil der Endpunkterheber nicht verblindet und das ITT-Prinzip nicht erfüllt war. (M4A-PR)

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

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der PRIME-Studie nicht verblindet erhoben, weil die typischen Nebenwirkungen der beiden Studienmedikationen vermutlich zur Entblindung des Endpunkterhebers geführt hätten. Daher wurden die unerwünschten Ereignisse vom unverblindeten Behandler erhoben. (M4A-PR)

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führten, wird als niedrig eingestuft. Studienabbrüche sind irreversibel und können für jeden Patienten nur einmal auftreten. Informationen zum Studienabbruch aufgrund von UE als Endpunkt liegen somit für jeden Patienten vollständig vor. Somit ist für diesen Endpunkt das ITT-Prinzip erfüllt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. (M4A-PR)

Endpunkt: Relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der PRIME-Studie nicht verblindet erhoben, weil die typischen Nebenwirkungen der beiden Studienmedikationen vermutlich zur Entblindung des Endpunkterhebers geführt hätten. Daher wurden die unerwünschten Ereignisse vom unverblindeten Behandler erhoben. (M4A-PR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip war nicht erfüllt, da für diese Endpunkte fehlende Werte nicht imputiert wurden. (M4A-PR)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt relevante unerwünschte Ereignisse nach RMP wird als hoch bewertet, weil der Endpunkterheber nicht verblindet und das ITT-Prinzip nicht erfüllt war. (M4A-PR)

Tabelle 4-100: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RHBZ

Studie: RHBZ (I1F-EW)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Lilly Deutschland GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB Lilly Deutschland GmbH Ixekizumab (Taltz®) Modul 4 A Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.	M4A-RHBZ

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde als randomisierte Studie mit drei parallelen Behandlungsarmen geplant und durchgeführt. Die Randomisierung in die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1. (M4A-RHBZ)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

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

2.

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

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

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

Offenes Studiendesign mit oraler Gabe der Studienmedikation in zwei Behandlungsarmen (FAE und MTX) und subkutaner Gabe in einem Behandlungsarm (IXE). (M4A-RHBZ)

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

Offenes Studiendesign mit individueller Dosistitration entsprechend der Fachinformation in zwei Behandlungsarmen (FAE und MTX) und fixer Dosierung in einem Behandlungsarm (IXE); die Erhebung der klinischen Endpunkte erfolgte jedoch getrennt von der Behandlung durch einen verblindeten Endpunkterheber. (M4A-RHBZ)

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Zur Vermeidung von Verzerrung des Behandlungseffektes durch Studienabbrecher wurden fehlende Werte bei binären Endpunkten per Non-Responder-Imputation als Nicht-Ansprechen gewertet, kontinuierliche Werte wurden mittels mBOCF ebenfalls konservativ imputiert. (M4A-RHBZ)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine Aspekte vor, die zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen. Die folgenden Aspekte wurden dabei berücksichtigt: Der Endpunkterheber war verblindet. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. (M4A-RHBZ)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Erhebung durch einen nicht in die Behandlung involvierten verblindeten Endpunkterheber.
- Unterweisung der Patienten, nicht über die Behandlung mit dem Endpunkterheber zu sprechen.
- Kontrolle durch eine dritte Person.
- bei unbeabsichtigter Aufhebung der Verblindung wurde der Endpunkterheber für diesen Patienten ausgetauscht. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Feststellung eines Todesfalles ist objektiv möglich. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: PASI

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Erhebung durch einen nicht in die Behandlung involvierten verblindeten Endpunkterheber.
- Unterweisung der Patienten nicht über die Behandlung mit dem Endpunkterheber zu sprechen.
- Kontrolle durch eine dritte Person.
- bei unbeabsichtigter Aufhebung der Verblindung wurde der Endpunkterheber für diesen Patienten ausgetauscht. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenauswertung mittels des PASI waren vorab im Studienprotokoll festgelegt und validiert. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Endpunkt zum prozentualen Anteil der betroffenen Körperoberfläche (BSA)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Erhebung durch einen nicht in die Behandlung involvierten verblindeten Endpunkterheber.
- Unterweisung der Patienten nicht über die Behandlung mit dem Endpunkterheber zu sprechen.
- Kontrolle durch eine dritte Person.
- bei unbeabsichtigter Aufhebung der Verblindung wurde der Endpunkterheber für diesen Patienten ausgetauscht. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenauswertung der BSA waren vorab im Studienprotokoll festgelegt. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Endpunkte zum Juckreiz (Juckreiz NRS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst die Juckreiz NRS ausfüllte. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Endpunkt zu Hautschmerzen (Hautschmerzen VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst die Hautschmerzen VAS ausfüllte. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Gesichts- und Hals-Beteiligung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Erhebung durch einen nicht in die Behandlung involvierten verblindeten Endpunkterheber.
- Unterweisung der Patienten nicht über die Behandlung mit dem Endpunkterheber zu sprechen.
- Kontrolle durch eine dritte Person.
- bei unbeabsichtigter Aufhebung der Verblindung wurde der Endpunkterheber für diesen Patienten ausgetauscht. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung der Gesichts- und Hals-Beteiligung waren vorab im Studienprotokoll festgelegt. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Beteiligung des Genitalbereichs

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Erhebung durch einen nicht in die Behandlung involvierten verblindeten Endpunkterheber
 - Unterweisung der Patienten nicht über die Behandlung mit dem Endpunkterheber zu sprechen
 - Kontrolle durch eine dritte Person
 - bei unbeabsichtigter Aufhebung der Verblindung wurde der Endpunkterheber für diesen Patienten ausgetauscht. (M4A-RHBZ)
-

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung der Beteiligung des Genitalbereichs waren vorab im Studienprotokoll festgelegt. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war zu jeder Zeit gewährleistet. Folgende Maßnahmen wurden durchgeführt:

- Erhebung durch einen nicht in die Behandlung involvierten verblindeten Endpunkterheber.
- Unterweisung der Patienten nicht über die Behandlung mit dem Endpunkterheber zu sprechen.
- Kontrolle durch eine dritte Person.
- bei unbeabsichtigter Aufhebung der Verblindung wurde der Endpunkterheber für diesen Patienten ausgetauscht. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Die Ergebnisberichterstattung ist unabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Die Kriterien für die Datenerhebung des NAPPA-CLIN waren vorab im Studienprotokoll festgelegt. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Endpunkte zur psoriatischen Nagelbeteiligung (NAPPA-PBI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst den Fragebogen ausfüllte. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Endpunkt zum patientenrelevanten Therapienutzen (PBI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst den Fragebogen ausfüllte. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Endpunkt zum Gesundheitszustand (EQ-5D)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst den Fragebogen ausfüllte. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst den Fragebogen ausfüllte. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Endpunkte zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst den Fragebogen ausfüllte. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Endpunkt zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (NAPPA-QoL)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Erhebung des Endpunktes konnte nicht vorgenommen werden, da der Patient selbst diesen Endpunkt mittels Fragebogen erhob. (M4A-RHBZ)

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte durch den nicht verblindeten Patienten. Es wurden keine objektiv messbaren Parameter erhoben, sondern subjektive Einschätzungen abgefragt. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse war nicht möglich, da die Doseinstellung von Fumarsäureester und Methotrexat laut Fachinformation basierend auf der Verträglichkeit erfolgen musste. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Die längere Expositionszeit der Patienten im IXE- und im MTX-Arm im Vergleich zum FAE-Arm aufgrund der niedrigeren Studienabbruchquoten stellt eine Verzerrung zugunsten der ZVT Fumarsäureester dar. (M4A-RHBZ)

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war nicht verblindet. (M4A-RHBZ)

Endpunkt: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)/konsolidierten Begriffen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse war nicht möglich, da die Doseinstellung von Fumarsäureester und Methotrexat laut Fachinformation basierend auf der Verträglichkeit erfolgen musste. (M4A-RHBZ)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Die längere Expositionszeit der Patienten im IXE- und im MTX-Arm im Vergleich zum FAE-Arm aufgrund der niedrigeren Studienabbruchquoten stellt eine Verzerrung zugunsten der ZVT Fumarsäureester dar. (M4A-RHBZ)

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war nicht verblindet. (M4A-RHBZ)

Tabelle 4-101: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie POLARIS

Studie: POLARIS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Janssen Cilag: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB Janssen Cilag Guselkumab (Tremfya®) Modul 4 A Zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	POLARIS

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:

Eine 24-Wochen, randomisierte, aktivkontrollierte, multizentrische, offene Studie mit der verblindeten Erhebung der Wirksamkeit von Guselkumab verglichen mit Fumarsäureester (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.
Alle Patienten wurden randomisiert und einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet (POLARIS).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Gruppenzuteilung (1:1) erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz war beschrieben und geeignet (POLARIS).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungs-codes (POLARIS).

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

ja unklar nein

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

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

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unter den vorgegebenen Rahmenbedingungen war ein verblindetes Studiendesign aufgrund der typischen Nebenwirkungen von Fumarsäureester (GI-Symptome und Rötung, Lymphopenie), von denen die meisten Patienten betroffen sind, nicht möglich. Daher waren weder der Patient noch der Prüfarzt verblindet. Die Endpunkte BSA, IGA, ss-IGA, und PASI wurden jedoch von einem verblindeten Endpunkterheber bewertet (POLARIS).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unter den vorgegebenen Rahmenbedingungen war ein verblindetes Studiendesign aufgrund der typischen Nebenwirkungen von Fumarsäureester (GI-Symptome und Rötung, Lymphopenie), von denen die meisten Patienten betroffen sind, nicht möglich. Daher waren weder der Patient noch der Prüfarzt verblindet. Die Endpunkte DLQI, PSSD, SF-36, BSA, IGA, ss-IGA, PASI wurden jedoch von einem verblindeten Endpunkterheber bewertet (POLARIS).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (POLARIS).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (POLARIS).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5 ist ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene zugunsten von Guselkumab unwahrscheinlich. Die Studie CNTO1959PSO3008 (POLARIS) wurde anhand adäquater Randomisierungsmethoden durchgeführt. Potentielle Aspekte, welche die Studienergebnisse verzerren könnten, sind zwar gegeben, stellen aber keinen ausreichenden Grund dar, die Qualität der erhobenen Daten in Frage zu stellen (fehlende Verblindung von Patienten und Prüfarzt). Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (POLARIS).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des PASI erfolgte durch einen verblindeten Endpunkterheber. Randomisierung, Patientenakten und CRF wurden bis zum Studienende streng vertraulich gehalten und waren dem verblindeten Endpunkterheber nicht zugänglich. Patienten und verblindete Endpunkterheber wurden angewiesen von jeglicher Diskussion über Themen, welche die Studie betreffen, Abstand zu nehmen. Janssen Cilag hat vor dem ersten Screening spezielle PASI-Trainings für jeden der von ihnen ernannten verblindeten Endpunkterhebern angeboten (POLARIS).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. (POLARIS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (POLARIS).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (POLARIS).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI als niedrig eingestuft, weil der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren nicht vorliegen (POLARIS).

Endpunkt: Dermatology Life Quality Index (DLQI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt ist der Endpunkterheber der Patient selbst. Da die Patienten in der POLARIS Studie nicht verblindet waren, liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des DLQI vor (POLARIS).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. (POLARIS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (POLARIS).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (POLARIS).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DLQI als niedrig eingestuft, das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Potentielle Aspekte, welche die Ergebnisse verzerren könnten, sind zwar gegeben, stellen aber keinen ausreichenden

Grund dar, die Qualität der erhobenen Daten in Frage zu stellen (fehlende Verblindung) (POLARIS).

Endpunkt: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt ist der Endpunkterheber der Patient selbst. Da die Patienten in der POLARIS Studie nicht verblindet waren, liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des SF-36 vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden (POLARIS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (POLARIS).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (POLARIS).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4 ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SF-36 als niedrig eingestuft, das ITT-

Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Potentielle Aspekte, welche die Ergebnisse verzerren könnten, sind zwar gegeben, stellen aber keinen ausreichenden Grund dar, die Qualität der erhobenen Daten in Frage zu stellen (fehlende Verblindung) (POLARIS).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Der Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit wurde in der POLARIS Studie nicht verblindet erhoben (POLARIS).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten, die entsprechend ihrer Zuteilung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (As-treated) analysiert wurden (POLARIS).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Der Endpunkt wurde anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben, daher finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (POLARIS).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (POLARIS).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingeschätzt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
 - Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).
- unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
 - Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
 - Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten

Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
