Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risankizumab (Skyrizi™)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 02.05.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 11
Abkürzungsverzeichnis ... 15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 19
4.2 Methodik ... 35
4.2.1 Fragestellung ... 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 37
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 40
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 45
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 73
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 86
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 87
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 88
4.3.1.3.1.2 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT ... 90
4.3.1.3.1.3 Body Surface Area (BSA) – RCT ... 100

4.3.1.3.1.4 Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Juckreiz) – RCT 103
4.3.1.3.1.5 Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Schmerz) – RCT 109
4.3.1.3.1.6 Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Rötung) – RCT 115
4.3.1.3.1.7 Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Brennen) – RCT 120
4.3.1.3.1.8 Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – RCT 126
4.3.1.3.1.9 Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index (PPASI) – RCT 132
4.3.1.3.1.10 Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) – RCT 137
4.3.1.3.1.11 Gesundheitszustand erhoben mittels der EQ-5D VAS – RCT 143
4.3.1.3.1.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels des Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT 146
4.3.1.3.1.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität des SF-36 – RCT 151
4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT 159
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 185
4.3.1.3.2.1 Mortalität – Subgruppen 186
4.3.1.3.2.2 PASI – Subgruppen 186
4.3.1.3.2.3 BSA – Subgruppen 189
4.3.1.3.2.4 PSS (Juckreiz) – Subgruppen 191
4.3.1.3.2.5 PSS (Schmerz) – Subgruppen 193
4.3.1.3.2.6 PSS (Rötung) – Subgruppen 196
4.3.1.3.2.7 PSS (Brennen) – Subgruppen 197
4.3.1.3.2.8 NAPSI – Subgruppen 199
4.3.1.3.2.9 PPASI – Subgruppen 200
4.3.1.3.2.10 PSSI – Subgruppen 201
4.3.1.3.2.11 Gesundheitszustand erhoben mittels der EQ-5D VAS – Subgruppen 202
4.3.1.3.2.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des DLQI – Subgruppen 203
4.3.1.3.2.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 – Subgruppen 205
4.3.1.3.2.14 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen 212
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 214
4.3.1 Weitere Unterlagen 226
4.3.1.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 226
4.3.1.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 226
4.3.1.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 226
4.3.1.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 227
4.3.1.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 227
4.3.1.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 230
4.3.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 230
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 230
4.3.2.1.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 230
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 231
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 231
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 232

4.3.2.2 Weitere Untersuchungen ... 232
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 233
4.3.2.2.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 233
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 233
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 233
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 234
4.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 234
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 235
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 235
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 235
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 253
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 253
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 253
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 253
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 253
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 254
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 255
4.7 Referenzliste ... 255
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 261
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 265
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 268
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 269
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 284
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 295
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen ... 319

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 20
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse[a] und Zusatznutzen für die Studie M16-178 .. 23
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 37
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Risankizumab 47
Tabelle 4-5: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung 64
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 79
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 80
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 81
Tabelle 4-15: Vergleich der Studienpopulation der Studie M16-178 mit der Population im deutschen Psoriasis-Register PsoBest (55) 84
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität 88
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) 89
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)..... 92
Tabelle 4-24: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 93
Tabelle 4-25: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalyse, LOCF) 96
Tabelle 4-26: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalyse, MI) 96
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75, PASI 90 und PASI 100 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 97
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Body Surface Area (BSA)..... 100
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Body Surface Area (BSA) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 100
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)..... 101
Tabelle 4-31: Operationalisierung von PSS (Juckreiz) 103
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Juckreiz) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-33: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Juckreiz) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 104
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)... 105
Tabelle 4-35: Ergebnisse für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)..... 105
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)..... 107
Tabelle 4-37: Operationalisierung von PSS (Schmerz) 109
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Schmerz) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-39: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Schmerz) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 110
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)... 111
Tabelle 4-41: Ergebnisse für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)..... 111

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 113
Tabelle 4-43: Operationalisierung von PSS (Rötung) 115
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Rötung) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-45: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Rötung) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 116
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 117
Tabelle 4-47: Ergebnisse für PSS (Rötung) von 0 (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 117
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 119
Tabelle 4-49: Operationalisierung von PSS (Brennen) 120
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Brennen) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-51: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Brennen) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 121
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 122
Tabelle 4-53: Ergebnisse für PSS (Brennen) (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 123
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 124
Tabelle 4-55: Operationalisierung von NAPSI 126
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSI in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline) 128
Tabelle 4-58: Ergebnisse für NAPSI von 0 (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline) 129
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines NAPSI von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline) 130
Tabelle 4-60: Operationalisierung von PPASI 132
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PPASI in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline) 134
Tabelle 4-63: Ergebnisse für PPASI (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline) 135
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PPASI von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline) 135
Tabelle 4-65: Operationalisierung von PSSI 137
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSSI in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-67: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline) 139
Tabelle 4-68: Ergebnisse für PSSI (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline) 140
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline) 141
Tabelle 4-70: Operationalisierung der EQ-5D VAS 143
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand mittels der EQ-5D VAS in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-72: Rücklaufquote für den EQ-5D VAS Fragebogen in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 144
Tabelle 4-73: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ-5D VAS) von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 144
Tabelle 4-74: Operationalisierung von DLQI 146
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-76: Rücklaufquote für den DLQI Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 147
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 148
Tabelle 4-78: Ergebnisse für DLQI (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 148
Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 150
Tabelle 4-80: Operationalisierung von SF-36 151
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-82: Rücklaufquote SF-36 Fragebogen in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 153
Tabelle 4-83: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels SF-36 von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 153
Tabelle 4-84: Ergebnisse für SF-36 (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 155
Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS) bzw. SF-36 (MCS) ≥ 5 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 157
Tabelle 4-86: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen 159
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161
Tabelle 4-88: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) 162
Tabelle 4-89: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) – Sensitivitätsanalyse (Unterschiede zur Hauptanalyse) 165
Tabelle 4-90: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) 166
Tabelle 4-91: Ergebnisse für UE sortiert nach SOC in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) 168
Tabelle 4-92: Ergebnisse für SUE sortiert nach SOC in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) 182
Tabelle 4-93: Ergebnisse für SUE sortiert nach SOC in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) – Sensitivitätsanalyse (Unterschiede zur Hauptanalyse) 183
Tabelle 4-94: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, sortiert nach SOC in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) 184
Tabelle 4-95: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 186
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 187
Tabelle 4-97: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für PASI (Responder) zu Woche 24 aus der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 188
Tabelle 4-98: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der Time-to-Event-Analysen aus der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 188
Tabelle 4-99: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 189

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 190
Tabelle 4-101: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Juckreiz) der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 191
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 192
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .. 192
Tabelle 4-104: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PSS (Schmerz) der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 193
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 194
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) zu Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .. 195
Tabelle 4-107: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PSS (Rötung) der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 196
Tabelle 4-108: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PSS (Brennen) der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 197
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 198
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Brennen) von 0 (Responder) zu Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .. 198
Tabelle 4-111: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt NAPSI der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline) 199
Tabelle 4-112: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PPASI der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline) 200
Tabelle 4-113: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PSSI der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline) 201
Tabelle 4-114: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 202
Tabelle 4-115: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt DLQI der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 203

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 204
Tabelle 4-117: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 206
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 (PCS) von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)..... 207
Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS, MCS) ≥ 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 208
Tabelle 4-120: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) 212
Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 227
Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 227
Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 228
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 228
Tabelle 4-125: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 229
Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 231
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 231
Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 232
Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 233
Tabelle 4-130: Zusammenfassung der Ergebnisse[a] und Zusatznutzen für die Studie M16-178 237
Tabelle 4-131: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester aus der Studie M16-178 250
Tabelle 4-132: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 253
Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M16-178 284
Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M16-178 296

Abbildungsverzeichnis

Seite

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

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72

Abbildung 3: Studiendesign der M16-178 83

Abbildung 4: Verlaufskurve für PASI 100 (Responder) aus RCT (M16-178) über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 94

Abbildung 5: Verlaufskurve für PASI 90 (Responder) aus RCT (M16-178) über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 94

Abbildung 6: Verlaufskurve für PASI 75 (Responder) aus RCT (M16-178) über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 95

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100 aus der RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester..... 98

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90 aus der RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester..... 98

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75 aus der RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester..... 99

Abbildung 10: Verlaufskurve für den mittleren BSA aus RCT (M16-178) über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 102

Abbildung 11: Verlaufskurve für PSS (Juckreiz) (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 106

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 108

Abbildung 13: Verlaufskurve für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 112

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 114

Abbildung 15: Verlaufskurve für PSS (Rötung) von 0 (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 118

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 119

Abbildung 17: Verlaufskurve für PSS (Brennen) von 0 (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 124

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 125

Abbildung 19: Verlaufskurve für NAPSI (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 130
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines NAPSI von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 131
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PPASI von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 136
Abbildung 22: Verlaufskurve für PSSI (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 141
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 142
Abbildung 24: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ 5D VAS) aus RCT (M16-178) über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 145
Abbildung 25: Verlaufskurve für DLQI von 0 oder 1 (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 149
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 150
Abbildung 27: Verlaufskurve für SF-36 (PCS) (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 156
Abbildung 28: Verlaufskurve für SF-36 (MCS) (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 156
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 158
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 158
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines UE aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 163
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines SUE aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 164
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines UE, das zum Therapieabbruch führte aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 164
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines SUE aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester – Sensitivitätsanalyse 165
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des UE von speziellem Interesse Überempfindlichkeitsreaktionen aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 168

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 174

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Diarrhoe aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 174

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Schmerzen Oberbauch aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 175

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Abdominalschmerz aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 175

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Übelkeit aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester..... 176

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 177

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Hitzegefühl aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 177

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 178

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Schwindelgefühl aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 179

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 180

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Urtikaria aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 180

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester..... 181

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Lymphopenie aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 181

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester 182

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population – Subgruppe: Männer); Risankizumab versus Fumarsäureester 209

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population – Subgruppe: Frauen); Risankizumab versus Fumarsäureester 210

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population – Subgruppe: BMI < 25 kg/m²); Risankizumab versus Fumarsäureester 211

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population – Subgruppe: BMI ≥ 25 – < 30 kg/m²); Risankizumab versus Fumarsäureester 211

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population – Subgruppe: BMI ≥ 30 kg/m²); Risankizumab versus Fumarsäureester 212

Abbildung 55: Flow-Chart der Studie M16-178 294

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
CMQ	individuelle MedDRA Abfrage (company MedDRA query)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen-Fragebogen (EuroQol-5 Dimensions)
EQ-5D-5L	fünfstufige Skala des EuroQol -5 Dimensionen-Fragebogen (EuroQol-5 Dimensions-5 Level)
EU-CTR	Studienregister clinicaltrialsregister.eu (EU Clinical Trials Register)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
HR	Hazard-Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgG1	Immunoglobulin G1
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward

Abkürzung	Bedeutung
LS MW	Least-Squares-Mittelwert
MACE	Schwere kardiale Komplikationen (Major Adverse Cardiac Events)
MCS	Summenskala psychische Gesundheit des SF-36 (Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Multiple Imputation
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NB-UV-B	Schmalband-Ultraviolett B-Licht (Narrowband Ultraviolet B)
NB	nicht erreicht oder nicht berechenbar
NMSC	Non-melanoma skin cancer
NRI	Non-Responder-Imputation
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS	Summenskala körperliche Gesundheit des SF-36 (Physical Component Summary)
PPASI	Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index
PSS	Psoriasis Symptoms Scale
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
RZB	Risankizumab
SAF	Safety Analysis Set
SAP	statistischer Analyseplan

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfragen (standardised MedDRA query)
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
sPGA	static Physician's Global Assessment
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
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

Risankizumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (1).

Für die frühe Nutzenbewertung von Risankizumab wurde die Zielpopulation der Indikation in zwei Teilanwendungsgebiete unterteilt (siehe auch Module 3 A und B, Abschnitt 3.1.1):

- **Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen (vorliegendes Modul 4 A).**

- Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben (siehe Modul 4 B).

Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A). Teilanwendungsgebiet A umfasst ausschließlich systemtherapienaive Patienten, in Abgrenzung zur Patientenpopulation in Teilanwendungsgebiet B.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Risankizumab wurde in einem Beratungsgespräch am 12.04.2018 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt (2).

- **ZVT im Teilanwendungsgebiet A: Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Photosoletherapie, Schmalband-Ultraviolett B-Licht [narrowband ultraviolet B, NB-UV-B]) oder Secukinumab**

- ZVT im Teilanwendungsgebiet B: Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab

Am 12.09.2018 wurde die ZVT für Risankizumab in Folge einer Neubewertung durch den G-BA geändert (3).

- **ZVT im Teilanwendungsgebiet A: Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab**

- ZVT im Teilanwendungsgebiet B: Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Im vorliegenden Modul 4 A erbringt AbbVie den Nachweis des Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A), gegenüber der am 12.04.2018 vom G-BA festgelegten ZVT Fumarsäureester (siehe Begründung Modul 3A Abschnitt 3.1.2).

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO) (http://apps.who.int/trialsearch/), im EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (www.clinicaltrialsregister.eu) und im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurden anhand von prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen	E1	andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungs-gebietes
Intervention(en)	Behandlung mit Risankizumab als Monotherapie gemäß Fachinformation	E2	andere Therapien	A2	zu bewertendes Arzneimittel

Kriterium	**Einschluss**		**Ausschluss**		**Begründung**
Vergleichstherapie	Behandlung mit Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab oder Fumarsäureester	E3	• Behandlung mit Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab oder Fumarsäureester abweichend von der Fachinformation • andere Therapien	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung und der Information über eine Änderung der ZVT (2, 3) (siehe auch Modul 3 A Abschnitt 3.1.2)
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimen-sionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	RCT	E5	keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit.
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	E6	weniger als 24 Wochen	A6	Mindestdauer gemäß G-BA-Beratung (2)

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt[a]	E7	kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	A7	Ausreichende Daten-Verfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

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

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UV-B: Narrowband Ultraviolet B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design; VerfO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester wurde eine direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, offene (mit einer verblindeten Bewertung der Wirksamkeit) Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung [VerfO] des G-BA) herangezogen.

Die Studie enthält die vom G-BA benannte bewertungsrelevante Teilpopulation A und beinhaltet einen direkten Vergleich zu Fumarsäureester. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird für die objektiv messbaren Endpunkte (Mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE]) sowie für die Endpunkte mit einer verblindeten Bewertung (Psoriasis Area and Severity Index [PASI], Body Surface Area [BSA], Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index [PPASI], Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI] und Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]) das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Für die anderen Endpunkte (Psoriasis Symptoms Scale [PSS], Dermatology Life Quality Index [DLQI], Short Form-36 Health Survey [SF-36], EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala [EQ-5D VAS], unerwünschte Ereignisse [UE]) wurde aufgrund des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse[a] und Zusatznutzen für die Studie M16-178

Endpunkt	**Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Todesfälle	RR: NB (0/60 vs. 0/57)[b]	Kein Zusatznutzen belegbar
Morbidität		
PASI		
Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 24	RR: 9,91 [3,20; 30,71] < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100	HR: 10,72 [3,81; 30,17] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 24	RR: 8,36 [3,88; 18,00] < 0,001	
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90	HR: 7,41 [4,07; 13,51] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 24	RR: 1,96 [1,51; 2,54] < 0,001	
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75	HR: 7,49 [4,48; 12,51] < 0,001	
BSA		
Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24	MWD: -10,00 [-12,90; -7,09] < 0,001 Hedges' g: -1,23 [-1,63: -0,84]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PSS (Juckreiz)		
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 24	RR: 3,99 [2,00; 7,93] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0	HR: 4,03 [2,01; 8,11] < 0,001	

Endpunkt	**Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
PSS (Schmerz)		
Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 24	RR: 2,18 [1,55; 3,06] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0	HR: 1,95 [1,24; 3,06] 0,003	
PSS (Rötung)		
Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 24	RR: 7,00 [2,95; 16,65] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0	HR: 3,97 [1,84; 8,57] < 0,001	
PSS (Brennen)		
Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) zu Woche 24	RR: 2,58 [1,74; 3,81] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0	HR: 2,05 [1,27; 3,32] 0,003	
NAPSI		
Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) zu Woche 24	RR: 3,21 [1,17; 8,81] 0,023	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PSSI		
Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) zu Woche 24	RR: 2,44 [1,59; 3,73] < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0	HR: 2,62 [1,54; 4,45] < 0,001	

Endpunkt	**Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
EQ-5D VAS		
Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 24	MWD: 16,80 [11,39; 22,21] < 0,001 Hedges' g: 1,13 [0,73; 1,52]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI		
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24	RR: 6,66 [3,05; 14,52] < 0,001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1	HR: 4,85 [2,35;9,98] < 0,001	
SF-36		
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 in Woche 24 gegenüber Baseline	RR: 1,95 [1,31; 2,92] 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5	HR: 1,81 [1,10; 2,99] 0,020	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 in Woche 24 gegenüber Baseline	RR: 1,53 [1,10; 2,14] 0,013	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse		
UE	HR: 0,37 [0,25; 0,55] < 0,001	Kein Zusatznutzen belegbar

Endpunkt	**Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
SUE	HR: 0,45 [0,04; 4,99] 0,506	Kein Zusatznutzen belegbar
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR: NB (*0/60 vs. 5/57*)[b] 0,018	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
UE von speziellem Interesse		
kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)	HR: NB (*0/60 vs. 0/57*)[b]	Kein Zusatznutzen belegbar
schwerwiegende Infektionen, Tuberkulose, fungale und opportunistische Infektionen (inklusive Herpes Zoster)	HR: 1,83 [0,34; 10,01] 0,477	Kein Zusatznutzen belegbar
Überempfindlichkeits-reaktionen	HR: 0,15 [0,02; 1,25] 0,042	Kein Zusatznutzen belegbar
hepatische Ereignisse	HR: 0,91 [0,13; 6,43] 0,925	Kein Zusatznutzen belegbar
Malignome	HR: NB (*0/60 vs. 0/57*)[b]	Kein Zusatznutzen belegbar
Spezifische UE		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	HR: 0,09 [0,05; 0,18] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Diarrhoe (PT)	HR: 0,08 [0,03; 0,22] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schmerzen Oberbauch (PT)	HR: 0,03 [0,00; 0,21] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Abdominalschmerz (PT)	HR: NB (*0/60 vs. 11/57*)[b] < 0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Übelkeit (PT)	HR: NB (*0/60 vs. 9/57*)[b] 0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen (SOC)	HR: 0,15 [0,06; 0,38] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hitzegefühl (PT)	HR: NB (*0/60 vs. 23/57*)[b] < 0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Endpunkt	**Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	HR: 0,25 [0,09; 0,67] 0,003	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwindelgefühl (PT)	HR: NB (*0/60 vs. 4/57*)[b] 0,037	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	HR: 0,30 [0,11; 0,83] 0,014	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Urtikaria (PT)	HR: NB (*0/60 vs. 4/57*)[b] 0,034	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	HR: NB (*0/60 vs. 4/57*)[b] 0,034	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

a: Hier werden zusammenfassend alle Endpunkte zur Mortalität und zu unerwünschten Ereignissen sowie für Morbidität und Lebensqualität nur die Endpunkte, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht und von denen ein Zusatznutzen abgeleitet wird, dargestellt.
b: Patienten mit Ereignis n/N im Risankizumab-Arm vs. Fumarsäureester-Arm

BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; SF-36: Short Form-36 Health Survey; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental component summary; MWD: Mittelwertdifferenz; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NB: nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical component summary; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

Es traten in der Studie M16-178 weder im Behandlungsarm Risankizumab noch im Behandlungsarm Fumarsäureester Todesfälle auf.

Morbidität

PASI

Risankizumab war Fumarsäureester hinsichtlich des PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) überlegen. Der Anteil der Patienten, die einen PASI 100 zu Woche 24 aufwiesen, war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm (50,0 % versus 5,0 %). Die Patienten im Risankizumab-Arm erreichten

den PASI 100 zudem statistisch signifikant schneller als die Patienten im Fumarsäureester-Arm (mediane Zeit bis zum Erreichen 4,65 Monate versus nicht berechenbar [NB][1]).

Auch der PASI 90 wurde zu Woche 24 im Risankizumab-Arm im Vergleich zum Fumarsäureester-Arm statistisch signifikant häufiger (83,3 % versus 10,0 %) und zudem auch statistisch signifikant schneller (mediane Zeit bis zum Erreichen 2,79 Monate versus NB[1]) erreicht.

Der PASI 75 wurde ebenfalls zu Woche 24 im Risankizumab-Arm im Vergleich zum Fumarsäureester-Arm statistisch signifikant häufiger (98,3 % versus 33,3 %) und zudem auch statistisch signifikant schneller (mediane Zeit bis zum Erreichen 1,87 Monate versus 5,55 Monate) erreicht.

Das häufigere und schnellere Erreichen des PASI 100, PASI 90 und PASI 75 durch Risankizumab gegenüber Fumarsäureester begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen, da diese Ergebnisse eine bedeutsame und deutliche Verbesserung des Hautbildes widerspiegeln. Da statistisch signifikante Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, ist die Aussagesicherheit als Hinweis zu werten.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

BSA

Bezüglich der BSA zeigte sich für die mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (-19,84 versus -9,84).

Der Anteil der betroffenen Hautfläche wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich reduziert. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, ist die Aussagesicherheit als Hinweis zu werten.

Für den Endpunkt BSA liegt somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

PSS (Juckreiz)

Bezüglich des Juckreizes war der Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (53,3 % versus 13,3 %). Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer

[1] NB = nicht berechenbar (Median bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht)

PSS (Juckreiz) von 0 im Risankizumab-Arm statistisch signifikant kürzer als im Fumarsäureester-Arm (5,40 Monate versus NB[2]).

Das Symptom Juckreiz wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich und schneller verringert. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt PSS (Juckreiz) liegt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

PSS (Schmerz)

Der Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (83,3 % versus 38,3 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 im Risankizumab-Arm statistisch signifikant kürzer als im Fumarsäureester-Arm (3,73 Monate versus 3,84).

Die deutliche und schnellere Verringerung des Symptoms Schmerz, die durch Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester erreicht wird, begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt PSS (Schmerz) liegt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

PSS (Rötung)

Der Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (58,3 % versus 8,3 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 im Risankizumab-Arm statistisch signifikant kürzer als im Fumarsäureester-Arm (5,55 Monate versus NB[2]).

Das Symptom Rötung wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich und schneller verringert. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor. Da die

[2] NB = nicht berechenbar (Median bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht)

Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt PSS (Rötung) liegt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

PSS (Brennen)

Der Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (81,7 % versus 31,7 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 im Risankizumab-Arm statistisch signifikant kürzer als im Fumarsäureester-Arm (3,78 Monate versus NB[3]).

Das Symptom Brennen wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich und schneller verringert. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt PSS (Brennen) liegt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

NAPSI

Der Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (35,7 % versus 11,1 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

Durch Risankizumab sind im Vergleich zu Fumarsäureester mehr Patienten ohne Nagelpsoriasis. Insgesamt ist hinsichtlich der Nagelpsoriasis eine moderate Verringerung festzuhalten, welche einen geringen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester begründet. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, ist die Aussagesicherheit als Hinweis zu werten.

Für den Endpunkt NAPSI liegt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

PSSI

Im Risankizumab-Arm waren zu Woche 24 mehr Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) als im Fumarsäureester-Arm (73,7 % versus 30,4 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber

[3] NB = nicht berechenbar (Median bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht)

Fumarsäureester. Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0 im Risankizumab-Arm statistisch signifikant kürzer als im Fumarsäureester-Arm (3,78 Monate versus 5,59).

Durch Risankizumab sind im Vergleich zu Fumarsäureester mehr Patienten ohne Kopfhautpsoriasis. Insgesamt ist hinsichtlich der Kopfhautpsoriasis eine deutliche und schnellere Verringerung festzuhalten, welche einen beträchtlichen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester begründet. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, ist die Aussagesicherheit als Hinweis zu werten.

Für den Endpunkt PSSI liegt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Es zeigte sich in der Bewertung des Gesundheitszustands der Patienten anhand der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Risankizumab, der zudem klinisch relevant ist (28,41 versus 11,61).

Der Gesundheitszustand wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich verbessert. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand der Patienten anhand der EQ-5D VAS liegt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Unter Behandlung mit Risankizumab erreichten mehr Patienten einen DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24 als bei Behandlung mit Fumarsäureester (66,7 % versus 10,0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Die Patienten im Risankizumab-Arm erreichten den DLQI von 0 oder 1 zudem statistisch signifikant schneller als die Patienten im Fumarsäureester-Arm (5,42 Monate versus NB[4]).

Für Risankizumab liegt ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester im Sinne einer bisher nicht erreichten großen und schnelleren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit

[4] NB = nicht berechenbar (Median bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht)

vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt DLQI ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

Summenskala körperliche Gesundheit (Physical Component Summary; PCS) des SF-36

Im Risankizumab-Arm war der Anteil der Patienten, die zu Woche 24 eine Verbesserung des SF-36 (PCS) um mindestens 5 Punkte erreichen konnten, statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm (65,0 % versus 33,3 %).

Bereits nach 3,84 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine Verbesserung des SF-36 (PCS) um mindestens 5 Punkte, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 5,68 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant.

Für Risankizumab liegt für den Endpunkt SF-36 (PCS) ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester vor, da die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester zu einer deutlichen und schnelleren Verbesserung der körperlichen Gesundheit führt. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SF-36 (PCS) ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

Summenskala psychische Gesundheit (Mental Component Summary; MCS) des SF-36

Im Risankizumab-Arm war der Anteil der Patienten, die zu Woche 24 eine Verbesserung des SF-36 (MCS) um mindestens 5 Punkte erreichen konnten, statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm (68,3 % versus 43,3 %).

Durch die Anwendung von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester kommt es zu einer moderaten Verbesserung der psychischen Gesundheit. Dies begründet einen geringen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SF-36 (MCS) ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

UE

UE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war im Risankizumab-Arm geringer als im Fumarsäureester-Arm (81,7 % versus 100,0 %). Der Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Zudem sind im Fumarsäureester-Arm UE statistisch signifikant früher aufgetreten als im Risankizumab-Arm (1,38 versus 0,59 Monate).

Bezüglich der UE lässt sich kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten, da Laborparameter in den UE enthalten sind und diese nicht als patientenrelevant angesehen werden.

SUE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war im Risankizumab-Arm geringer als im Fumarsäureester-Arm (1,7 % versus 3,5 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Bezüglich der SUE lässt sich daher kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten.

UE, die zum Therapieabbruch führten

Es gab im Risankizumab-Arm kein UE, das zum Therapieabbruch geführt hat. Im Gegensatz dazu war dies im Fumarsäureester-Arm bei fünf UE der Fall (0,0 % versus 8,8 %). Es ergab sich bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

Durch die Anwendung von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester entsteht für die Patienten ein fazitrelevanter Vorteil, da eine Therapie nicht aufgrund von UE abgebrochen werden muss. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, lässt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten.

UE von speziellem Interesse

Für keines der betrachteten UE von speziellem Interesse, mit Ausnahme der Überempfindlichkeitsreaktionen, ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Anteil der Patienten mit dem UE Überempfindlichkeitsreaktionen war im Risankizumab-Arm geringer als im Fumarsäureester-Arm (1,7 % versus 10,5 %). Im Fumarsäureester-Arm sind Überempfindlichkeitsreaktionen zudem statistisch signifikant früher aufgetreten als im Risankizumab-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant, jedoch nicht fazitrelevant.

Bezüglich der UE von speziellem Interesse lässt sich kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten.

Spezifische UE

Bezüglich der System Organ Class (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und der dazugehörigen Preferred Terms (PT) Diarrhoe, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz und Übelkeit zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich der SOC Gefäßerkrankungen und des dazugehörigen PT Hitzegefühl zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich der SOC Erkrankungen des Nervensystems und des dazugehörigen PT Schwindelgefühl zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und des dazugehörigen PT Urtikaria zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich der spezifischen UE lässt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten.

Zusammenfassung

Insgesamt zeigt Risankizumab verglichen mit Fumarsäureester eine Überlegenheit bezüglich einer deutlichen Verbesserung des Hautbildes, einer deutlichen Verringerung von krankheitsspezifischen Symptomen, einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen.

In der Gesamtschau ergeben sich für Risankizumab konsistent gute Ergebnisse mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in vielen Endpunkten in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen und einem erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit. Daher kann insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab im Vergleich zu **Fumarsäureester** abgeleitet werden.

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.

Risankizumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (1).

Für die frühe Nutzenbewertung von Risankizumab wurde die Zielpopulation der Indikation in zwei Teilanwendungsgebiete unterteilt (siehe auch Module 3 A und B, Abschnitt 3.1.1):

- **Teilanwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen (vorliegendes Modul 4 A).**

- Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben (siehe Modul 4 B).

Patientenpopulation

Der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen von Risankizumab wird gemäß der vom G-BA definierten zwei Patientenpopulationen untersucht.

Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit

mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A). Teilanwendungsgebiet A umfasst ausschließlich systemtherapienaive Patienten, in Abgrenzung zur Patientenpopulation in Teilanwendungsgebiet B. Patienten in Teilanwendungsgebiet B kommen auch für eine systemische Therapie infrage, haben jedoch bereits auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Risankizumab. Bei Risankizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen anti-Immunoglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität das Zytokin Interleukin (IL) 23 bindet. Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg (2 Injektionen je 75 mg) als subkutane Injektion zu Woche 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle zwölf Wochen.

Vergleichstherapie

Die ZVT für Risankizumab wurde in einem Beratungsgespräch am 12.04.2018 durch den G-BA festgelegt (2).

- **ZVT im Teilanwendungsgebiet A: Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Photosoletherapie, NB-UV-B) oder Secukinumab**

- ZVT im Teilanwendungsgebiet B: Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab

Am 12.09.2018 wurde die ZVT für Risankizumab in Folge einer Neubewertung durch den G-BA geändert (3).

- **ZVT im Teilanwendungsgebiet A: Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab**

- ZVT im Teilanwendungsgebiet B: Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Im vorliegenden Modul 4 A erbringt AbbVie den Nachweis des Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A), gegenüber **Fumarsäureester** (siehe Begründung Modul 3A Abschnitt 3.1.2).

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Risankizumab erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität,

gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte.

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

Studientypen

Die kontrollierten randomisierten Studien (RCT) bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Ungeachtet dessen kann es möglich sein, dass zur Beantwortung einer Fragestellung keine RCT vorliegen. In diesen Fällen wird die zu dieser Fragestellung bestverfügbare Evidenz dargestellt.

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 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	**Einschluss**		**Ausschluss**		**Begründung**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen	E1	andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungs-gebietes
Intervention(en)	Behandlung mit Risankizumab als Monotherapie gemäß Fachinformation	E2	andere Therapien	A2	zu bewertendes Arzneimittel

Kriterium	**Einschluss**		**Ausschluss**		**Begründung**
Vergleichstherapie	Behandlung mit Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab oder Fumarsäureester	E3	• Behandlung mit Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab oder Fumarsäureester abweichend von der Fachinformation • andere Therapien	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung und der Information über eine Änderung der ZVT (2, 3) (siehe auch Modul 3 A Abschnitt 3.1.2)
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimen-sionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	RCT	E5	keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit.
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	E6	weniger als 24 Wochen	A6	Mindestdauer gemäß G-BA-Beratung (2)

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt[a]	E7	kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	A7	Ausreichende Daten-Verfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

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

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UV-B: Narrowband Ultraviolet B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design; VerfO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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 4.3.1, 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 4.3.1.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.1) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.2) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

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

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

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 4.3.1.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.1) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.2) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (http://apps.who.int/trialsearch/), im EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) und im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT erlauben, werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind im Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

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 0 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials

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

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

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wird zusätzlich für alle randomisierten Studien das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1, 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)[5]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[6] bzw. STROBE-Statements[7] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1 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

Zur Charakterisierung der in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen werden folgende demographische Merkmale dargestellt:

- Alter (Mittelwert mit Standardabweichung; < 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

[6] 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.
[7] 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.

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Gewicht (Mittelwert mit Standardabweichung; ≤ 100 kg, > 100 kg)
- Body Mass Index (BMI) (Mittelwert mit Standardabweichung; normal: < 25 kg/m², übergewichtig: ≥ 25 – < 30 kg/m², adipös: ≥ 30 kg/m²)
- Ethnie (weiß, nicht weiß)
- Raucherstatus (Raucher, Ex-Raucher oder Nichtraucher)

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden folgende Charakteristika dargestellt:

- Dauer der Plaque-Psoriasis (in Jahren) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Baseline-PASI (Mittelwert mit Standardabweichung; < Median, ≥ Median)
- Baseline-static Physician's Global Assessment (sPGA) (klar: 0, fast klar: 1, mild: 2, moderat: 3, schwer: 4)
- Baseline-BSA (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Baseline-DLQI (Mittelwert mit Standardabweichung; > 10, ≤ 10)
- Nagelpsoriasis zu Baseline (ja, nein)
- Palmoplantare Psoriasis zu Baseline (ja, nein)
- Kopfhautpsoriasis zu Baseline (ja, nein)
- Vorbehandlung mit

  - topischer Therapie (ja, nein)

  - Phototherapie (ja, nein)

Patientenrelevante Endpunke

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-4).

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

Nutzendimension *Endpunkt*	**Patientenrelevante Endpunkte: Operationalisierung**
Mortalität	• Anzahl der Todesfälle
Morbidität	
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24 • Anteil der Patienten mit PASI 75, PASI 90 und PASI 100 in Woche 24 • Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75, PASI 90 und PASI 100
Body Surface Area (BSA)	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24
Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Juckreiz)	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24 • Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) in Woche 24 • Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0
PSS (Schmerz)	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24 • Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) in Woche 24 • Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0
PSS (Rötung)	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24 • Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) in Woche 24 • Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0
PSS (Brennen)	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24 • Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) in Woche 24 • Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0
Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24 • Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) in Woche 24 • Zeit bis zum ersten Erreichen eines NAPSI von 0 Jeweils anhand Patienten mit einem NAPSI größer 0 zu Studienbeginn
Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index (PPASI)	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24 • Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0) in Woche 24 • Zeit bis zum ersten Erreichen eines PPASI von 0 Jeweils anhand Patienten mit einem PPASI größer 0 zu Studienbeginn
Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24 • Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) in Woche 24 • Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0 Jeweils anhand Patienten mit einem PSSI größer 0 zu Studienbeginn
Gesundheits-zustand anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5 Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS)	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24

Nutzendimension *Endpunkt*	**Patientenrelevante Endpunkte: Operationalisierung**
Lebensqualität	
Dermatology Life Quality Index (DLQI)	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24 • Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 in Woche 24 • Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1
Short Form-36 Health Survey (SF-36).	• Mittlere Veränderungen von Baseline bis Woche 24 separat für jede der acht Domänen • Mittlere Veränderung des SF-36 (PCS) von Baseline bis Woche 24 • Mittlere Veränderung des SF-36 (MCS)von Baseline bis Woche 24 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 in Woche 24 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 in Woche 24 gegenüber Baseline • Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung ≥ 5 des SF-36 (PCS) • Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung ≥ 5 des SF-36 (MCS)
Veträglichkeit	• Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE und Zeit bis zum ersten UE • Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem UE (SUE) und Zeit bis zum ersten SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten und Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte • Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE von speziellem Interesse und jeweils Zeit bis zum ersten UE: o kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)[1] o schwerwiegende Infektionen, Tuberkulose, fungale und opportunistische Infektionen (inklusive Herpes Zoster)[2] o Überempfindlichkeitsreaktion[3] o hepatische Ereignisse[4] o Malignome[5] Zusätzlich werden UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC]) und Preferred Term [PT] nach MedDRA 21.0) dargestellt.
Folgende Terms/Ereignisse fallen jeweils unter die UE von speziellem Interesse, darunter: 1: MACE: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall Extended MACE: Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina, koronarer Revaskularisierung, 2: schwerwiegende Infektionen: (schwerwiegende PT aus dem CMQ-Code: 80000018) Tuberkulose: Tuberkulose inklusive Untersuchungen (PT aus dem CMQ-Code: 80000033) Opportunistische Infektionen: (PT aus dem CMQ-Code: 80000073) Fungale Infektionen: (PT aus dem CMQ-Code: 80000063) Herpes Zoster: (PT aus dem CMQ-Code: 80000175) 3: Überempfindlichkeitsreaktionen: (PT aus dem SMQ-Code 20000021) Anaphylaktische Reaktion: (PT aus dem SMQ-Code: 20000021) 4: Hepatische Ereignisse (PT aus den SMQ-Codes 20000013, 20000010, 20000009, 20000008, 20000015) 5: Malignome: alle möglichen Malignome: (PT aus dem SMQ-Code 20000090) Bösartige Tumore: (PT aus dem SMQ-Code 20000194) Nicht-Melanom Hautkrebs (NMSC): (PT aus dem SMQ-Code 20000204 [außer Terms, die durch das CMQ 80000119 identifiziert wurden])	

Nutzendimension *Endpunkt*	**Patientenrelevante Endpunkte: Operationalisierung**
Bösartige Tumore mit Ausnahme von NMSC: PT aus der Suche mit dem Begriff „Bösartige Tumore“ ohne NMSC	
BSA: Body Surface Area; CMQ: individuelle MedDRA-Abfrage; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQoL-5 Dimensions-Fragebogens; MACE: Major Adverse Cardiac Events; MCS: Mental Component Summary; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NMSC: Non-melanoma skin cancer; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index ;PT: Preferred Term; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SMQ: standardisierte MedDRA Abfrage, SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Mortalität

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine chronische oder chronisch rezidivierende entzündliche Hauterkrankung, die in der Regel nicht lebensbedrohlich ist (4). Daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt in dieser Indikation nicht üblich. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf allen Todesfällen, die im Zusammenhang mit oder auch unabhängig von UE aufgetreten sind.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

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

Operationalisierung

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

Letztendlich wird der PASI anhand folgender Rechenformel ermittelt:

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

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

Der PASI hat einen Wertebereich von 0 – 72, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt (5).

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

Im vorliegenden Dossier werden die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 24, der Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 24 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100 sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75, PASI 90 und PASI 100 präsentiert.

Patientenrelevanz

Das Erreichen einer vollständigen Erscheinungsfreiheit, entsprechend einem PASI 100, ist das grundsätzliche Ziel jeder Psoriasis-Behandlung (6). Der prozentuale Anteil an Patienten, die einen PASI 90 erreichen, gilt laut Europäischer Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) als bester Nachweis für die Wirksamkeit einer Behandlung (7). In klinischen Studien wird, laut deutscher S3-Leitlinie zur Therapie der Plaque-Psoriasis, eine mindestens 75 %ige Reduktion des PASI (PASI 75) als klinisch und für den Patienten relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments angesehen (6).

Die Patientenrelevanz der Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 wurde im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen vom G-BA bereits anerkannt (8-11). Dies wurde auch im Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für Risankizumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis (Beratungsanforderung 2018-B-013) vom G-BA nochmals bestätigt (2).

Auch hat eine Reihe von Untersuchungen gezeigt, dass ein PASI 75 und PASI 90 mit einer relevanten Verbesserung der mittels DLQI erhobenen Lebensqualität von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis einhergeht (12-16). Eine gepoolte Analyse der Studienergebnisse von drei Phase-III-Studien mit Risankizumab zeigte darüber hinaus, dass insbesondere Patienten, die einen PASI 90 oder PASI 100 erreichen, eine statistisch signifikant verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen, als Patienten mit PASI 75 – 89 (17).

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

Validität

Der PASI ist neben der Bestimmung des Anteils der erkrankten Körperoberfläche (BSA) der am häufigsten eingesetzte Parameter zur Bestimmung des klinischen Schweregrads der Psoriasis (7) und wurde zudem umfassend validiert (18).

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

BSA

Die BSA ist neben dem PASI der am häufigsten eingesetzte Parameter zur Bestimmung des klinischen Schweregrads der Psoriasis (6). Die BSA bildet den geschätzten Prozentsatz der von Psoriasis betroffenen Körperoberfläche und somit den generellen Schweregrad der Erkrankung ab (19).

Operationalisierung

Der prozentuale Anteil der durch die Psoriasis-Erkrankung betroffenen Hautstellen wird auf einer kontinuierlichen Skala von 0 % (keine Hautstelle betroffen) bis 100 % (Haut vollständig betroffen) geschätzt. Als Maß hierfür gilt die Handinnenfläche des Patienten (inklusive Finger und Daumen), da sie ca. 1 % der Körperoberfläche darstellt (20), wobei die Flächen mehrerer betroffener Areale addiert werden. Eine BSA von > 10 % betroffener Hautoberfläche gilt als ein Merkmal für eine mittelschwere bis schwere Psoriasis. Eine Abnahme der BSA entspricht einer Verringerung der betroffenen Körperoberfläche.

Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung der BSA von Baseline zu Woche 24 untersucht.

Patientenrelevanz

Die Verbesserung des klinischen Schweregrades, der auch über die BSA definiert wird, ist das Ziel jeder Psoriasis-Therapie (6). Eine Reduktion der betroffenen Hautstellen gemessen an einer Verringerung der BSA, stellt eine Verbesserung der Symptomatik dar und kann eine Verringerung der Krankheitsschwere bedeuten. Insbesondere eine Erscheinungsfreiheit kann für den Patienten als relevant betrachtet werden. Der G-BA erkennt Endpunkte zur BSA bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung als patientenrelevant an (8).

Validität

Die Bestimmung der BSA ist – neben dem PASI – in Europa die am häufigsten angewendete Methode zur Bestimmung des klinischen Schweregrades der Psoriasis durch den behandelnden Hautarzt.

Psoriasis Symptoms Scale (PSS)

Bei der PSS handelt es sich um einen Fragebogen zur Ermittlung des Schweregrads der Psoriasis-Symptomatik.

Operationalisierung

Bei der PSS schätzen die Patienten den Schweregrad der Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen in den letzten 24 Stunden jeweils auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) ein. Niedrigere Werte stehen für eine geringere Symptomatik.

Es werden die mittlere Veränderung der PSS für die einzelnen Symptome jeweils von Baseline bis Woche 24, der Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 für die einzelnen Symptome (keine Symptome mehr vorhanden) in Woche 24 sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS von 0 für die einzelnen Symptome präsentiert.

Patientenrelevanz

Die Reduktion der Psoriasis-Symptome ist für die Patienten in hohem Maße relevant. So bewerteten jeweils ein Großteil der befragten Teilnehmer des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest eine Reduktion des Juckreizes (83,9 %), des Brennens (70,6 %) und des Schmerzes (60,6 %) als wichtige Therapieziele (21). Die PSS gibt die Wahrnehmung des Patienten hinsichtlich der Schwere der Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen direkt wider und ist daher als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Validität

Die Inhaltsvalidität der PSS für die Indikation Psoriasis wurde anhand von strukturierten Patienteninterviews nachgewiesen (22).

Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI)

Der NAPSI ist ein krankheitsspezifisches Bewertungsinstrument, um den Schweregrad der Nagelpsoriasis an Fingern und Zehen zu beurteilen.

Operationalisierung

Zur Ermittlung des NAPSI wird jeder Nagel zunächst in vier Quadranten eingeteilt. Für jeden Quadranten werden spezifische Läsionen der Nagelmatrix (Tüpfel, Leukonychie, rote Pünktchen im Bereich der Lunula und Nageldystrophie) und des Nagelbetts (Onycholyse, subunguale Hyperkeratosen, Ölflecken und Splitterhämorrhagien) erfasst und anschließend ein Score von 1 für Zeichen eines Matrix- und 1 für Zeichen eines Nagelbettbefalls vergeben. Jeder Quadrant eines Nagels kann somit maximal 2 Punkte, jeder Nagel maximal 8 Punkte zur Gesamtpunktzahl beitragen. Der NAPSI ergibt sich aus der Summe der Punkte aller Nägel, somit bewegt sich der Wertebereich zwischen 0 und 80 (nur Fingernägel) bzw. zwischen 0 und 160 (sowohl Finger- als auch Fußnägel). Niedrigere Werte spiegeln eine geringere Ausprägung wider (23).

In der Studie M16-178 wurde der NAPSI für die Fingernägel und die Fußnägel erhoben. In den Analysen für die vorliegende Nutzenbewertung sind alle Patienten berücksichtigt, die zu Beginn der Studie eine Nagelpsoriasis hatten (NAPSI > 0). Diese Vorgehensweise ist auch im Studienbericht verfügbar und wurde bereits in anderen Verfahren vom G-BA anerkannt (8, 24). Dargestellt werden die mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 24, der Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) in Woche 24, sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen eines NAPSI von 0.

Patientenrelevanz

Psoriatische Veränderungen an den Nägeln treten bei etwa 40 % der Patienten mit Psoriasis in Deutschland auf (25). Die Manifestation an einer sichtbaren Körperregion, wie den Nägeln,

stellt für die Patienten eine besondere Belastung dar, da sie zur Stigmatisierung der Betroffenen führen kann. Zudem kann die Nagelpsoriasis aufgrund der erhöhten Brüchigkeit funktionelle Einschränkungen nach sich ziehen (26). Etwa die Hälfte aller Patienten mit Nagelpsoriasis leiden unter Schmerzen und berichten von Einschränkungen in alltäglichen Aktivitäten, Haushalt und/oder Beruf (27). Zudem ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels DLQI) von Patienten mit Nagelpsoriasis gegenüber Patienten ohne Befall der Nägel deutlich eingeschränkt (25). Laut europäischem Konsensus ist der schwere Nagelbefall ein Kriterium zur Hochstufung einer leichten Psoriasis zu einer mittelschweren bis schweren Psoriasis, welche dann eine systemische Therapie rechtfertigt (19).

Da der Nagelbefall für die Patienten mit einem großen Leidensdruck einhergeht, ist die Verbesserung der Nagelpsoriasis, gemessen mittels NAPSI, als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Der NAPSI wird auch im Rahmen von Nutzenbewertungen in der Indikation Psoriasis vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (8).

Validität

Der NAPSI wurde im Jahr 2003 als erstes quantitatives Bewertungsinstrument für die Nagelpsoriasis vorgestellt. Seither wurde der NAPSI in beinahe allen großen pharmazeutischen Studien, in denen die Nagelpsoriasis erfasst wurde, angewendet (28). Der NAPSI stellt ein sehr gut reproduzierbares und leicht anzuwendendes Instrument zur Bewertung der Nagelbeteiligung dar. Zudem ist der NAPSI eine Skala, die sensitiv auf Verbesserungen und Verschlechterungen reagiert (23). Zusammenfassend ist der Endpunkt NAPSI als valide zu betrachten.

Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index (PPASI)

Der PPASI ist ein Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der palmoplantaren Psoriasis.

Operationalisierung

Beim PPASI werden sowohl das Ausmaß der betroffenen Hautfläche als auch die Schwere der Hautveränderungen (Rötung, Induration und Schuppung) an beiden Handflächen und Fußsohlen beurteilt. Dabei betrachtet der Prüfarzt individuell die beiden Handflächen und Fußsohlen des Patienten. Für jede der vier palmoplantaren Regionen wird der Prozentsatz der befallenen Körperoberfläche ermittelt und auf eine Skala von 0 – 6 übertragen (0 entspricht 0 %; 1 entspricht 1 % – 9 %; 2 entspricht 10 % – 29 %; 3 entspricht 30 % – 49 %; 4 entspricht 50 % – 69 %; 5 entspricht 70 %– 89 %; 6 entspricht 90 % – 100 %). Zusätzlich wird die Intensität der Symptome Rötung, Induration und Schuppung – wieder einzeln für die Handflächen und Fußsohlen – auf einer Skala von 0 – 4 (0 = keine, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer und 4 = sehr schwer) bewertet. Durch einen Gewichtungsfaktor wird die unterschiedlich große Körperoberfläche der Fußsohlen und Handflächen berücksichtigt (Handflächen jeweils: 0,2; Fußsohlen jeweils: 0,3).

Die Berechnung des PPASI erfolgt anhand folgender Rechenformel:

$$PPASI = 0{,}2 \times (E_{rp} + I_{rp} + D_{rp}) \times A_{rp} + 0{,}2 \times (E_{lp} + I_{lp} + D_{lp}) \times A_{lp} + 0{,}3 \times (E_{rs} + I_{rs} + D_{rs}) \times A_{rs} + 0{,}3 \times (E_{ls} + I_{ls} + D_{ls}) \times A_{ls}$$

E: Rötung, I: Induration, D: Schuppung, A: Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche, rp: Handfläche rechts, lp: Handfläche links, rs: Fußsohle rechts, ls: Fußsohle links

Der Wertebereich des PPASI liegt zwischen 0 und 72. Niedrigere Werte spiegeln eine geringere Ausprägung der palmoplantaren Psoriasis wider.

In den Analysen des PPASI für die vorliegende Nutzenbewertung sind alle Patienten berücksichtigt, die zu Beginn der Studien eine palmoplantare Psoriasis hatten (PPASI > 0). Dargestellt werden die mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 24, der Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0) in Woche 24, sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PPASI von 0.

Patientenrelevanz

Bei 20 – 30 % der Psoriasis-Patienten treten Hautveränderungen an den Handtellern und Fußsohlen auf (29, 30). Diese gelten als schwer therapierbar (31). Die Manifestation an einer sichtbaren Körperregion, wie den Händen, stellt für die Patienten eine besondere Belastung dar, da sie zur Stigmatisierung der Betroffenen führen kann. Für die Betroffenen bringt die Beteiligung der Hände und Füße zusätzliche körperliche Einschränkungen und Beschwerden mit sich (32). Sie führt zu Schmerzen und bereitet den Patienten Schwierigkeiten beim Gehen und dem Einsatz der Hände. Dabei können selbst alltägliche Dinge wie das Öffnen von Schraubdeckelgläsern eine Herausforderung darstellen (33). Die palmoplantare Psoriasis wirkt sich außerdem negativ auf die Lebensqualität aus (34). Die Lokalisation an Handflächen und Fußsohlen kann laut europäischem Konsensus eine Einstufung einer milden Erkrankung in den höheren Schweregrad begründen (19).

Da die palmoplantare Psoriasis für die Patienten mit deutlichen körperlichen Einschränkungen und einer verminderten Lebensqualität verbunden ist, ist der PPASI als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Validität

Der PPASI wird ähnlich wie der PASI erhoben, dessen Validität in der Indikation Psoriasis sehr gut belegt ist (18).

Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)

Der PSSI dient der Beurteilung des Schweregrads der Kopfhautpsoriasis.

Operationalisierung

Die Berechnung des PSSI erfolgt ähnlich zum PASI. Dabei werden die Ausdehnung der Kopfhautpsoriasis sowie die Schwere der Symptome Rötung, Induration und Schuppung beurteilt.

Zunächst bestimmt der Prüfarzt den Prozentsatz der befallenen Kopfhaut und vergibt dafür einen Wert von 1 – 6 (1 entspricht 1 % – 9 %; 2 entspricht 10 % – 29 %; 3 entspricht 30 % – 49 %; 4 entspricht 50 % – 69 %; 5 entspricht 70 %– 89 %; 6 entspricht 90 % – 100 %).

Zusätzlich wird die Intensität der Symptome – Rötung, Induration und Schuppung – einzeln auf einer Skala von 0 – 4 (0 = keine, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer und 4 = sehr schwer) bewertet.

Der PSSI ergibt sich dann aus folgender Rechenformel:

PSSI = (E + I + D) x A

E: Rötung, I: Induration, D: Schuppung, A: Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche

Der PSSI kann Werte zwischen 0 und 72 einnehmen, wobei niedrigere Werte eine geringere Ausprägung der Kopfhautpsoriasis bedeuten.

Für das vorliegende Dossier sind diejenigen Patienten in den Analysen des PSSI berücksichtigt, die zu Beginn der Studie eine Kopfhautpsoriasis hatten (PSSI > 0). Präsentiert werden die mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 24, der Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) in Woche 24, sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0.

Patientenrelevanz

Insgesamt ist bei 50 – 80 % der Patienten mit Psoriasis auch die Kopfhaut betroffen (35). Die Kopfhaut ist typischerweise die erste Stelle, an der die Psoriasis auftritt. Mit der Krankheitsdauer nimmt die Häufigkeit zu, mit der sich Läsionen an dieser Stelle bilden. Die Kopfhautpsoriasis kann zu Juckreiz und Blutungen führen. Zudem ruft sie Schamgefühle hervor und schränkt die Patienten aufgrund der Schuppung in ihrer Kleiderwahl ein (33). Patienten, bei denen die Psoriasis an gut sichtbaren Stellen wie der Kopfhaut auftritt, empfinden diese als besonders belastend (36). Einem europäischen Konsensus zufolge ist der Befall an sichtbaren Stellen ein Kriterium dafür, eine leichte Psoriasis zu einer mittelschweren bis schweren Psoriasis hochzustufen und eine systemische Therapie zu beginnen (19).

Die Kopfhautpsoriasis geht mit physischen und psychischen Beeinträchtigungen einher, die für den Patienten direkt spürbar sind. Daher ist die Verbesserung des PSSI als patientenrelevant einzustufen.

Validität

Die Berechnung des PSSI erfolgt ähnlich wie die PASI. Dieser ist in der Indikation Psoriasis ausführlich validiert worden (18).

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS ist Teil des etablierten, generischen Selbsterhebungsinstruments EQ-5D, das von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickelt wurde (37).

Operationalisierung

Mit Hilfe der EQ-5D VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 (schlimmster denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) ein. Ein hoher Wert auf der VAS entspricht einem besseren Gesundheitszustand.

Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung auf der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 24 präsentiert.

Patientenrelevanz

Durch die EQ-5D VAS gibt der Patient direkt Auskunft über seinen Gesundheitszustand. Der Endpunkt ist daher als patientenrelevant anzusehen. Die EQ-5D VAS wurde im Rahmen von Nutzenbewertungen in der Indikation Psoriasis vom G-BA bereits als patientenrelevant anerkannt (8, 38).

Validität

Der EQ-5D wurde in sechs Ländern und verschiedenen Patientenpopulationen, einschließlich acht Patientengruppen mit chronischen Erkrankungen, validiert (39).

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

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

Operationalisierung

Der DLQI umfasst zehn Fragen, die sich auf die folgenden sechs Bereiche beziehen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Jede Frage kann 0 – 3 Punkte zum Gesamtscore beitragen. Der Gesamtscore, der sich aus der Summe der Punkte aller Fragen zusammensetzt, kann folglich Werte zwischen 0 – 30 annehmen, wobei ein höherer Wert eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Psoriasis anzeigt (40). Ein DLQI von 0 oder 1 zeigt an, dass keine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung (mehr) vorliegt (6).

Im vorliegenden Dossier werden die mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 24, der Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 in Woche 24 sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 dargestellt.

Patientenrelevanz

Eine Psoriasis-Erkrankung führt für die Betroffenen zu einer großen körperlichen, emotionalen und sozialen Belastung und ist im Allgemeinen mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden. Der derzeit am meisten genutzte Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit Hauterkrankungen ist der DLQI (41). Mit dem DLQI wird die Wahrnehmung des an Psoriasis erkrankten Patienten hinsichtlich seiner Lebensqualität direkt

erfasst. Daher ist der DLQI unmittelbar als patientenrelevant anzusehen. Die Patientenrelevanz des DLQI wurde vom G-BA im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen bereits mehrfach bestätigt (8-11).

Validität

Der DLQI wurde speziell für Patienten mit Hauterkrankungen entwickelt (40). Seine Verlässlichkeit und Validität in der Indikation Psoriasis ist in der Literatur ausführlich belegt (14, 40, 42, 43).

SF-36

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er ist als Instrument zur Erfassung von Therapieerfolgen mittels subjektiver Einschätzung gesundheitsbezogener Lebensqualität durch Patientengruppen konzipiert (44).

Operationalisierung

Der SF-36 ist ein generisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten (45, 46). Er erfasst acht Dimensionen und zwei Summenskalen, die sich konzeptuell in die Bereiche körperliche Gesundheit (Physical Component Summary [PCS]) und psychische Gesundheit (Mental Component Summary [MCS] einordnen (46). Die PCS umfasst die Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die MCS die Dimensionen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Jeder der acht Dimensionen liegt eine Bewertung auf einer Skala von 0 – 100 zugrunde, wobei niedrigere Werte einem schlechteren subjektiven Gesundheitszustand entsprechen (47).

Im vorliegenden Dossier wird jeweils für beide Summenskalen PCS und MCS die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 24, der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 5 in Woche 24 und die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung ≥ 5 dargestellt. Weiterhin werden die mittleren Veränderungen von Baseline zu Woche 24 für die acht Domänen dargestellt.

Patientenrelevanz

Der SF-36 wird vom G-BA als bevorzugter generischer Fragebogen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Bewertung der Lebensqualität empfohlen und als patientenrelevant anerkannt (2). Demensprechend wurden Endpunkte, die mittels SF-36 erhoben werden, bereits in anderen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung vom G-BA berücksichtigt (8, 10).

Mittels des SF-36 wird die subjektive Einschätzung des Patienten hinsichtlich seiner Lebensqualität evaluiert. Psoriasis-Patienten weisen eine erheblich verminderte Lebensqualität auf. Der SF-36 ermöglicht Aussagen zur patientenrelevanten Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität (46) und ist somit zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Als für den Patienten relevant und als eine Annäherung an eine geeignete „Minimal Important Difference“ (MID) kann im Allgemeinen eine Veränderung von jeweils ≥ 5 Punkten in den

beiden Summenskalen des SF-36 angesehen werden (8). Dass eine Veränderung von ≥ 5 eine geeignete MID darstellt, wird auch durch eine Untersuchung von Shikiar et al. gestützt (43). Der G-BA sieht eine MID von 5 als geeignet an (8, 9).

Validität

Die Validität und Reliabilität des SF-36 zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Psoriasis-Patienten wurde mehrfach in der Literatur belegt (43, 47). Somit ist der SF-36 als Instrument zur Erfassung von Therapieerfolgen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als validiert zu betrachten.

Verträglichkeit

Im Rahmen der Zulassung von Arzneimitteln muss deren Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die unerwünschten Ereignisse ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen und Verträglichkeit einer Psoriasis-Behandlung und wurden standardmäßig und gemäß „Good Clinical Practice“ (GCP) in der Studie M16-178 erhoben.

Operationalisierung

Die Erhebung der UE wurde ab Studienbeginn und bis 105 Tage nach der letzten Behandlung mit Risankizumab oder bis 7 bzw. 49 Tage nach der letzten Dosis Fumarsäureester oder bis zur Überführung in die Erweiterungs-Studie durchgeführt. Zur Darstellung der Verträglichkeit wurde aufgeschlüsselt nach:

- Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE
- Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von speziellem Interesse:
    - kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)
    - schwerwiegende Infektionen, Tuberkulose, fungale und opportunistische Infektionen (inklusive Herpes Zoster)
    - Überempfindlichkeitsreaktionen
    - hepatische Ereignisse
    - Malignome

Die UE von speziellem Interesse waren Gruppierungen von PT oder SOC die mit Aussnahme der UE von speziellem Interesse kardiovaskuläre Ereignisse durch standardisierte Medical

Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Abfrage (standardised MedDRA query, SMQ) oder individuelle MedDRA-Abfrage (company MedDRA query, CMQ) operationalisiert wurden. Die kardiovaskulären Ereignisse wurden durch ein zentrales unabhängiges Adjudizierungskomitee beurteilt und bestätigt.

Zusätzlich werden noch die UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA 21.0) dargestellt.

Validität

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

Patientenrelevanz

Das Auftreten therapiebedingter unerwünschter Ereignisse ist per Definition patientenrelevant (49).

Statistische Auswertung

Im Rahmen der Wirksamkeitsanalysen wurden für alle Endpunkte gemäß statistischem Analyseplan (SAP) adjustierte Schätzer verwendet.

Die kategorialen und dichotomen Endpunkte werden mit absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen beschrieben. Für Endpunkte, für die ein Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT durchgeführt wird, werden zusätzlich das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Diese Effektschätzer werden mittels generalisierter linearer Modelle adjustiert anhand des Stratifizierungsfaktors Phototherapie-Vorbehandlung berechnet.

Stetige Endpunkte werden anhand ihrer Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) sowie – bei Vergleichen des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT – den resultierenden Mittelwertdifferenzen (MWD) dargestellt. Die MWD werden jeweils mittels einer Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) mit dem Baseline-Wert des entsprechenden Endpunktes und der Stratifizierungsvariable (Phototherapie-Vorbehandlung) als Kovariablen berechnet. Bei Endpunkten, bei denen keine Responderanalyse verfügbar war, wurde zur Überprüfung der klinischen Relevanz das Hedges’g (standardisierte Mittelwertdifferenz, SMD) berechnet. Um bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der SMD und der präspezifizierten Ausgangsanalyse im Studienbericht zu wahren, wurden auch bei der Berechnung der SMD die adjustierten Schätzer aus der ANCOVA verwendet.

Für die dichotomen Wirksamkeitsendpunkte wurden zusätzlich noch jeweils Ereigniszeitanalysen unter Berechnung des Hazard-Ratio (HR) und anhand des stratifizierten

(nach Phototherapie-Vorbehandlung) Log-Rank-Tests durchgeführt, um die Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis zwischen den Behandlungsgruppen vergleichen zu können. Für die Berechnung des HR wird ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable (Phototherapie-Vorbehandlung) als Kovariablen verwendet. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreicht haben, wurden dabei zum Zeitpunkt, an dem der zugrundeliegende Wirksamkeitsendpunkt zuletzt erhoben wurde, zensiert.

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

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

Im Rahmen der Sicherheitsendpunkte werden die absoluten Zahlen und prozentualen Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen beschrieben sowie Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Im Rahmen dieser Analyse werden zusätzlich das OR, das RR, die RD und das HR mit 95 %-KI sowie den p-Werten dargestellt. Patienten im Risankizumab-Arm, die nicht in die Erweiterungsstudie eingeschlossen werden, werden dabei zum Zeitpunkt 105 Tage nach ihrer letzten Dosis und Patienten im Fumarsäureester-Arm, die nicht in die Erweiterungsstudie eingeschlossen werden, werden zum Zeitpunkt 7 bzw. 49 Tage nach der letzten Dosis zensiert. Patienten, die in die Erweiterungsstudie eingeschlossen werden, werden mit dem Datum ihres Studienendes zensiert. Bei der Darstellung der einzelnen PT und SOC werden die absoluten Zahlen und prozentualen Anteile dargestellt und anhand des exakten Tests von Fisher auf mögliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen untersucht. Dabei werden ausschließlich die p-Werte $\leq 0{,}10$ präsentiert. Zusätzlich wird für jedes PT und SOC das HR mit dem 95 %-KI angegeben sowie zugehörige p-Werte, falls diese $\leq 0{,}10$ sind.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[8] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[9] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[10] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine für das in diesem Modul 4A beschriebene Teilanwendungsgebiet A relevante RCT (Studie M16-178) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

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

[8] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[9] *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.*
[10] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Studie M16-178 für das Teilanwendungsgebiet A wurden folgende Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte PASI 75, PASI 90 sowie PASI 100 (Responder) durchgeführt:

Fehlende Werte werden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse nach dem LOCF, sowie nach dem MI (Multiple Imputation)-Prinzip ersetzt. Die Details für die MI wurden im SAP präspezifiziert (für Details siehe Quelle (50))

Für die Sicherheitsanalyse war gemäß SAP folgende Sensitivitätsanalyse präspezifiziert. Der Beobachtungszeitraum für die Erfassung der UE wurde für die Patienten im Fumarsäureester-Arm, die nicht in die Erweiterungsstudie eingeschlossen werden, auf 49 Tage nach der letzten Dosis verlängert. Im Dossier wird auf Unterschiede zwischen der Haupt- und der Sensitivitätsanalyse eingegangen.

Sensitivitätsanalysen zu den übrigen Endpunkten waren nicht präspezifiziert, daher werden keine weiteren Sensitivitätsanalysen im Dossier dargestellt.

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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (49) sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppen unterscheidet. Ein solcher Interaktionstest ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn zumindest eine kontrollierte Studie vorliegt. Eine Effektmodifikation liegt vor, wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von $\leq 0{,}05$ aufzeigt (49). Für den Fall, dass nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet. Dies ist angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinen aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt (49).

Durchführung der Subgruppenanalysen

Die Interaktionen werden durch den Einschluss des Faktors Subgruppe und des entsprechenden Interaktionsterms (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) als Faktor in das entsprechende statistische Modell (beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2) untersucht. Die Interaktionstests werden jeweils für jeden Faktor separat durchgeführt. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wird, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, also nicht möglich.

Die in Tabelle 4-5 dargestellten Subgruppenmerkmale werden für die Subgruppenanalysen herangezogen, diese waren im Studienprotokoll und im SAP präspezifiziert. Die Wahl der Trennpunkte basiert dabei ebenfalls auf der Präspezifizierung.

Da die Studie M16-178 nur in Deutschland durchgeführt wurde, wurden keine Subgruppenanalysen zur geografischen Region durchgeführt. Auf die vom G-BA geforderten Analysen von Zentrumseffekten wurde aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in der vorliegenden Studie verzichtet.

Tabelle 4-5: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung

Merkmal	**Darstellung**	**Präspezifizierte Subgruppe**	**Subgruppenkategorien**
Alter zu Studienbeginn[1]	kategorial	Ja	• < 40 Jahre • ≥ 40 Jahre
Geschlecht	dichotom	Ja	• männlich • weiblich
BMI	kategorial	Ja	• < 25 kg/m² (normal) • ≥ 25 - < 30 kg/m² (übergewichtig) • ≥ 30 kg/m² (adipös)
Ethnie[2]	dichotom	Ja	• weiß • nicht weiß
Raucherstatus	dichotom	Ja	• Raucher • Ex-Raucher oder Nichtraucher
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	dichotom	Ja	• < Median • ≥ Median
Baseline sPGA	kategorial	Ja	• ≤ 2 • 3 • 4
vorherige Phototherapie	dichotom	Ja	• ja • nein

1: die Subgruppe Alter zu Studienbeginn ist gemäß SAP: < 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre; aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Subgruppe der ≥ 65 Jährigen (7 Patienten) wurde die Kategorie ≥ 40 Jahre erstellt.
2: die Subgruppe Ethnie wird nicht dargestellt, da nur ein Patient nicht weiß war.

BMI: Body Mass Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; sPGA: static Physician's Global Assessment

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich[11]. 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“[12], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[13] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[14], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[15].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[16].

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

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

- *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.*

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.1 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 4.3.1.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.1)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.2)

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
IMMhance/M15-992 (1311.4, NCT02672852)	ja	ja	abgeschlossen	88 Wochen	Risankizumab Placebo
UltIMMa-2/M15-995 (1311.28, NCT02684357)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Risankizumab Ustekinumab Placebo
M16-004 (1311.38, NCT03000075)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Risankizumab Placebo
UltIMMa-1/M16-008 (1311.3, NCT02684370)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Risankizumab Ustekinumab Placebo
IMMvent/M16-010 (1311.30, NCT02694523)	ja	ja	abgeschlossen	44 Wochen	Risankizumab Adalimumab
IMMPRESS/M16-176 (NCT03518047)	nein	ja	laufend	16 Wochen	Risankizumab Placebo
M16-177 (NCT03219437)	nein	ja	laufend	28 Wochen	Risankizumab Methotrexat
M16-178 (NCT03255382)	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Risankizumab Fumarsäureester
M16-766 (NCT03478787)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Risankizumab Secukinumab
1311.1 (NCT01577550)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Risankizumab Placebo
1311.2 (NCT02054481)	ja	nein	abgeschlossen	48 Wochen	Risankizumab Ustekinumab
M17-382	nein	ja	laufend	52 Wochen	Risankizumab Placebo

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

Aufgelistet sind alle RCT mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) für das zu bewertende Arzneimittel, die in der Indikation laufend sind oder durchgeführt wurden (Stand: 15.03.2019).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
IMMhance/M15-992 (1311.4, NCT02672852)	Placebo als Vergleichstherapie (keine ZVT im Teilanwendungsgebiet A)
UltIMMa-2/M15-995 (1311.28, NCT02684357)	Ustekinumab als Vergleichstherapie (keine ZVT im Teilanwendungsgebiet A)
M16-004 (1311.38, NCT03000075)	Placebo als Vergleichstherapie (keine ZVT im Teilanwendungsgebiet A)
UltIMMa-1/M16-008 (1311.3, NCT02684370)	Ustekinumab als Vergleichstherapie (keine ZVT im Teilanwendungsgebiet A)
IMMvent/M16-010 (1311.30, NCT02694523)	zu kurze Studiendauer (16 Wochen Parallelvergleich, danach Re-Randomisierung des Adalimumab-Arms in Abhängigkeit des Ansprechens)
IMMPRESS/M16-176 (NCT03518047)	Placebo als Vergleichstherapie (keine ZVT im Teilanwendungsgebiet A)
M16-177 (NCT03219437)	noch keine Ergebnisse verfügbar; Dosierung von Methotrexat entspricht nicht der Fachinformation (Methotrexat als Vergleichstherapie; der Nachweis des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet A wird gegenüber Fumarsäureester erbracht)
M16-766 (NCT03478787)	noch keine Ergebnisse verfügbar (Secukinumab als Vergleichstherapie; der Nachweis des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet A wird gegenüber Fumarsäureester erbracht)
1311.1, NCT01577550	Placebo als Vergleichstherapie (keine ZVT im Teilanwendungsgebiet A)
1311.2, NCT02054481	Dosierung von Risankizumab entspricht nicht der Fachinformation
M17-382	Placebo als Vergleichstherapie (keine ZVT im Teilanwendungsgebiet A)
ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

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

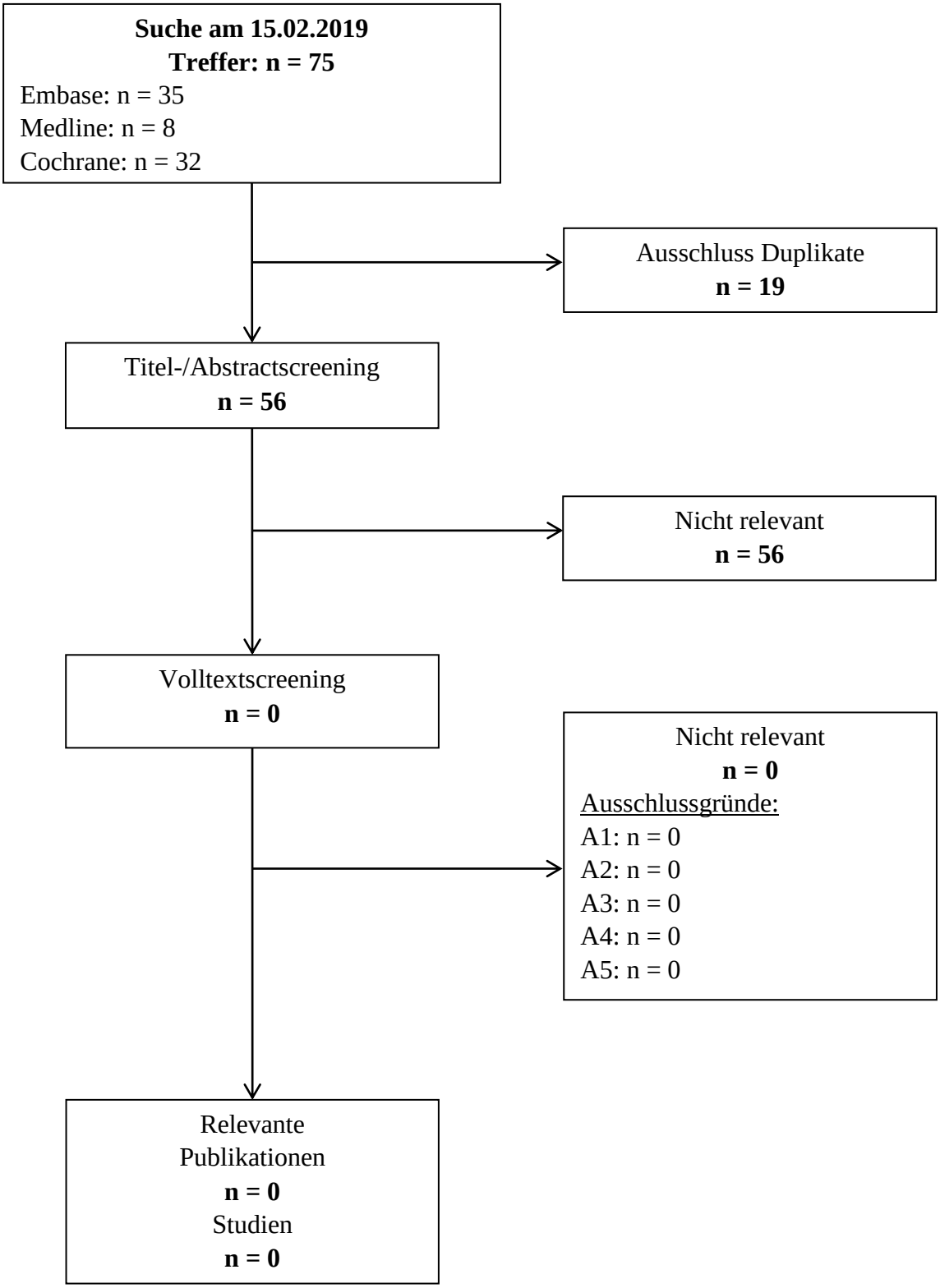


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Risankizumab fand am 15.02.2019 statt und erzielte insgesamt 75 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n = 19) verblieben 56 Publikationen, welche unter Berücksichtiung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden alle 56 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Eine Sichtung der Volltexte war daher nicht notwendig (Anhang 4-C).

Es wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

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 4-6) 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 4-8: 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)**
M16-178 (NCT03255382)	clinicaltrials.gov (NCT03255382, (51)) EU-CTR (2016-003718-28 (52)) ICTRP (EUCTR2016-003718-28-DE (53)) PharmNet.Bund (2016-003718-28, (54))	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregistersuche, durchgeführt am 15.02.2019, ergab eine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit Fumarsäureester erlaubt.

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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
M16-178 (NCT03255382)	nein	ja	nein	ja (24)	ja (51-54)	nein

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-10: 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**
M16-178	randomisierte, offene (mit einer verblindeten Bewertung der Wirksamkeit), multizentrische und aktivkontrollierte Phase-III-Studie	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre bis < 80 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die bislang keine systemische Therapie erhalten haben und Kandidaten für eine systemische Therapie sind	Risankizumab 150 mg (n = 60) Fumarsäureester (n = 60)	Screening Phase: 30 Tage Behandlungsphase: 24 Wochen Gefolgt von einem Follow-up-Anruf zu Woche 31 (für Patienten, die nicht in die Extensionsstudie eintraten)	21 Zentren in Deutschland 22. August 2017 – 06. Juli 2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> PASI 90 zu Woche 24 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> weitere Endpunkte zum PASI Endpunkte zum sPGA Endpunkte zu BSA Endpunkte zum PSS Endpunkte zur Nagelpsoriasis (NAPSI) Endpunkte zur palmoplantaren Psoriasis (PPASI) Endpunkte zur Kopfhautpsoriasis (PSSI) Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI und SF-36) unerwünschte Ereignisse

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**
BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D-5L VAS: EuroQoL-5 Dimensions-5 Level Visual Analog Scale; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index, SF-36: Short Form-36 Health Survey; sPGA: static Physician's Global Assessment						

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

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Risankizumab 150 mg</th><th>Fumarsäureester</th></tr>
<tr><td>M16-178</td><td>Woche 0 und Woche 4:
subkutane Injektion von 150 mg Risankizumab

nach Woche 4:
subkutane Injektion von 150 mg Risankizumab alle 12 Wochen</td><td>Woche 0 bis Woche 2:
orale Gabe von FUMADERM® INITIAL

ab Woche 3 bis Woche 24:
FUMADERM®
(letzte Gabe am Morgen des Tages der Woche-24-Visite)

Die Dosierung erfolgte individuell gemäß der Fachinformation.
Die Dosis wurde bis zum Erreichen einer Verbesserung des Hautbildes (PASI 90) je nach individueller Verträglichkeit erhöht. Nach Abklingen der Hautreaktionen sollte versucht werden, die tägliche Einnahme auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis langsam zu reduzieren.
Die maximale tägliche Dosierung von sechs magensaftresistenten Tabletten darf nicht überschritten werden.
Die maximale tägliche Dosierung von 3 × 2 magensaftresistenten Tabletten Fumaderm® darf nicht überschritten werden. Die Dosis sollte reduziert werden:
- Bei Abfall der Lymphozytenanzahl unter 700/µl
- Bei einer Blutplättchenanzahl von < 150.000/µl und ≥ 100.000/µl
- Bei einer Leukozytenanzahl von < 3.500/µl und ≥ 3.000/µl
- Bei gastrointestinalen Störungen, Übelkeit, Bauchkrämpfen und Durchfall
- Bei Störungen des Nervensystems (z. B. Müdigkeit, Schwindel oder Kopfweh)
Folgendes Dosierungsschema sollte in der Studie angewendet werden, falls es keine Anpassungen aufgrund der Wirksamkeit oder Sicherheit gegeben hat:
Anwendungsschema:
<table>
<tr><td rowspan="2">Woche</td><td colspan="3">Dosierung (Anzahl Tabletten/Tag)</td></tr>
<tr><td>Morgens</td><td>Mittags</td><td>Abends</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">FUMADERM® INITIAL</td></tr>
<tr><td>0</td><td>-</td><td>-</td><td>1</td></tr>
<tr><td>1</td><td>1</td><td>-</td><td>1</td></tr>
<tr><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	FUMADERM®		
3		-	1
4	1	-	1
5	1	1	1
6	1	1	2
7	2	1	2
8 – 24[a]	2	2	2
a: letzte FUMADERM®-Dosis am Morgen der Visite von Woche 24			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	**Risankizumab 150 mg N = 60**	**Fumarsäureester N = 60**
Alter, Jahre		
MW (SD)	41,98 (13,75)	42,52 (12,71)
Alter, n (%)		
< 40 Jahre	28 (46,7)	28 (46,7)
≥ 40 – < 65 Jahre	27 (45,0)	30 (50,0)
≥ 65 Jahre	5 (8,3)	2 (3,3)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	27 (45,0)	22 (36,7)
männlich	33 (55,0)	38 (63,3)
Gewicht, kg		
MW (SD)	88,38 (22,95)	85,53 (22,34)[1]
Gewicht, n (%)		
≤ 100 kg	44 (73,3)	44 (75,9)
> 100 kg	16 (26,7)	14 (24,1)
fehlend	-	2
BMI, kg/m²		
MW (SD)	28,99 (6,73)	27,74 (6,14)[1]
BMI, n (%)		
< 25 kg/m²	17 (28,3)	26 (44,8)
≥ 25 – < 30 kg/m²	24 (40,0)	17 (29,3)
≥ 30 kg/m²	19 (31,7)	15 (25,9)
fehlend	-	2

Merkmal	Risankizumab 150 mg N = 60	Fumarsäureester N = 60
Ethnie, n (%)		
weiß	59 (98,3)	60 (100,0)
nicht weiß	1 (1,7)	0 (0,0)
Raucherstatus, n (%)		
Raucher	33 (55,0)	30 (50,0)
Ex-Raucher oder Nichtraucher	27 (45,0)	30 (50,0)
1: N = 58 BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	Risankizumab 150 mg N = 60	Fumarsäureester N = 60
Dauer der Erkrankung, Jahre[1]		
MW (SD)	16,53 (12,17)	16,32 (13,72)[2]
Baseline-PASI		
MW (SD)	19,03 (6,90)	16,74 (5,74)
Median	17,95	14,45
Baseline-PASI, n (%)		
< Median (15,95)[3]	25 (41,7)	35 (58,3)
≥ Median (15,95)[3]	35 (58,3)	25 (41,7)
Baseline-sPGA, n (%)		
klar (0)	0 (0,0)	0 (0,0)
fast klar (1)	0 (0,0)	0 (0,0)
mild (2)	7 (11,7)	9 (15,3)
moderat (3)	46 (73,7)	43 (72,9)
schwer (4)	7 (11,7)	7 (11,9)
fehlend	-	1
Baseline-BSA		
MW (SD)	23,47 (13,60)	18,97 (8,89)
Baseline-DLQI		
MW (SD)	19,98 (5,29)	20,52 (6,04)
Baseline-DLQI, n (%)		
< 10	3 (5,0)	2 (3,3)
≥ 10	57 (95,0)	58 (96,7)

Merkmal	Risankizumab 150 mg N = 60	Fumarsäureester N = 60
Nagelpsoriasis, n (%)		
ja (NAPSI > 0)	42 (72,4)	36 (61,0)
nein	16 (27,6)	23 (39,0)
fehlend	2	1
palmoplantare Psoriasis, n (%)		
ja (PPASI > 0)	15 (25,0)	19 (32,2)
nein	45 (75,0)	40 (67,8)
fehlend	0	1
Kopfhautpsoriasis, n (%)		
ja (PSSI > 0)	57 (95,0)	56 (94,9)
nein	3 (5,0)	3 (5,1)
fehlend	0	1

1: Dauer der Erkrankung: (Datum der ersten Dosis Studienmedikation – Datum der Diagnose)/365,25
2: N = 57
3: Median des PASI zu Baseline für die gesamte Studie

BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; SD: Standardabweichung; sPGA: static Physician's Global Assessment, ITT: Intention-to-Treat

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	Risankizumab 150 mg N = 60	Fumarsäureester N = 60
Vorbehandlung[1] mit, n (%)		
topischer Therapie	56 (93,3)	54 (90,0)
Phototherapie	10 (16,7)	11 (18,3)

1: Ein Patient im Fumarsäureester-Arm hat das entsprechende Ausschlusskriterium verletzt und eine Vorbehandlung mit systemischer Therapie erhalten.

ITT: Intention-to-Treat

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.

Studiendesign

Bei der Studie M16-178 handelt es sich um eine randomisierte, offene (mit einer verblindeten Bewertung der Wirksamkeit), multizentrische Phase-III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab (150 mg) im Vergleich zu Fumarsäureester untersucht. Die Studie wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die bislang keine systemische Therapie erhalten haben und für eine solche geeignet waren, durchgeführt. Die Patienten mussten somit auch Kandidaten für Fumaderm®, Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie sein. Die eingeschlossenen Patienten mussten bereits auf eine topische Behandlung unzureichend angesprochen, eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation für eine solche Therapie haben. Neben der Vorbehandlung mit einer topischen Therapie konnten maximal 20 % der eingeschlossenen Patienten eine Vorbehandlung mit einer Phototherapie erhalten haben. Eine vorherige systemische Therapie entweder mit einer nichtbiologischen oder biologischen Therapie oder einer Photochemotherapie (beispielsweise Therapie mit Psoralen und Ultraviolett A-Licht [PUVA] oder eine UV-Therapie mit UV-sensibilisierenden Mitteln) war nicht erlaubt. In die Studie wurden Patienten mit einer stabilen, mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis eingeschlossen, d. h. Patienten, die einen PASI > 10 aufwiesen, bei welchen das Ausmaß des Hautbefalls (BSA) > 10 % der Körperoberfläche betrug und welche einen DLQI > 10 hatten.

Insgesamt wurden 120 Patienten in der Studie M16-178 in einem Verhältnis von 1:1 in die zwei Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab: N = 60; Fumarsäureester: N = 60). Die Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach vorangegangener Phototherapie, wobei eine solche Vortherapie maximal 20 % der Patienten haben durften.

Die Behandlungsdauer der Studie betrug insgesamt 24 Wochen, gefolgt von einem Follow-up-Anruf in Woche 31 bei Patienten, die nicht in die Extensionsstudie eingetreten sind. Bei Patienten im Fumarsäureester-Arm konnte die Dosis gemäß der Fachinformation reduziert werden (siehe Tabelle 4-11). Sowohl im Risankizumab-Arm als auch im Fumarsäureester-Arm konnte bei Sicherheitsbedenken, UE oder Nichteinhaltung des Studienprotokolls die Studienteilnahme jederzeit durch den Prüfarzt vorzeitig beendet werden. Kein Patient im Risankizumab-Arm hat die Studie abgebrochen, im Fumarsäureester-Arm waren es 13 Patienten.

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten, die zu Woche 24 eine 90 %ige Verbesserung des PASI erreichten (PASI 90). Eine grafische Darstellung des Studiendesigns findet sich in Abbildung 3.

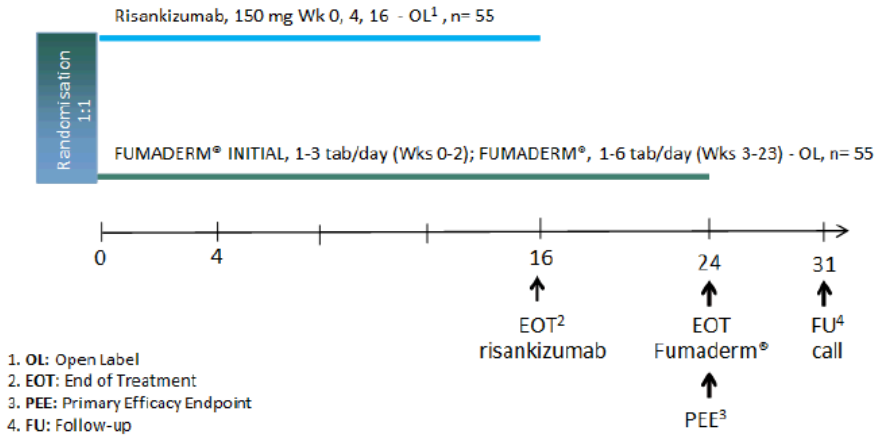


Abbildung 3: Studiendesign der M16-178
Quelle: Clinical Study Protocol der M16-178 (mit geplanten Patientenzahlen)

Patientencharakteristika der Studie M16-178

Bezüglich der demografischen Charakteristika der Patienten waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Das durchschnittliche Alter lag zwischen 42,0 und 42,5 Jahren. Im Behandlungsarm Risankizumab lag der Anteil an Frauen bei 45,0 % und im Behandlungsarm Fumarsäureester bei 36,7 %. Das durchschnittliche Gewicht lag zwischen 85,53 kg (Fumarsäureester-Behandlungsarm) und 88,38 kg (Risankizumab-Behandlungsarm). 73,3 % (Risankizumab-Behandlungsarm) bzw. 75,9 % (Fumarsäureester-Behandlungsarm) der eingeschlossenen Patienten hatten ein Gewicht von unter 100 kg. Nahezu alle Patienten waren in dieser Studie weiß (98,3 % im Risankizumab-Arm und 100,0 % im Fumarsäureester-Arm). Der Anteil der Raucher lag im Risankizumab-Arm bei 55,0 % und im Fumarsäureester-Arm bei 50,0 %.

Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren die Behandlungsarme vergleichbar. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer (seit Diagnose) war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (16,32 bis 16,53 Jahre). Der mittlere PASI zu Studienbeginn betrug im Risankizumab-Arm 19,03 und im Fumarsäureester-Arm 16,74. Der Anteil der Patienten mit einem sPGA von 4 (schwer) betrug in beiden Behandlungsarmen etwa 12 %, der Rest der Patienten wurde mit einem Schweregrad von 3 (moderat) oder 2 (mild) eingeschätzt. Der mittlere DLQI lag zu Studienbeginn im Risankizumab-Arm bei 20,0 und im Fumarsäureester-Arm bei 20,5 und war somit vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit unter 10 Punkten im DLQI war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (5,0 % versus 3,3 %). Der Anteil der Patienten zu Studienbeginn mit Nagelpsoriasis (72,4 % versus 61,0 %), mit palmoplantarer Psoriasis (25,0% versus 32,2%) und Kopfhautpsoriasis (95,0% vs. 94,9 %) war zwischen den Behandlungsarmen Risankizumab und Fumarsäureester ähnlich.

Auch hinsichtlich der medizinischen Vorgeschichte waren die Behandlungsgruppen vergleichbar. 90,0 % bis 93,3 % der Patienten waren topisch vorbehandelt und 16,7 % bis 18,3 % der Patienten hatten schon einmal eine Phototherapie erhalten.

Die Behandlungsdauer im Risankizumab-Arm betrug 196,4 Tage (SD: 3,22), im Fumarsäureester-Arm 162,5 Tage (SD: 31,99). Im Risankizumab-Arm brach kein Patient die Studie ab, im Fumarsäureester-Arm waren es 13 (21,7 %) Patienten (Abbildung 55).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse aus der Studie M16-178 sind aus mehreren Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studie M16-178 wurde ausschließlich in deutschen Studienzentren durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext und die Versorgungsrealität ab. Die Studienpopulation und die Zielpopulation in Deutschland sind im Hinblick auf Alter, Gewicht, BMI, Geschlecht, Raucherstatus und Dauer der Erkrankung im Wesentlichen strukturgleich, wie aus dem Abgleich der Patientencharakteristika der Studienpopulation mit denen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest hervorgeht (siehe Tabelle 4-15).

Die Diagnose- und Behandlungskriterien entsprechen in der Studie den Empfehlungen der deutschen Leitlinie. Die Dosierung und Verabreichung von Fumarsäureester und von Risankizumab entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

Tabelle 4-15: Vergleich der Studienpopulation der Studie M16-178 mit der Population im deutschen Psoriasis-Register PsoBest (55)

Merkmal	**M16-178**	**PsoBest (2008 - 2012)**
Population	N = 120	N = 2.556
Alter, Jahre		
MW (SD[1])	42,3 (13,2)	47,3
Gewicht, kg		
MW (SD[1])	87,0 (22,6)	85,0
BMI, kg/m²		
MW (SD[1])	28,4 (6,5)	28,2
Geschlecht, %		
weiblich	40,8	40,4
Ethnie[1], %		
weiß	99,2	-
Raucherstatus, %		
Raucher	52,5	44,8
Ex-Raucher oder Nichtraucher	47,5	55,2[2]
Dauer der Erkrankung, Jahre		
MW (SD[1])	16,4 (12,9)	18,2

1: sofern verfügbar
2: eigene Berechnung
BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

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

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.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung[a]		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
M16-178	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: verblindete Erhebung der Wirksamkeit (der Endpunkterheber war verblindet)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie M16-178 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene (mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeit) und in Deutschland durchgeführte Phase-III-Studie. Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte durch den Einsatz eines Interactive Voice Response Systems (IVRS) oder eines Interactive Web Response Systems (IWRS), wodurch eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war. Die Randomisierungssequenz wurde in einem validierten, zugriffsbeschränkten Randomisierungssystem generiert. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von

1:1 in die Behandlungsarme Risankizumab oder Fumarsäureester zugeteilt. Die Randomisierung erfolge stratifiziert auf Basis einer vorangegangenen Phototherapie, wobei maximal 20 % der Patienten in der Studie eine solche Vortherapie erhalten haben durften. Ein verblindetes Studiendesign war nicht umsetzbar, da eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hinsichtlich der Behandlung aufgrund der vorgegebenen patientenindividuellen Dosierung gemäß Fachinformation und der charakteristischen Nebenwirkungen von Fumarsäureester gemäß Fachinformation nicht aufrecht erhalten hätte werden können. Allerdings fand zu allen Visiten eine verblindete Bewertung der Wirksamkeit (d. h. für folgende Endpunkte: PASI, BSA, sPGA, PPASI, PSSI und NAPSI) statt. Der verblindete Endpunkterheber/Assessor sichtete und diskutierte keine patientenspezifischen Sicherheitsdaten mit dem Prüfarzt oder anderem Studienpersonal mit der Ausnahme der dermatologischen unerwünschten Ereignisse, die unmittelbar medizinischer Aufmerksamkeit bedurften. Somit konnte der Erheber der Wirksamkeitsendpunkte nicht der Prüfarzt sein. Um die Verblindung des Endpunkterhebers zu gewährleisten, wurde sowohl Patienten im Risankizumab-Arm als auch Patienten im Fumarsäureester-Arm ein Verband über die „potenzielle“ Einstichstelle der Risankizumab-Injektion gelegt. Im Falle von dermatologischen unerwünschten Ereignissen, die einer medizinischen Behandlung bedurften, wurde der nicht verblindete Prüfarzt mit einbezogen. Endpunkte wurden gemäß dem Studienprotokoll berichtet, daher kann von einer ergebnisunabhängigen Berichtserstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**							**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**		**Verträglichkeit[2]**
	Todesfälle	PASI	BSA	PSS[1]	NAPSI	PPASI	PSSI	EQ-5D VAS	DLQI	SF-36	
M16-178	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

1: PSS beinhaltet die Subskalen für Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen.
2: Für die Verträglichkeit wurden die UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE von speziellem Interesse herangezogen.

BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQoL-5 Dimensions-Fragebogens; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 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.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
M16-178	**Mortalität** Anzahl und Anteil der Patienten, die verstorben sind. Die Anzahl der Todesfälle wurde in der Safety-Population ausgewertet. Die statistische Analyse zur Ermittlung des RR, OR, RD und des p-Wertes erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells.
OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für die Studie M16-178 die Anzahl der Todesfälle während der gesamten Studiendauer herangezogen. Gemäß Studienprotokoll und SAP wurden tödlich verlaufende UE während der Behandlungsdauer und im Risankizumab-Arm bis 105 Tage danach bzw. im Fumarsäureester-Arm bis 7 bzw. 49 Tage danach deskriptiv

berichtet. Zusätzlich wurden noch die Todesfälle, die außerhalb dieser Zeit aufgetreten sind, berichtet („non treatment-emergent deaths“).

Die Auswertung erfolgte für die „Safety Population“, also alle Patienten, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Behandlung („as treated“).

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten erhoben werden kann. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial wurde trotz des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

	Risankizumab	**Fumarsäure-ester**	**Risankizumab vs. Fumarsäureester**		
Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
M16-178	0/60 (0,0)	0/57 (0,0)	NB	NB	NB

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD.

NB: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einem der Behandlungsarme)
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set

Es traten in der Studie M16-178 weder im Behandlungsarm Risankizumab noch im Behandlungsarm Fumarsäureester Todesfälle auf.

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

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.2 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Studie	Operationalisierung
M16-178	**PASI** Der Endpunkt PASI ist ein Instrument zur Beurteilung und Einstufung psoriatischer Hautveränderungen und deren Ansprechen auf eine Therapie. Der Körper wird dazu in die vier Bereiche Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten unterteilt. Eine einzelne Bewertung auf einer fünfstufigen Skala von 0 (keine Beteiligung) bis 4 (sehr schwere Beteiligung) der jeweiligen Bereiche erfolgt jeweils nach Rötung, Induration und Schuppung. Dem prozentualen Befall der jeweiligen Bereiche wird ein numerischer Wert von 0 (keine Beteiligung) bis 6 (90 bis 100 %ige Beteiligung) zugeordnet. Der PASI kann Werte zwischen 0 - 72 annehmen, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt. Der PASI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Screening, zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24. Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt: - Mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit PASI-Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten mit einer Reduktion des PASI in Woche 24 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100, wobei PASI 75, PASI 90 und PASI 100 für eine Verbesserung (Reduktion) des PASI im Vergleich zur Baseline von mindestens 75 %, 90 % bzw. 100 % steht. Beim Erreichen von PASI 100 sind keine Plaques mehr vorhanden und der Patient ist vollständig erscheinungsfrei. Die statistische Analyse erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75, 90 und 100 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt. Folgende Analysen werden in der ITT-Population als Sensitivitätsanalysen dargestellt: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des PASI in Woche 24 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100, wobei PASI 75, PASI 90 und PASI 100 für eine Verbesserung (Reduktion) des PASI im Vergleich zur Baseline von mindestens 75 %, 90 % bzw. 100 % steht. Fehlende Daten wurden mittels LOCF und MI imputiert.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 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 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	ja[1]	ja	ja	ja	niedrig

1: offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte
ITT: Intention-to-Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der PASI ist das am häufigsten in klinischen Studien eingesetzte, validierte Messinstrument zur Erfassung des Schweregrads der Psoriasis (7). Der Anteil an Patienten, die zu Woche 24 einen PASI 90 erreichten, war der primäre Endpunkt der Studie. Die Auswertungen des PASI erfolgten jeweils anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Der Bewertung des PASI wurde von einem verblindeten Endpunkterheber vorgenommen. Es liegen weiterhin keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial wurde daher für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Fumarsäureester**				**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Mittlere Veränderung des PASI von Baseline zu Woche 24 (LOCF)	60	19,03 (6,90)	0,76 (1,27)	-17,69 (0,96)	58	16,66 (5,66)	8,40 (9,21)	-9,31 (0,95)	-8,39 [-10,71; -6,06] < 0,001

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Die Studie M16-178 zeigte für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95 %-KI]: -8,39 [-10,71; -6,06]; p-Wert: < 0,001).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risanki-zumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten mit PASI 100	30/60 (50,0)	3/60 (5,0)	9,91 [3,20; 30,71] < 0,001	19,24 [5,40; 68,53] < 0,001	42,95 [26,91; 58,99] < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI 90	50/60 (83,3)	6/60 (10,0)	8,36 [3,88; 18,00] < 0,001	45,06 [15,24; 133,22] < 0,001	73,34 [61,23; 85,45] < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI 75	59/60 (98,3)	20/60 (33,3)	1,96 [1,51; 2,54] < 0,001	119,01 [15,33; 924,13] < 0,001	62,65 [47,77; 77,53] < 0,001

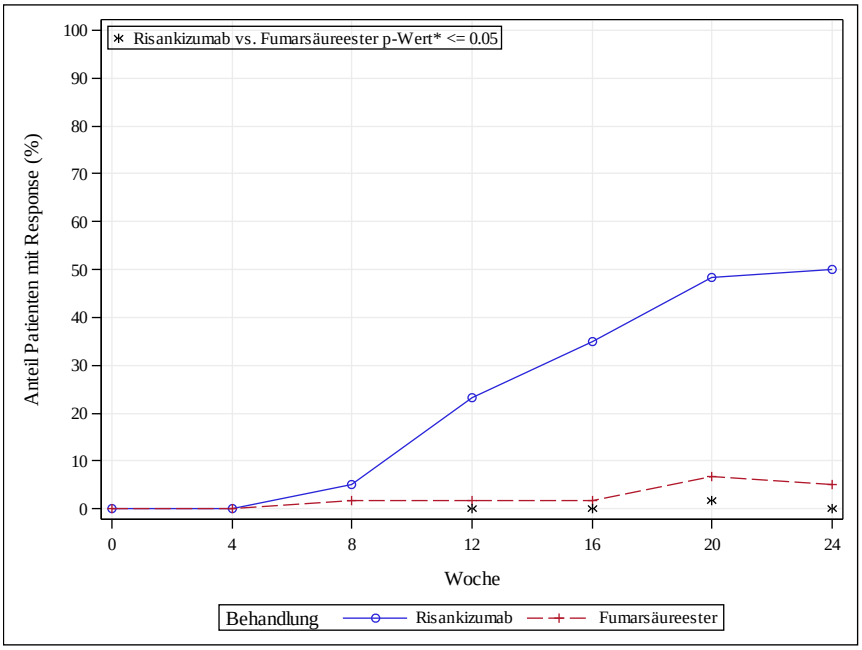
1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD.

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Hinsichtlich des PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) war in Studie M16-178 in Woche 24 der Anteil der Responder im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm (50,0 % versus 5,0 %; RR [95 %-KI]: 9,91 [3,20; 30,71]; p-Wert: < 0,001).

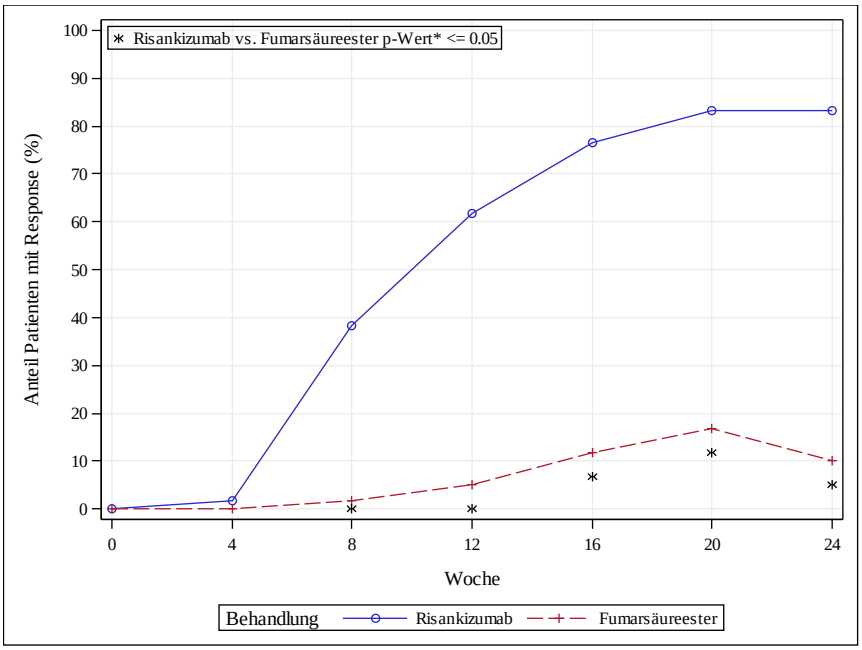
Hinsichtlich des PASI 75 und PASI 90 zeigte sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (PASI 75: 98,3 % versus 33,3 %; RR [95 %-KI]: 1,96 [1,51; 2,54]; p-Wert: < 0,001 und PASI 90: 83,3 % versus 10,0 %; RR [95 %-KI]: 8,36 [3,88; 18,00]; p-Wert < 0,001).

Um einen zeitlichen Überblick über die PASI-Responder zu erhalten, werden im Folgenden Verlaufskurven für PASI 100, PASI 90 und PASI 75 (Abbildung 4 bis Abbildung 6) dargestellt, ferner wird die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100, PASI 90 und PASI 75 präsentiert (Tabelle 4-27).



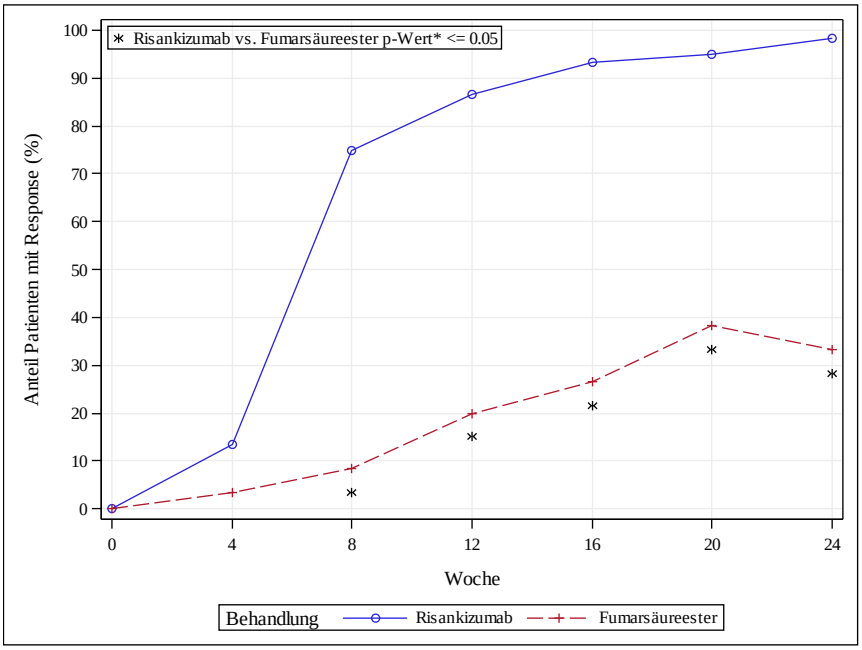
*p-Wert für das Relative Risiko basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen

Abbildung 4: Verlaufskurve für PASI 100 (Responder) aus RCT (M16-178) über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester



*p-Wert für das Relative Risiko basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen

Abbildung 5: Verlaufskurve für PASI 90 (Responder) aus RCT (M16-178) über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester



*p-Wert für das Relative Risiko basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen

Abbildung 6: Verlaufskurve für PASI 75 (Responder) aus RCT (M16-178) über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Die Abbildungen zeigen, dass Risankizumab zu jedem Messzeitpunkt einen höheren Responderanteil hatte als Fumarsäureester. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester konnte bei der Responderanalyse des PASI 100 ab dem Messzeitpunkt zu Woche 12 durchgehend bis Woche 24 gezeigt werden. Bei den Responderanalysen zeigte sich für PASI 90 und PASI 75 bereits ab Woche 8 jeweils durchgehend bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-25 und Tabelle 4-26) zeigen Sensitivitätsanalysen zu den Responderanalysen des PASI. Dabei wurden fehlende Werte sowohl mit der LOCF-Methode als auch mit der MI-Methode imputiert.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalyse, LOCF)

	Risanki-zumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Endpunkt	**Patienten. mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten mit PASI 100	30/60 (50,0)	4/58 (6,9)	7,15 [2,69; 19,02] < 0,001	13,64 [4,37; 42,64] < 0,001	41,21 [24,85; 57,57] < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI 90	50/60 (83,3)	9/58 (15,5)	5,37 [2,92; 9,89] < 0,001	27,48 [10,23; 73,84] < 0,001	67,67 [54,37; 80,97] < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI 75	59/60 (98,3)	23/58 (39,7)	2,42 [1,71; 3,42] < 0,001	89,66 [11,60; 693,27] < 0,001	58,78 [44,70; 72,86] < 0,001

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD.

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Tabelle 4-26: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalyse, MI)

	Risanki-zumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Endpunkt	**Patienten. mit Ereignis n[1]/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n[1]/N (%)**	**RR[2] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[2] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[2] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten mit PASI 100	30,0/60 (50,0)	3,1/60 (5,2)	9,63 [3,11; 29,83] < 0,001	18,65 [5,22; 66,56] < 0,001	42,90 [26,92; 58,87] < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI 90	50,0/60 (83,3)	7,3/60 (12,2)	6,96 [3,20; 15,15] < 0,001	36,73 [12,15; 111,03] < 0,001	57,83 [42,76; 72,90] < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI 75	59,0/60 (98,3)	24,0/60 (39,9)	2,21 [1,42; 3,44] < 0,001	89,16 [11,48; 692,22] < 0,001	71,14 [57,92; 84,36] < 0,001

1:Die Berechnung des n basiert auf den gemittelten Werten über die durch die MI generierten Datensätze
2: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD.

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Die Sensitivitätsanalysen mittels der LOCF- bzw. der MI-Methode zum Anteil der Patienten mit einem PASI 100, PASI 90 und PASI 75 konnten die Robustheit der Ergebnisse bestätigen.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75, PASI 90 und PASI 100 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

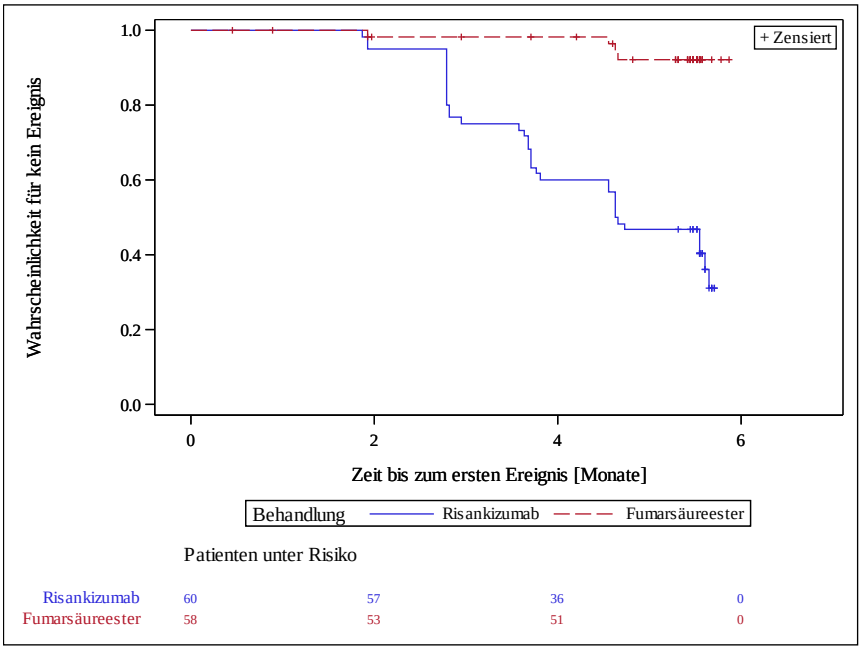
	Risankizumab		**Fumarsäureester**		**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**HR[1] [95 %-KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100	37/60 (61,7)	4,65 [3,71; 5,62]	4/58 (6,9)	NB [NB; NB]	10,72 [3,81; 30,17] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90	53/60 (88,3)	2,79 [2,04; 2,92]	14/58 (24,1)	NB [NB; NB]	7,41 [4,07; 13,51] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75	59/60 (98,3)	1,87 [1,87; 1,91]	26/58 (44,8)	5,55 [4,60; NB]	7,49 [4,48; 12,51] < 0,001

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index

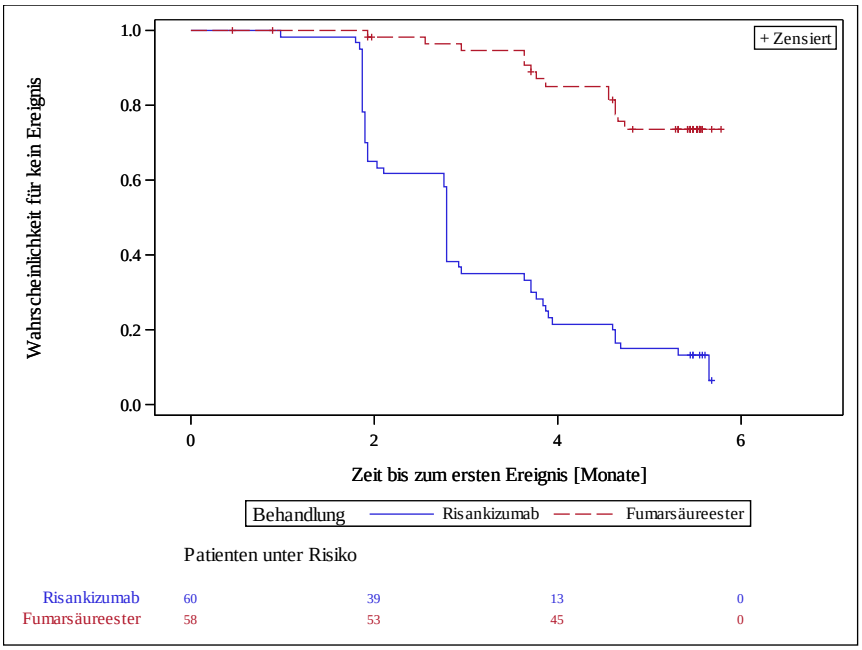
Es erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung bereits nach 4,65 Monaten eine vollständige Erscheinungsfreiheit (PASI 100), während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht wurde (siehe Tabelle 4-27). Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab (HR [95 %-KI]: 10,72 [3,81; 30,17]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).

Eine Überlegenheit von Risankizumab hinsichtlich des PASI 90 und PASI 75 konnte ebenfalls mit den Time-to-Event-Analysen für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90 (siehe Abbildung 8) und die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75 (siehe Abbildung 9) beobachtet werden (PASI 90: HR [95 %-KI]: 7,41 [4,07; 13,51]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001 und PASI 75: HR [95 %-KI]: 7,49 [4,48; 12,51]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).



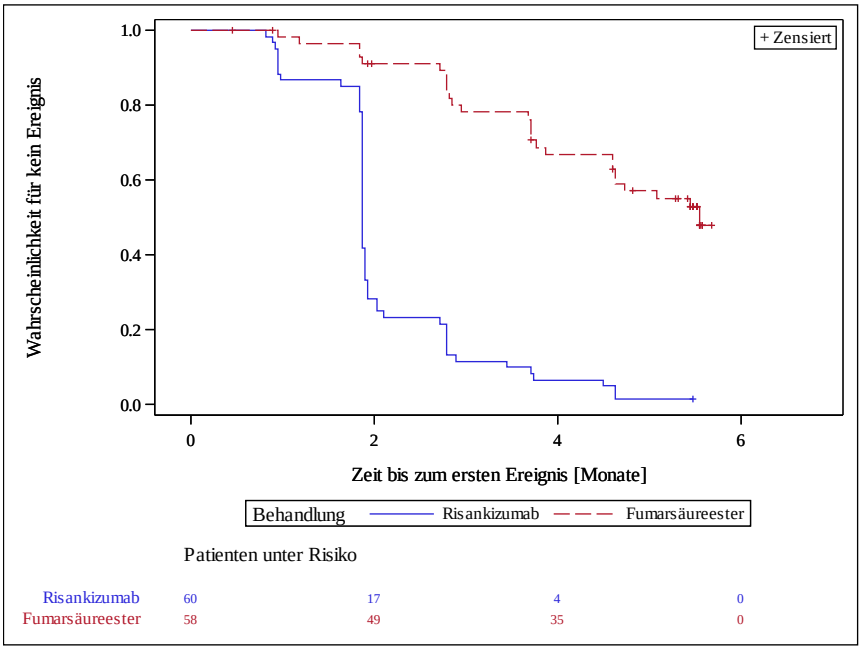
Zwei Patienten im Fumarsäureester-Arm wurden ausgeschlossen, da sie keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatten.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100 aus der RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester



Zwei Patienten im Fumarsäureester-Arm wurden ausgeschlossen, da sie keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatten.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90 aus der RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester



Zwei Patienten im Fumarsäureester-Arm wurden ausgeschlossen, da sie keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatten.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75 aus der RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.3 Body Surface Area (BSA) – RCT

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Body Surface Area (BSA)

Studie	Operationalisierung
M16-178	**BSA** Mit der BSA schätzt man das Ausmaß des Hautbefalls ein. Der prozentuale Anteil der durch die Psoriasis-Erkrankung betroffenen Hautstellen wird auf einer kontinuierlichen Skala von 0 % (keine Hautstelle betroffen) bis 100 % (Haut vollständig betroffen) geschätzt. Die BSA wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Screening, zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20 und zu Woche 24. Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt: - Mittlere Veränderung des BSA von Baseline bis Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit BSA-Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; BSA: Body Surface Area; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Body Surface Area (BSA) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	ja[1]	ja	ja	ja	niedrig
1: offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die BSA ist neben dem PASI der am häufigsten eingesetzte Parameter zur Bestimmung des klinischen Schweregrads der Psoriasis (6). Die Auswertungen der BSA erfolgten jeweils anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Der Bewertung der BSA wurde von einem verblindeten Endpunkterheber vorgenommen. Es liegen weiterhin keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial wurde daher für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

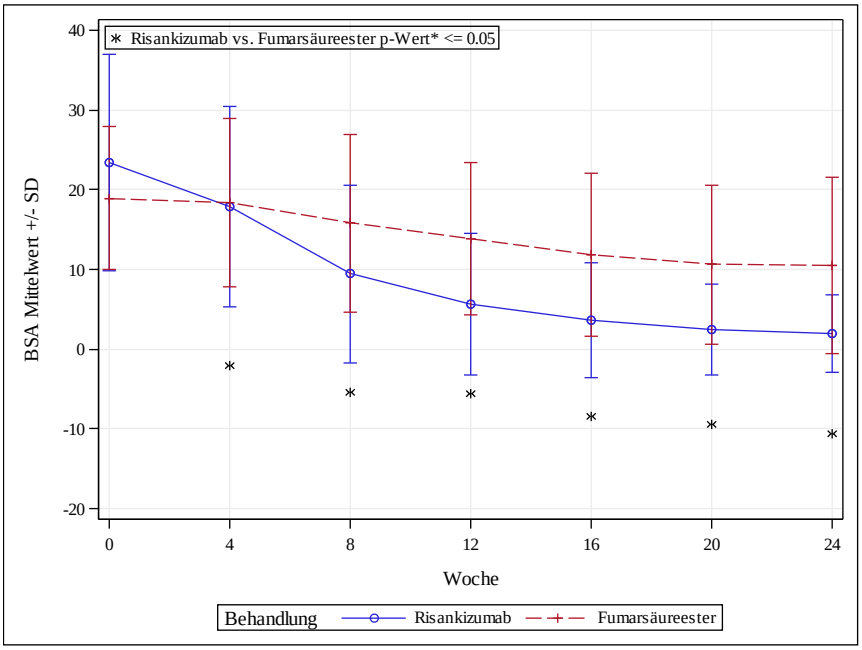
	Risankizumab				**Fumarsäureester**				**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert Hedges‘ g [95 %-KI]**
Mittlere Veränderung der BSA von Baseline zu Woche 24 (LOCF)	60	23,47 (13,60)	1,98 (4,91)	-19,84 (1,19)	58	18,60 (8,76)	10,50 (11,01)	-9,84 (1,19)	-10,00 [-12,90; -7,09] < 0,001 Hedges’g: -1,23 [-1,63; -0,84]

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BSA: Body Surface Area; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

In der Studie M16-178 zeigte sich für die mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95 %-KI]: -10,00 [-12,90; -7,09]; p-Wert: < 0,001), sowie eine klinische Relevanz (Hedges’ g [95 %-KI]: -1,23 [-1,63: -0,84]).

Um einen zeitlichen Überblick über den mittleren BSA zu erhalten, wird im Folgenden die Verlaufskurve für den BSA (siehe Abbildung 10) dargestellt.



*p-Wert für die Veränderung des mittleren BSA basiert auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen

Abbildung 10: Verlaufskurve für den mittleren BSA aus RCT (M16-178) über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Die Abbildung zeigt, dass zu jedem Zeitpunkt jeweils die mittlere Veränderung der BSA von Baseline von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester statistisch signifikant ist.

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.4 Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Juckreiz) – RCT

Tabelle 4-31: Operationalisierung von PSS (Juckreiz)

Studie	Operationalisierung
M16-178	**PSS - Juckreiz** Die PSS ist ein von Patienten ausgefüllter Fragebogen, der den Schweregrad der Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen in den letzten 24 Stunden jeweils anhand einer Fünf-Punkte-Skala (von 0: „keine Symptome“ bis 4: „sehr schwere Symptome“) bewertet. Die PSS wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, Woche 16 und zu Woche 24 erhoben. Folgende Analysen werden in den ITT-Populationen dargestellt: - Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit PSS-Baselinewert (Juckreiz), Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable. Der Behandlungsunterschied wird anhand des van Elteren-Tests bewertet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 24. Die Responderanalyse wurde mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable analysiert (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Juckreiz) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der PSS (Juckreiz) erfolgte anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Da die Patienten nicht verblindet waren und den Fragebogen selbst ausfüllten, gab es keine Verblindung der Endpunkterheber. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten des PSS-Fragebogens (Juckreiz) lagen zu allen Zeitpunkten über 80,0 % (Tabelle 4-33). Aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-33: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Juckreiz) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Zeitpunkt	Risankizumab n/N (%)	Fumarsäureester n/N (%)
Baseline	60/60 (100,0)	58/60 (96,7)
Woche 16	59/60 (98,3)	56/60 (93,3)
Woche 24	60/60 (100,0)	50/60 (83,3)
ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale		

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäureester
Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Mittlere Veränderung des PSS (Juckreiz) von Baseline zu Woche 24 (LOCF)	60	3,30 (0,85)	0,58 (0,72)	-2,66 (0,15)	55	3,24 (0,69)	1,56 (1,18)	-1,67 (0,15)	-0,99 [-1,35; -0,64] < 0,001

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen
2: p-Wert basierend auf van Elteren-Test

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95 %-KI]: -0,99 [-1,35; -0,64]; p-Wert des van Elteren-Tests: < 0,001).

Tabelle 4-35: Ergebnisse für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

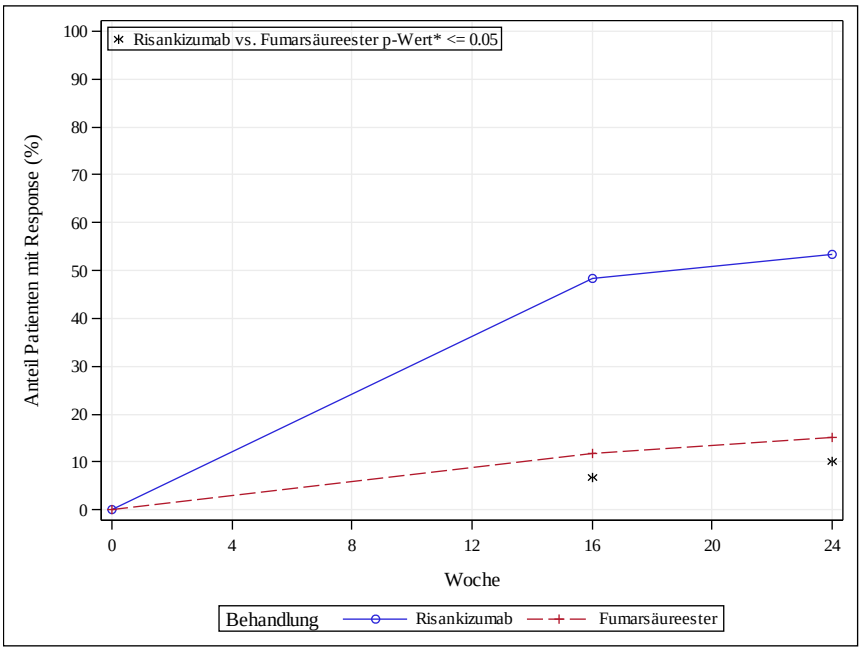
	Risankizumab	Fumarsäureester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 24	32/60 (53,3)	8/60 (13,3)	3,99 [2,00; 7,93] < 0,001	7,42 [3,01; 18,29] < 0,001	39,94 [24,67; 55,20] < 0,001

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD.

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (53,3 % versus 13,3 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 3,99 [2,00; 7,93]; p-Wert: < 0,001).

Um einen zeitlichen Überblick über die PSS-Responder (Juckreiz) zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve für den Anteil der Patienten ohne Juckreiz zu den einzelnen Zeitpunkten (Abbildung 11) sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 präsentiert (Tabelle 4-36).



*p-Wert für das Relative Risiko basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen

Abbildung 11: Verlaufskurve für PSS (Juckreiz) (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Der Anteil der Patienten ohne Juckreiz ist im Risankizumab-Arm für alle Messzeitpunkte nach Baseline statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm.

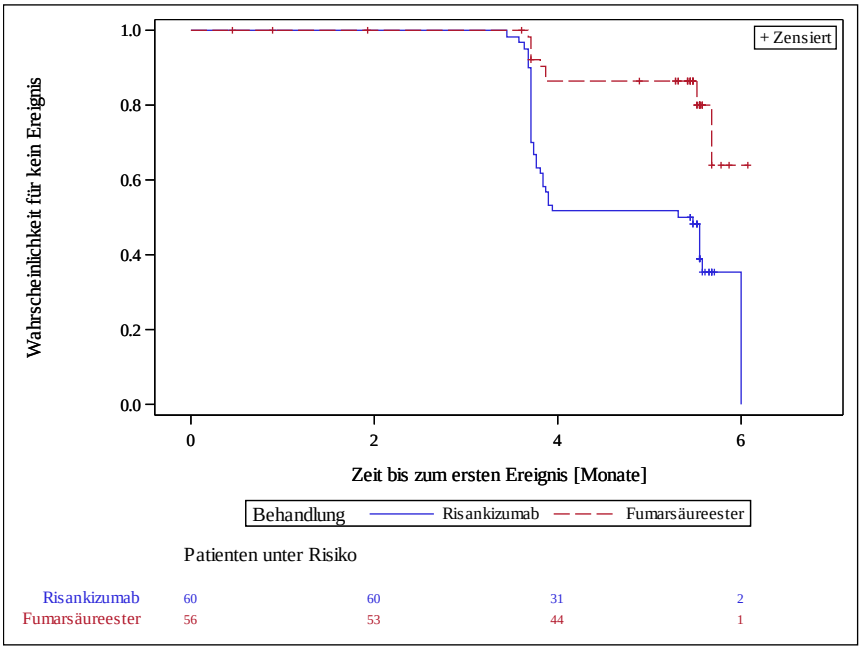
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		**Fumarsäureester**		**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][3]**	**HR[1] [95 % KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0	38/60 (63,3)	5,40 [3,78; 5,59]	10/56 (17,9)	NB [5,68; NB]	4,03 [2,01; 8,11] < 0,001

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar, PSS: Psoriasis Symptoms Scale

Bereits nach 5,40 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine PSS (Juckreiz) von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht wurde. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 4,03 [2,01; 8,11]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).



Vier Patienten im Fumarsäureester-Arm wurden ausgeschlossen, da sie keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatten.

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.5 Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Schmerz) – RCT

Tabelle 4-37: Operationalisierung von PSS (Schmerz)

Studie	Operationalisierung
M16-178	**PSS - Schmerz** Die PSS ist ein von Patienten ausgefüllter Fragebogen, der den Schweregrad der Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen in den letzten 24 Stunden jeweils anhand einer Fünf-Punkte-Skala (von 0: „keine Symptome“ bis 4: „sehr schwere Symptome“) bewertet. Die PSS wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, Woche 16 und zu Woche 24 erhoben. Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt: - Mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit PSS-Baselinewert (Schmerz), Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable. Der Behandlungsunterschied wird anhand des van Elteren-Tests bewertet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 24. Die Responderanalyse wurde mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable analysiert (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Schmerz) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der PSS (Schmerz) erfolgte anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Da die Patienten nicht verblindet waren und den Fragebogen selbst ausfüllten, gab es keine Verblindung der Endpunkterheber. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten des PSS-Fragebogens (Schmerz) lagen zu allen Zeitpunkten über 80,0 % (Tabelle 4-39). Aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-39: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Schmerz) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Zeitpunkt	**Risankizumab n/N (%)**	**Fumarsäureester n/N (%)**
Baseline	60/60 (100,0)	58/60 (96,7)
Woche 16	59/60 (98,3)	56/60 (93,3)
Woche 24	60/60 (100,0)	50/60 (83,3)
ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale		

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäureester
Endpunkt	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline zu Woche 24 (LOCF)	60	1,78 (1,15)	0,20 (0,48)	-1,71 (0,12)	55	2,13 (1,20)	0,93 (1,07)	-1,06 (0,12)	-0,65 [-0,95; -0,36] 0,147

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen
2: p-Wert basierend auf van Elteren-Test

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Es zeigte sich bezüglich der mittleren Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 24 anhand des van Elteren-Tests kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: -0,65 [-0,95; -0,36]; p-Wert des van Elteren-Tests: 0,147).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

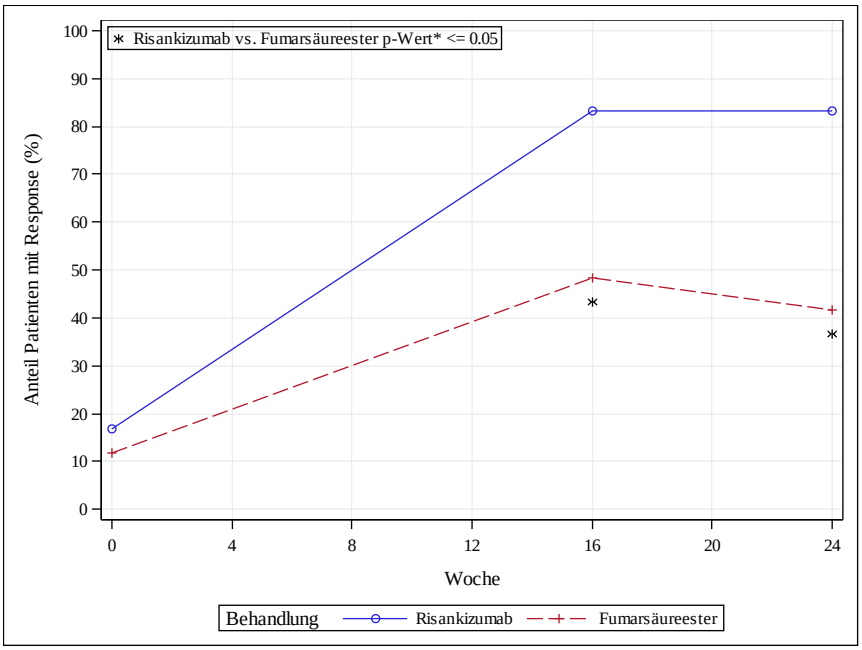
	Risankizumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 24	50/60 (83,3)	23/60 (38,3)	2,18 [1,55; 3,06] < 0,001	8,07 [3,43; 19,01] < 0,001	45,17 [29,70; 60,63] < 0,001

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten ohne Schmerz im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (83,3 % versus 38,3 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 2,18 [1,55; 3,06]; p-Wert: < 0,001).

Um einen zeitlichen Überblick über die PSS-Responder (Schmerz) zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve für den Anteil der Patienten ohne Schmerz zu den einzelnen Zeitpunkten (Abbildung 13) sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 präsentiert (Tabelle 4-42).



* p-Wert für das Relative Risiko basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen

Abbildung 13: Verlaufskurve für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Der Anteil der Patienten ohne Schmerz ist im Risankizumab-Arm ab dem ersten Messzeitpunkt in Woche 16 statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm.

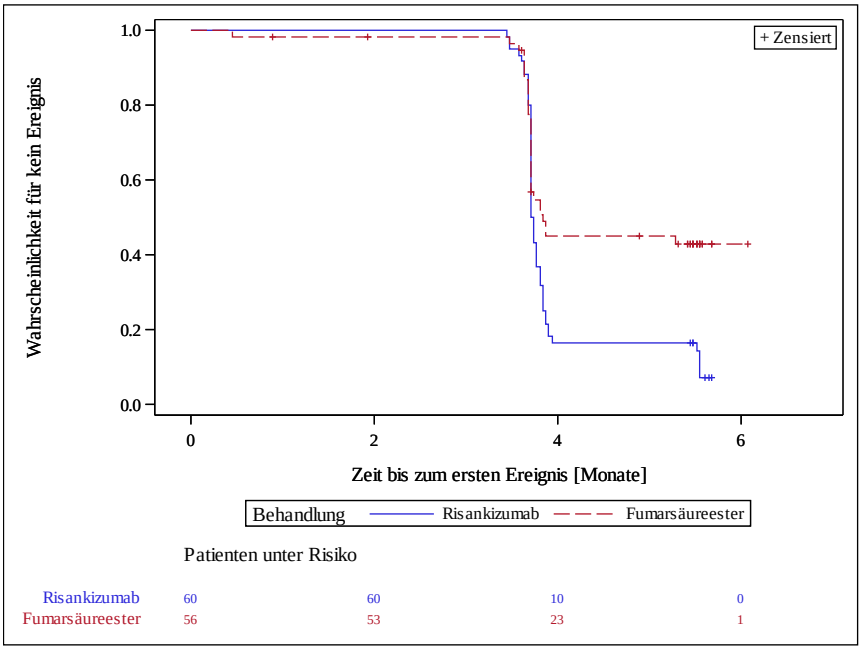
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		**Fumarsäureester**		**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][3]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][3]**	**HR[1] [95 % KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0	54/60 (90,0)	3,73 [3,71; 3,78]	30/56 (53,6)	3,84 [3,71; NB]	1,95 [1,24; 3,06] 0,003

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

HR: Hazard-Ratio; ITT: intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar; PSS: Psoriasis Symptoms Scale

Bereits nach 3,73 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine PSS (Schmerz) von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 3,84 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,95 [1,24; 3,06]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,003).



Vier Patienten im Fumarsäureester-Arm wurden ausgeschlossen, da sie keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatten.

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.6 Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Rötung) – RCT

Tabelle 4-43: Operationalisierung von PSS (Rötung)

Studie	Operationalisierung
M16-178	**PSS - Rötung** Die PSS ist ein von Patienten ausgefüllter Fragebogen, der den Schweregrad der Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen in den letzten 24 Stunden jeweils anhand einer Fünf-Punkte-Skala (von 0: „keine Symptome“ bis 4: „sehr schwere Symptome“) bewertet. Die PSS wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, Woche 16 und zu Woche 24 erhoben. Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt: - Mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit PSS-Baselinewert (Rötung), Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable. Der Behandlungsunterschied wird anhand des van Elteren-Tests bewertet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 24. Die Responderanalyse wurde mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable analysiert (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Rötung) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der PSS (Rötung) erfolgte anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Da die Patienten nicht verblindet waren und den Fragebogen selbst ausfüllten, gab es keine Verblindung der Endpunkterheber. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten des PSS-Fragebogens (Rötung) lagen zu allen Zeitpunkten über 80,0 % (Tabelle 4-45). Aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-45: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Rötung) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Zeitpunkt	**Risankizumab n/N (%)**	**Fumarsäureester n/N (%)**
Baseline	60/60 (100,0)	58/60 (96,7)
Woche 16	59/60 (98,3)	56/60 (93,3)
Woche 24	60/60 (100,0)	50/60 (83,3)
ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale		

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäureester
Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline zu Woche 24 (LOCF)	60	3,13 (0,89)	0,48 (0,62)	-2,67 (0,14)	55	3,22 (0,83)	1,78 (1,13)	-1,39 (0,14)	-1,28 [-1,62; -0,95] < 0,001

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen
2: p-Wert basierend auf van Elteren-Test

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95 %-KI]: -1,28 [-1,62; -0,95]; p-Wert des van Elteren-Tests: < 0,001).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für PSS (Rötung) von 0 (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

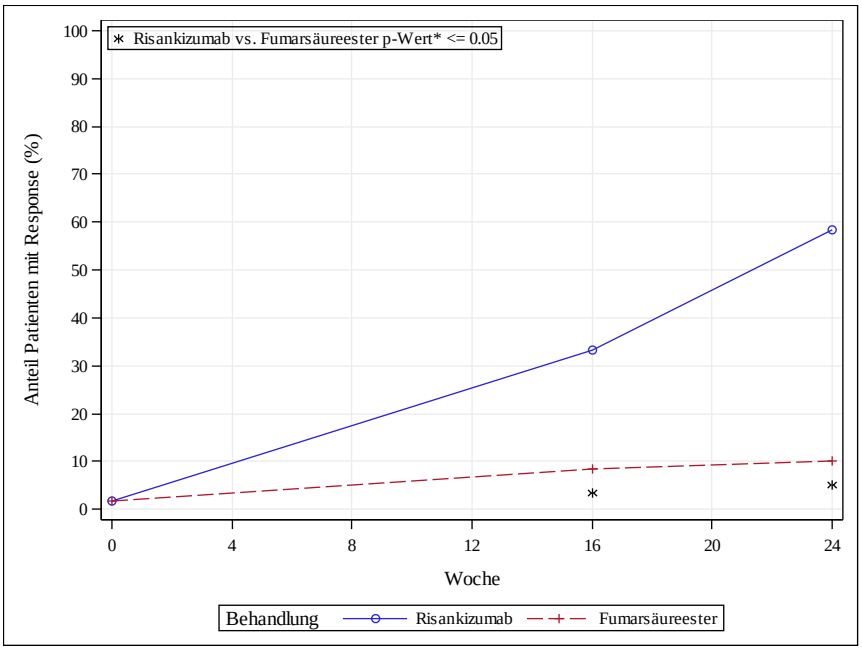
	Risankizumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 24	35/60 (58,3)	5/60 (8,3)	7,00 [2,95; 16,65] < 0,001	15,43 [5,40; 44,11] < 0,001	50,02 [35,72; 64,31] < 0,001

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD.

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten ohne Rötung im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (58,3 % versus 8,3 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 7,00 [2,95; 16,65]; p-Wert: < 0,001).

Um einen zeitlichen Überblick über die PSS-Responder (Rötung) zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve für den Anteil der Patienten ohne Rötung zu den einzelnen Zeitpunkten (Abbildung 15) sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 präsentiert (Tabelle 4-48).



* p-Wert für das Relative Risiko basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen

Abbildung 15: Verlaufskurve für PSS (Rötung) von 0 (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Der Anteil der Patienten ohne Rötung ist im Risankizumab-Arm ab dem ersten Messzeitpunkt in Woche 16 statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm.

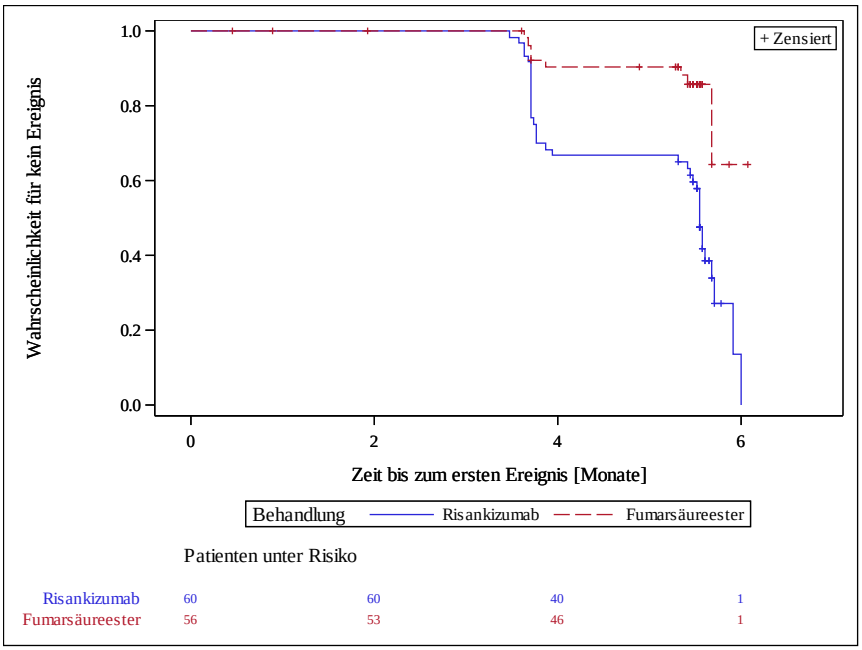
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		Fumarsäureester		Risankizumab vs. Fumarsäureester
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][3]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][3]**	**HR[1] [95 % KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0	37/60 (61,7)	5,55 [5,42; 5,68]	8/56 (14,3)	NB [5,68; NB]	3,97 [1,84; 8,57] < 0,001

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar; PSS: Psoriasis Symptoms Scale

Bereits nach 5,55 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine PSS (Rötung) von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bis zum Ende der Studie nicht erreicht worden ist. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 3,97 [1,84; 8,57]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).



Vier Patienten im Fumarsäureester-Arm wurden ausgeschlossen, da sie keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatten.

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.7 Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Brennen) – RCT

Tabelle 4-49: Operationalisierung von PSS (Brennen)

Studie	Operationalisierung
M16-178	**PSS - Brennen** Die PSS ist ein von Patienten ausgefüllter Fragebogen, der den Schweregrad der Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen in den letzten 24 Stunden jeweils anhand einer Fünf-Punkte-Skala (von 0: „keine Symptome“ bis 4: „sehr schwere Symptome“) bewertet. Die PSS wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, Woche 16 und zu Woche 24 erhoben. Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt: - Mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit PSS-Baselinewert (Brennen), Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable. Der Behandlungsunterschied wird anhand des van Elteren-Tests bewertet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) zu Woche 24. Die Responderanalyse wurde mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable analysiert (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Brennen) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der PSS (Brennen) erfolgte anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Da die Patienten nicht verblindet waren und den Fragebogen selbst ausfüllten, gab es keine Verblindung der Endpunkterheber. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten des PSS-Fragebogens (Brennen) lagen zu allen Zeitpunkten über 80,0 % (Tabelle 4-51). Aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-51: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Brennen) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Zeitpunkt	Risankizumab n/N (%)	Fumarsäureester n/N (%)
Baseline	60/60 (100,0)	58/60 (96,7)
Woche 16	59/60 (98,3)	56/60 (93,3)
Woche 24	60/60 (100,0)	50/60 (83,3)
ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale		

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Fumarsäureester**				**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline zu Woche 24 (LOCF)	60	2,72 (1,06)	0,23 (0,56)	-2,49 (0,14)	55	2,64 (1,02)	1,22 (1,26)	-1,48 (0,15)	-1,01 [-1,35; -0,66] < 0,001

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen
2: p-Wert basierend auf van Elteren-Test

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95 %-KI]: -1,01 [-1,35; -0,66]; p-Wert des van Elteren-Tests: < 0,001).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für PSS (Brennen) (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

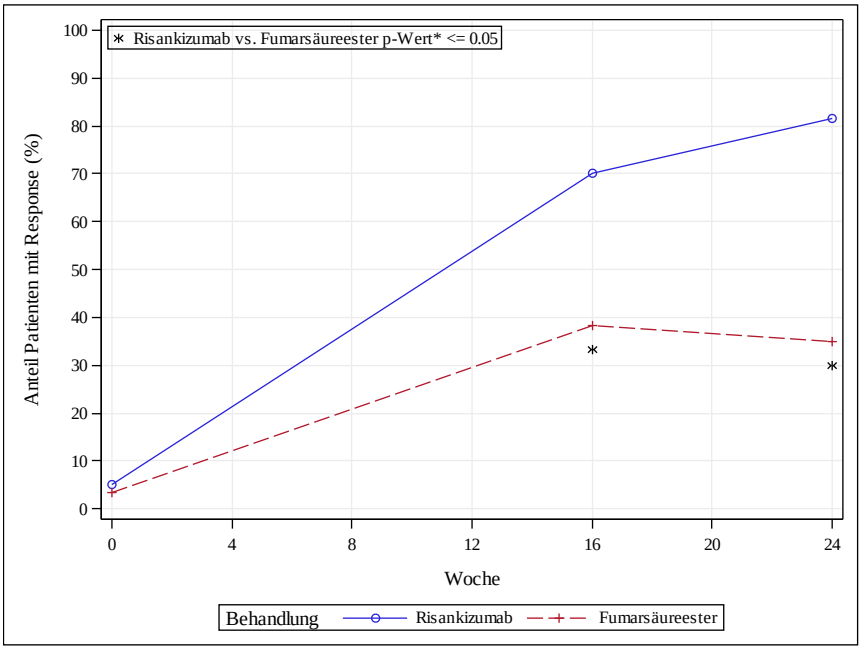
	Risankizumab	**Fumarsäure-ester**	**Risankizumab vs. Fumarsäureester**		
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) zu Woche 24	49/60 (81,7)	19/60 (31,7)	2,58 [1,74; 3,81] < 0,001	9,61 [4,10; 22,51] < 0,001	49,93 [34,61; 65,25] < 0,001

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD.

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten ohne Brennen im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (81,7 % versus 31,7 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab (RR [95 %-KI]: 2,58 [1,74; 3,81]; p-Wert: < 0,001).

Um einen zeitlichen Überblick über die PSS-Responder (Brennen) zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve für den Anteil der Patienten ohne Brennen zu den einzelnen Zeitpunkten (Abbildung 17) sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 präsentiert (Tabelle 4-54).



* p-Wert für das Relative Risiko basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen

Abbildung 17: Verlaufskurve für PSS (Brennen) von 0 (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Der Anteil der Patienten ohne Brennen ist im Risankizumab-Arm ab dem ersten Messzeitpunkt in Woche 16 statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm.

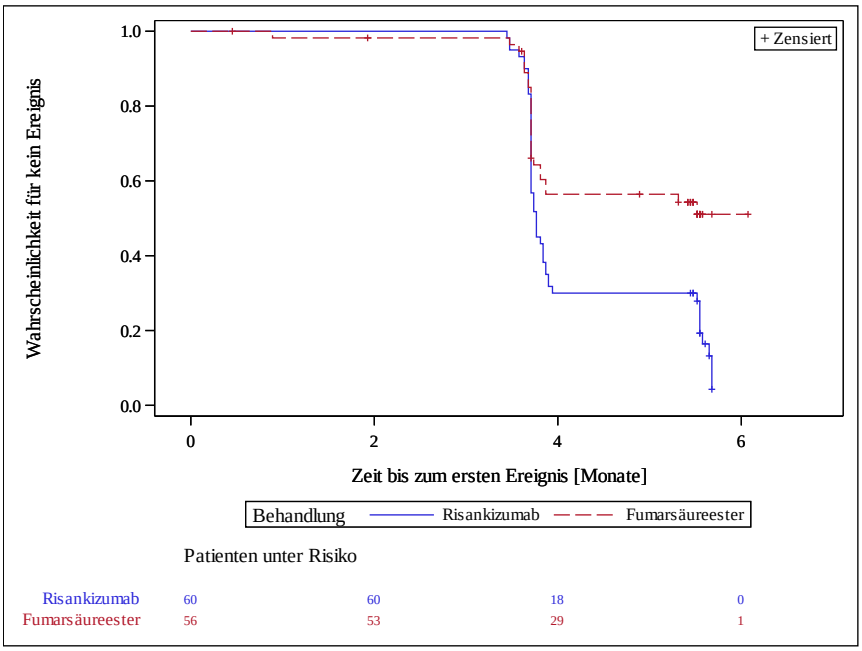
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		**Fumarsäureester**		**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][3]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][3]**	**HR[1] [95 % KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0	51/60 (85,0)	3,78 [3,71; 3,88]	25/56 (44,6)	NB [3,75; NB]	2,05 [1,27; 3,32] 0,003

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar; PSS: Psoriasis Symptoms Scale

Bereits nach 3,78 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine PSS (Brennen) von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bis zum Ende der Studie nicht erreicht worden ist. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 2,05 [1,27; 3,32]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,003).



Vier Patienten im Fumarsäureester-Arm wurden ausgeschlossen, da sie keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatten.

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.8 Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – RCT

Tabelle 4-55: Operationalisierung von NAPSI

Studie	Operationalisierung
M16-178	**NAPSI** Die Nagelpsoriasis wird mit dem NAPSI beurteilt. Jeder Nagel wird in vier Quadranten eingeteilt, die jeweils vorhandenen Läsionen von Nagelmatrix und Nagelbett werden getrennt gezählt. Jeder Quadrant eines Nagels kann 2 Punkte zur Maximalpunktzahl beitragen. Die Werte des NAPSI bewegen sich zwischen 0 und 160, da sowohl die Nagelpsoriasis an den Fingernägeln als auch an den Fußnägeln erfasst wurde. Niedrigere Werte spiegeln eine geringere Ausprägung wider. Der NAPSI wurde zu Studienbeginn, Woche 16 und Woche 24 erhoben. Folgende Analysen werden für diejenigen Patienten der ITT-Population, die zu Beginn der Studie eine Nagelbeteiligung hatten (NAPSI > 0), dargestellt: - Mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit NAPSI-Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) in Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen eines NAPSI von 0 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; NRI: Non-Responder-Imputation; LOCF: Last Observation Carried Forward; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSI in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	ja[1]	ja	ja	ja	niedrig

1: offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte
ITT: Intention-to-Treat; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der NAPSI ist ein Instrument zur Bewertung einer Nagelpsoriasis. Die Auswertung des NAPSI erfolgte anhand der ITT-Population (d. h. anhand aller randomisierten Patienten), die zu Beginn der Studie eine Nagelbeteiligung (NAPSI > 0) hatten. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des NAPSI wurde von einem verblindeten Endpunkterheber vorgenommen. Es liegen weiterhin keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial wurde daher für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab				**Fumarsäureester**				**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline zu Woche 24 (LOCF)	42	41,83 (34,79)	10,19 (12,42)	-27,50 (2,79)	33	35,21 (25,71)	30,09 (22,59)	-5,98 (3,03)	-21,53 [-28,82; -14,23] < 0,001

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung des NAPSI von Baseline zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95 %-KI]: -21,53 [-28,82; -14,23]; p-Wert: < 0,001).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für NAPSI von 0 (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline)

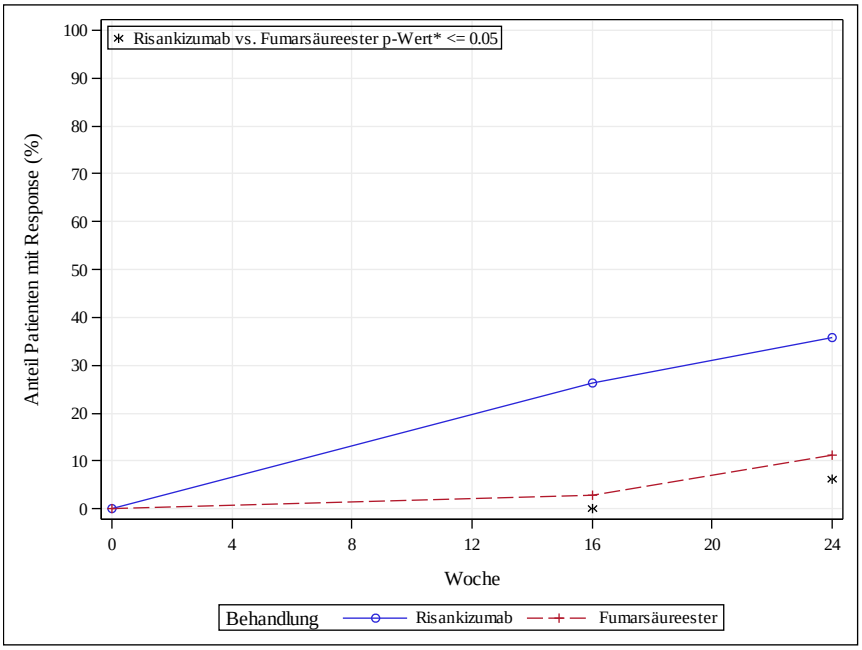
	Risanki-zumab	**Fumarsäure-ester**	**Risankizumab vs. Fumarsäureester**		
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) zu Woche 24	15/42 (35,7)	4/36 (11,1)	3,21 [1,17; 8,81] 0,023	4,45 [1,32; 15,03] 0,016	24,64 [6,92; 42,37] 0,006

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Der Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) zu Woche 24 war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm (35,7 % versus 11,1 %; RR [95 %-KI]: 3,21 [1,17; 8,81]; p-Wert: 0,023).

Um einen zeitlichen Überblick über die NAPSI-Responder zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve für den Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) zu den einzelnen Zeitpunkten (Abbildung 19) sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen eines NAPSI von 0 präsentiert (Tabelle 4-59).



*p-Wert für das Relative Risiko basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen

Abbildung 19: Verlaufskurve für NAPSI (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Der Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) ist bei Patienten im Risankizumab-Arm ab dem ersten Messzeitpunkt in Woche 16 statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm.

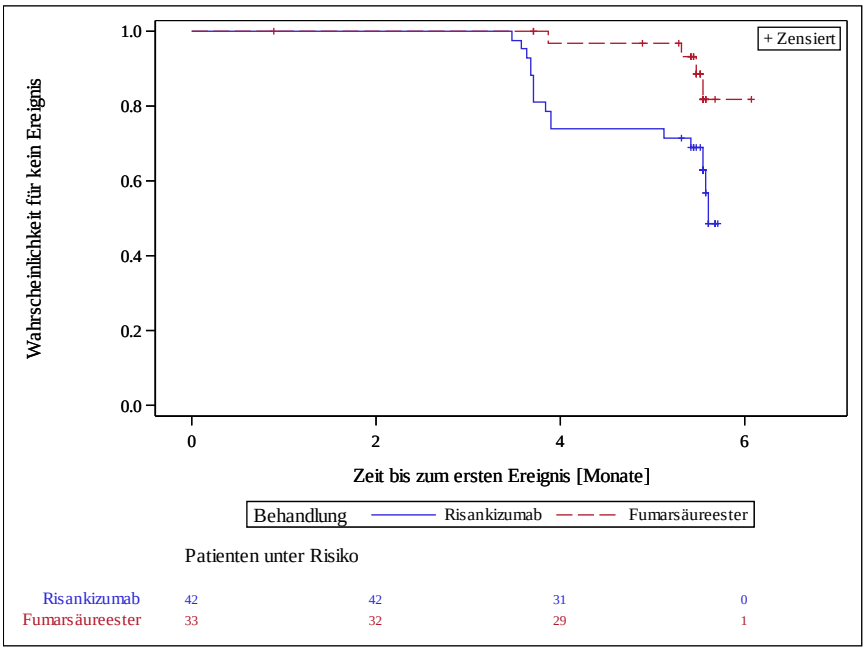
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines NAPSI von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab		**Fumarsäureester**		**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**HR[1] [95 %-KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen eines NAPSI von 0	17/42 (40,5)	5,62 [5,55; NB]	4/33 (12,1)	NB [NB; NB]	3,18 [1,06; 9,56] 0,029

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar

Bereits nach 5,62 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung einen NAPSI von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bis zum Ende der Studie nicht erreicht worden ist. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 3,18 [1,06; 9,56]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,029).



Drei Patienten im Fumarsäureester-Arm wurden ausgeschlossen, da sie keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatten.

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines NAPSI von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.9 Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index (PPASI) – RCT

Tabelle 4-60: Operationalisierung von PPASI

Studie	Operationalisierung
M16-178	**PPASI** Der PPASI ist ein Instrument zur Beurteilung der palmoplantaren Psoriasis (Ausbreitung und Schwere der Symptome). Beide Handflächen und beide Fußsohlen werden auf Rötung, Induration und Schuppung untersucht und es wird der Schweregrad der palmoplantaren Psoriasis ähnlich wie beim PASI berechnet. Die Werte des PPASI bewegen sich zwischen 0 und 72. Niedrigere Werte spiegeln eine geringere Ausprägung wider. Der PPASI wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, Woche 16 und Woche 24 erhoben. Folgende Analysen werden für diejenigen Patienten in der ITT-Population, die zu Beginn der Studie eine palmoplantare Beteiligung hatten (PPASI > 0), dargestellt: - Mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit PPASI-Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0) in Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PPASI von 0 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt:
ANCOVA: Kovarianzanalyse; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; NRI: Non-Responder-Imputation; LOCF: Last Observation Carried Forward; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PPASI in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	ja[1]	ja	ja	ja	niedrig

1: offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte
ITT: Intention-to-Treat; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der PPASI ist ein Instrument zur Bewertung des Schweregrads einer palmoplantaren Psoriasis. Die Auswertung des PPASI erfolgte anhand der ITT-Population (d. h. anhand aller randomisierten Patienten), die zu Beginn der Studie eine palmoplantare Psoriasis (PPASI > 0) hatten. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des PPASI wurde von einem verblindeten Endpunkterheber vorgenommen. Es liegen weiterhin keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial wurde daher für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab				**Fumarsäureester**				**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Mittlere Veränderung des PPASI von Baseline zu Woche 24 (LOCF)	15	2,93 (2,53)	0,00 (0,00)	-3,88 (0,81)	19	4,64 (5,38)	1,10 (3,92)	-2,99 (0,78)	-0,88 [-3,07; 1,30] 0,415

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Es zeigte sich in der Bewertung des PPASI nach 24 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: -0,88 [-3,07; 1,30]; p-Wert: 0,415).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für PPASI (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline)

	Risanki-zumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0)	15/15 (100,0)	14/19 (73,7)	NB[2]	NB[2]	27,11 [-27,58; 81,80] 0,331

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD
2: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert (100 % Responder im Risankizumab-Arm)

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0) im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (100,0 % versus 73,7 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist anhand der RD nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PPASI von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab		Fumarsäureester		Risankizumab vs. Fumarsäureester
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**HR[1] [95 %-KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen eines PPASI von 0	15/15 (100,0)	3,81 [3,71; 3,88]	15/19 (78,9)	3,71 [3,65; 5,45]	1,41 [0,65; 3,07] 0,392

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

HR: Hazard-Ratio; ITT: intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index

Nach 3,81 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung einen PPASI von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 3,71 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,41 [0,65; 3,07]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,392).

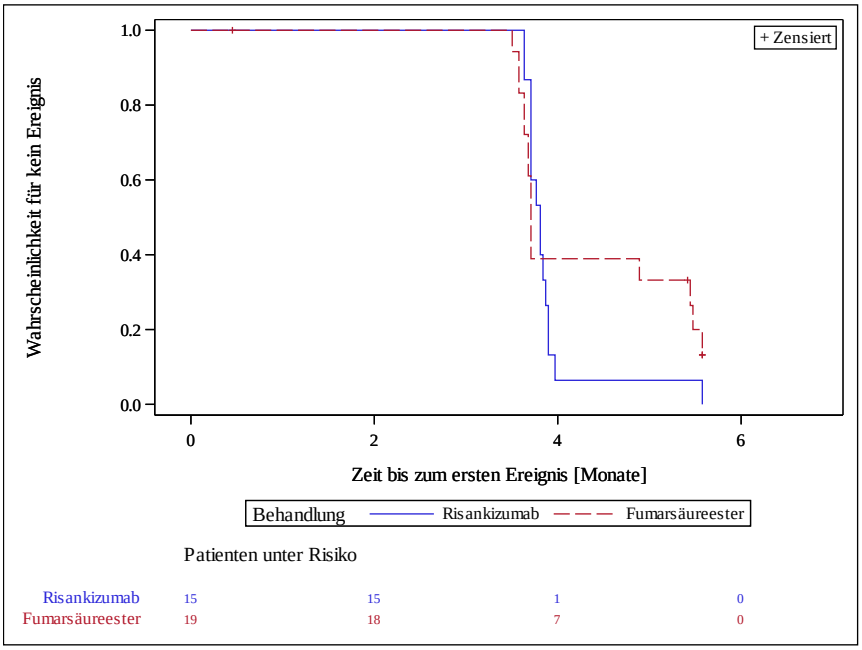


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PPASI von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.10 Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) – RCT

Tabelle 4-65: Operationalisierung von PSSI

Studie	Operationalisierung
M16-178	**PSSI** Der PSSI ist ein Instrument zur Beurteilung der Kopfhautpsoriasis. Die Kopfhaut der Patienten wird auf Rötung, Induration und Schuppung untersucht und es wird der prozentuale Anteil der betroffenen Kopfhaut ermittelt. Die Werte des PSSI bewegen sich zwischen 0 und 72 und werden aus der Summe der Werte für Rötung, Induration und Schuppung multipliziert mit dem Wert, der dem Anteil der betroffenen Fläche zugeordnet ist, berechnet. Niedrigere Werte spiegeln eine geringere Ausprägung wider. Der PSSI wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, Woche 16 und Woche 24 erhoben. Folgende Analysen werden für die Patienten der ITT-Population, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Kopfhaut hatten (PSSI > 0), dargestellt: - Mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit PSSI-Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) in Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt:
ANCOVA: Kovarianzanalyse; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; NRI: Non-Responder-Imputation; LOCF: Last Observation Carried Forward; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSSI in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	ja[1]	ja	ja	ja	niedrig

1: offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte
ITT: Intention-to-Treat; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der PSSI ist ein Instrument zur Bewertung des Schweregrads einer Kopfhautpsoriasis. Die Auswertung des PSSI erfolgte anhand der ITT-Population (d. h. anhand aller randomisierten Patienten), die zu Beginn der Studie eine Kopfhautpsoriasis (PSSI > 0) hatten. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des PSSI wurde von einem verblindeten Endpunkterheber vorgenommen. Es liegen weiterhin keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial wurde daher für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab				**Fumarsäureester**				**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Mittlere Veränderung des PSSI von Baseline zu Woche 24 (LOCF)	57	24,26 (17,20)	0,96 (3,80)	-23,06 (1,29)	53	21,02 (14,76)	8,49 (12,56)	-14,68 (1,29)	-8,38 [-11,56; -5,20] < 0,001

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung des PSSI von Baseline zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95 %-KI]: -8,38 [-11,56; -5,20]; p-Wert: < 0,001).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für PSSI (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline)

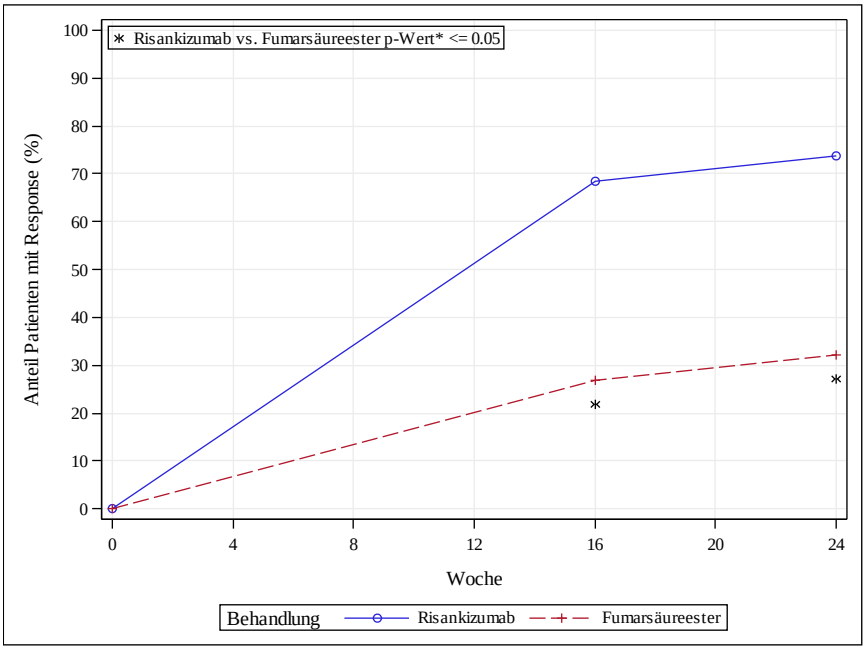
	Risanki-zumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten ohne Kopfhaut-psoriasis (PSSI von 0)	42/57 (73,7)	17/56 (30,4)	2,44 [1,59; 3,73] < 0,001	6,41 [2,82; 14,57] < 0,001	43,25 [26,64; 59,86] < 0,001

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (73,7 % versus 30,4 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 2,44 [1,59; 3,73]; p-Wert: < 0,001).

Um einen zeitlichen Überblick über die PSSI-Responder zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve für den Anteil der Patienten mit einem PSSI von 0 zu den einzelnen Zeitpunkten (Abbildung 22) sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0 präsentiert (Tabelle 4-69).



*p-Wert für das Relative Risiko basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen

Abbildung 22: Verlaufskurve für PSSI (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Der Anteil der Patienten mit einem PSSI von 0 ist bei Patienten im Risankizumab-Arm ab dem ersten Messzeitpunkt in Woche 16 statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm.

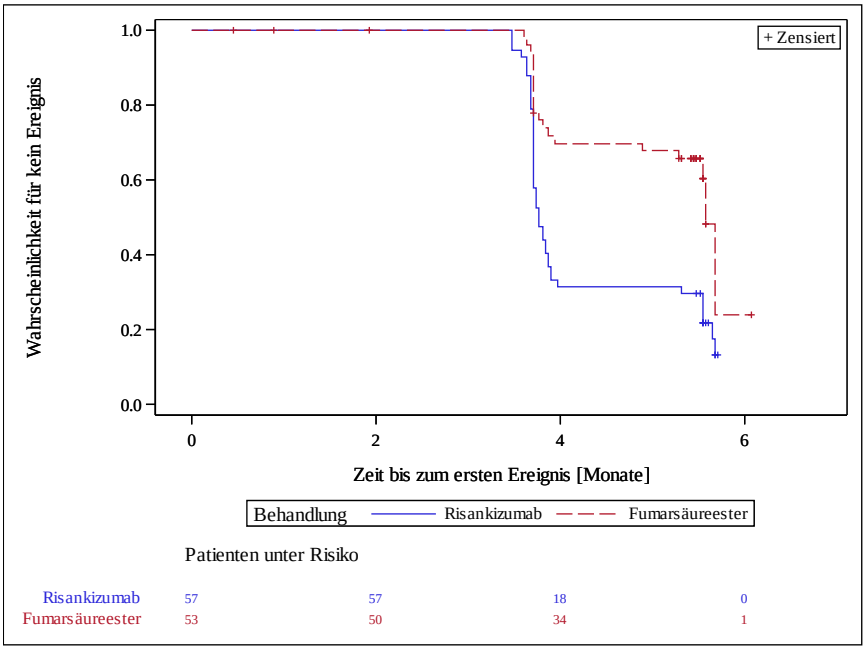
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab		**Fumarsäureester**		**Risankizumab vs. Fumarsäure-ester**
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**HR[1] [95 %-KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0	46/57 (80,7)	3,78 [3,71; 3,88]	20/53 (37,7)	5,59 [5,55; NB]	2,62 [1,54; 4,45] < 0,001

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index

Bereits nach 3,78 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung einen PSSI von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 5,59 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab (HR [95 %-KI]: 2,62 [1,54; 4,45]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).



Drei Patienten im Fumarsäureester-Arm wurden ausgeschlossen, da sie keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatten.

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.11 Gesundheitszustand erhoben mittels der EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-70: Operationalisierung der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
M16-178	**EQ-5D VAS** Die EQ-5D VAS ist Teil eines krankheitsübergreifenden Selbsterhebungsinstruments EQ-5D-5L. Auf der VAS (visuelle Analogskala), sollen die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 bis 100 (0: schlimmster denkbarer Gesundheitszustand; 100: bester denkbarer Gesundheitszustand) einschätzen. Die EQ-5D VAS wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Studienbeginn, Woche 16 und zu Woche 24. Folgende Analyse wird in der ITT-Population dargestellt: - Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D-5L: fünfstufige Skala des EuroQol-5 Dimensionen-Fragebogen; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward	

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand mittels der EQ-5D VAS in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die EQ-5D VAS ist ein Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustands der Patienten. Die Auswertungen der EQ-5D VAS erfolgten jeweils anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Da die Patienten nicht verblindet waren und den Fragebogen selbst ausfüllten, gab es keine Verblindung der Endpunkterheber. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen zu allen Zeitpunkten bei über 80,0 % (Tabelle 4-72). Aufgrund der fehlenden Verblindung des Patienten wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-72: Rücklaufquote für den EQ-5D VAS Fragebogen in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Zeitpunkt	**Risankizumab n/N (%)**	**Fumarsäureester n/N (%)**
Baseline	60/60 (100,0)	58/60 (96,7)
Woche 16	58/60 (96,7)	56/60 (93,3)
Woche 24	60/60 (100,0)	50/60 (83,3)
EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat		

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ-5D VAS) von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Fumarsäureester**				**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]**
Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 24 (LOCF)	60	56,72 (22,92)	87,67 (8,78)	28,41 (2,23)	55	60,93 (20,96)	71,71 (19,91)	11,61 (2,29)	16,80 [11,39; 22,21] < 0,001 Hedges'g: 1,13 [0,73; 1,52]
1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention-to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen									

Es zeigte sich in der Bewertung des Gesundheitszustands der Patienten anhand der EQ-5D VAS nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Risankizumab (MWD [95 %-KI]: 16,80 [11,39; 22,21]; p-Wert: < 0,001), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95 %-KI]: 1,13 [0,73; 1,52]).

Um einen zeitlichen Überblick über die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ 5D VAS) zu erhalten, wird im Folgenden die Verlaufskurve für die EQ-5D VAS (Abbildung 24) dargestellt.

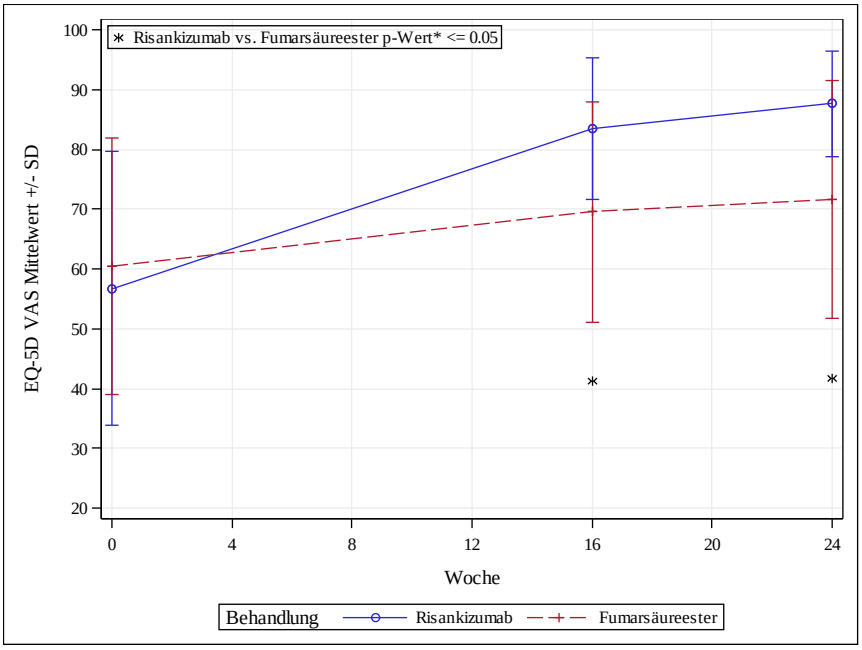


Abbildung 24: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ 5D VAS) aus RCT (M16-178) über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Die Abbildung zeigt, dass zu jedem Zeitpunkt jeweils die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester statistisch signifikant höher ist.

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels des Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT

Tabelle 4-74: Operationalisierung von DLQI

Studie	Operationalisierung
M16-178	**DLQI** Der DLQI ist ein krankheitsspezifischer, validierter Patientenfragebogen mit zehn Fragen, die sechs Domänen abdecken (Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit oder Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung), und nimmt Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 30 (sehr starke Beeinträchtigung) an. Der DLQI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Screening, zu Studienbeginn, zu Woche 16 und zu Woche 24. Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt: - Mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 in Woche 24. Die statistische Analyse erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen analysiert (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des DLQI erfolgte anhand der ITT-Population d. h. anhand aller randomisierten Patienten. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Da die Patienten nicht verblindet waren und den Fragebogen selbst ausfüllten, gab es keine Verblindung der Endpunkterheber. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen zu allen Zeitpunkten bei über 80,0 % (Tabelle 4-76). Aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-76: Rücklaufquote für den DLQI Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Zeitpunkt	Risankizumab n/N (%)	Fumarsäureester n/N (%)
Baseline	60/60 (100,0)	60/60 (100,0)
Woche 16	59/60 (98,3)	56/60 (93,3)
Woche 24	60/60 (100,0)	50/60 (83,3)
DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat		

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Fumarsäureester**				**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Mittlere Veränderung des DLQI von Baseline zu Woche 24 (LOCF)	60	19,98 (5,29)	1,73 (2,43)	-18,79 (0,87)	56	20,79 (5,75)	9,54 (8,03)	-11,18 (0,87)	-7,61 [-9,71; -5,50] < 0,001

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Es zeigte sich in der Bewertung des DLQI nach 24 Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Baseline zugunsten von Risankizumab (MWD [95 %-KI]: -7,61 [-9,71; -5,50]; p-Wert: < 0,001).

Tabelle 4-78: Ergebnisse für DLQI (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

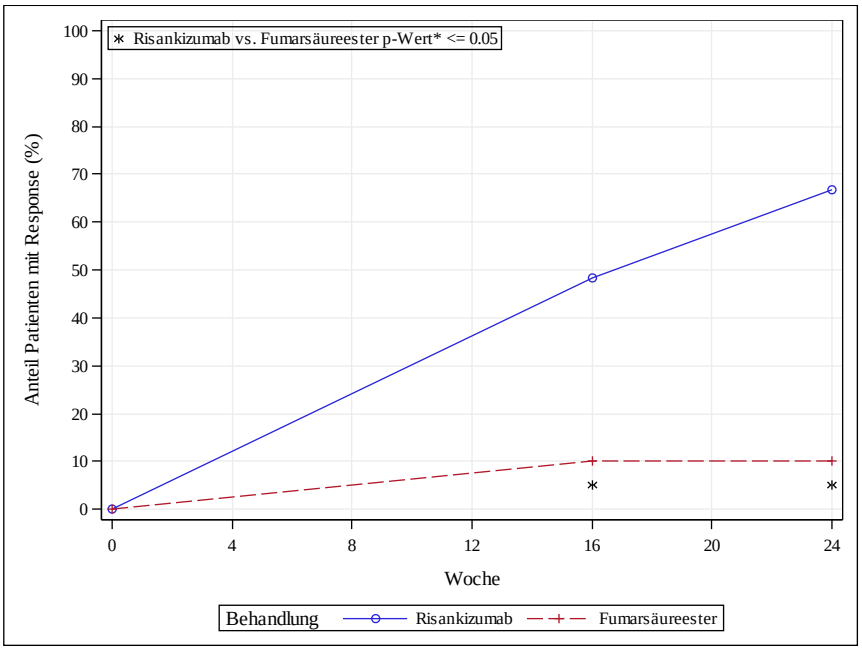
	Risankizumab	**Fumarsäureester**	**Risankizumab vs. Fumarsäureester**		
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1	40/60 (66,7)	6/60 (10,0)	6,66 [3,05; 14,52] < 0,001	18,49 [6,74; 50,74] < 0,001	56,87 [42,85; 70,90] < 0,001

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD

DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten mit DLQI von 0 oder 1 im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (66,7 % versus 10,0 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 6,66 [3,05; 14,52]; p-Wert: < 0,001).

Um einen zeitlichen Überblick über die DLQI-Responder zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve für den Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu den einzelnen Zeitpunkten (Abbildung 25) sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 präsentiert (Tabelle 4-79).



*p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen

Abbildung 25: Verlaufskurve für DLQI von 0 oder 1 (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Der Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 ist bei Patienten im Risankizumab-Arm ab dem ersten Messzeitpunkt in Woche 16 statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm.

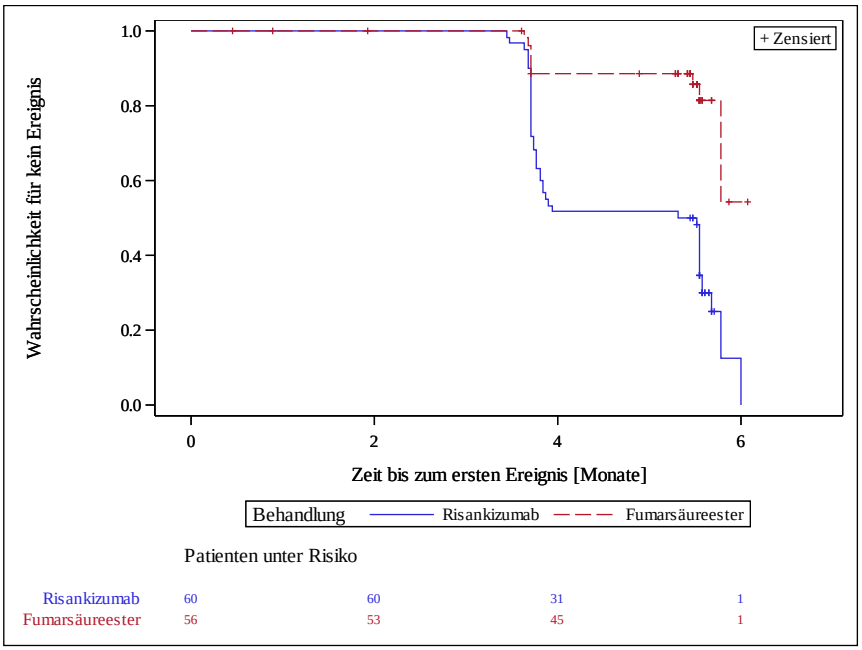
Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		Fumarsäureester		Risankizumab vs. Fumarsäureester
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**HR[1] [95 %-KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1	43/60 (71,7)	5,42 [3,78; 5,55]	9/56 (16,1)	NB [5,78; NB]	4,85 [2,35; 9,98] < 0,001

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable als Kovariablen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar

Bereits nach 5,42 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung einen DLQI von 0 oder 1, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bis zum Studienende nicht erreicht worden ist. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab (HR [95 %-KI]: 4,85 [2,35; 9,98]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).



Vier Patienten im Fumarsäureester-Arm wurden ausgeschlossen, da sie keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatten.

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität des SF-36 – RCT

Tabelle 4-80: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
M16-178	**SF-36** Der SF-36 ist ein generischer, validierter Patientenfragebogen mit 36 Fragen, die zu acht Domänen zusammengefasst werden. Es wurde die Version 2 (Acute Form) Variante des SF-36 eingesetzt, d. h. der Fragebogen bezieht sich auf die jeweils vergangene Woche. Die acht Domänen werden zu einem körperlichen Summenscore (PCS) und einem psychischen Summenscore (MCS) zusammengefasst. Die PCS schließt die Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein, während in die MCS die Domänen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden eingehen. Daraus resultieren Werte von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität widerspiegelt. Der SF-36 wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt (jeweils zu Beginn der Visite vor allen anderen Untersuchungen): zu Studienbeginn, Woche 16 und zu Woche 24. Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt: - Mittlere Veränderung des SF-36 von Baseline bis Woche 24 für beide Summenscores SF-36 (PCS) und SF-36 (MCS) sowie separat für jede der acht Domänen. Die statistische Analyse erfolgte jeweils mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 5 in Woche 24 gegenüber Baseline jeweils für den SF-36 (PCS) und den SF-36 (MCS). Die statistische Analyse erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung ≥ 5 jeweils für den SF-36 (PCS) und den SF-36 (MCS). Die statistische Analyse wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariable analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt.

Studie	Operationalisierung
ANCOVA: Kovarianzanalyse; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey	

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

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

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; SF-36: Short Form-36 Health Survey						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Lebensqualität. Die Auswertung des SF-36 erfolgte anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Da die Patienten nicht verblindet waren und den Fragebogen selbst ausfüllten, gab es keine Verblindung der Endpunkterheber. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen zu allen Zeitpunkten bei über 80,0 % (Tabelle 4-82). Aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-82: Rücklaufquote SF-36 Fragebogen in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Zeitpunkt	**Risankizumab n/N (%)**	**Fumarsäureester n/N (%)**
Baseline	60/60 (100,0)	58/60 (96,7)
Woche 16	58/60 (96,7)	56/60 (93,3)
Woche 24	60/60 (100,0)	50/60 (83,3)
ITT: Intention-to-Treat; SF-36: Short Form-36 Health Survey		

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels SF-36 von Baseline bis Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Fumarsäureester**				**Risankizumab vs. Fumarsäure-ester**
Endpunkt	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Mittlere Veränderung des SF-36 von Baseline bis Woche 24 (LOCF)									
SF-36 (PCS)	60	45,87 (9,22)	54,71 (6,67)	8,31 (1,08)	55	45,92 (9,88)	50,08 (10,07)	3,68 (1,10)	4,63 [2,01; 7,25] < 0,001
körperliche Funktions-fähigkeit	60	76,42 (21,51)	91,17 (16,98)	13,17 (2,85)	55	77,18 (25,07)	83,36 (24,42)	5,11 (2,91)	8,06 [1,18; 14,95] 0,022
körperliche Rollen-funktion	60	63,96 (24,28)	86,46 (18,56)	21,75 (3,12)	55	60,11 (25,95)	71,48 (27,42)	8,64 (3,16)	13,11 [5,58; 20,64] 0,001
körperlicher Schmerz	60	54,97 (27,57)	88,00 (18,80)	31,45 (3,26)	55	54,91 (29,87)	71,05 (26,57)	14,59 (3,32)	16,86 [8,98; 24,73] < 0,001
allgemeine Gesund-heitswahr-nehmung	60	49,18 (22,98)	74,23 (15,78)	24,51 (2,49)	55	49,51 (18,56)	60,09 (20,58)	10,26 (2,54)	14,26 [8,24; 20,27] < 0,001

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäure-ester
Endpunkt	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
SF-36 (MCS)	60	37,68 (14,48)	49,79 (9,48)	11,41 (1,47)	55	37,09 (13,08)	41,67 (12,40)	3,56 (1,49)	7,85 [4,31; 11,38] < 0,001
Vitalität	60	46,04 (22,31)	66,15 (15,15)	18,61 (2,32)	55	47,73 (22,58)	51,82 (18,66)	3,73 (2,37)	14,89 [9,29; 20,48] < 0,001
soziale Funktions-fähigkeit	60	56,88 (28,60)	89,38 (15,75)	29,48 (3,15)	55	56,59 (26,34)	70,68 (27,35)	11,01 (3,21)	18,46 [10,88; 26,05] < 0,001
emotionale Rollen-funktion	60	60,00 (30,25)	87,08 (17,85)	25,25 (3,09)	55	60,00 (27,56)	72,12 (26,80)	10,37 (3,15)	14,88 [7,43; 22,33] < 0,001
psychisches Wohl-befinden	60	58,50 (22,44)	75,00 (17,02)	16,55 (2,48)	55	55,36 (22,79)	62,18 (20,32)	5,13 (2,51)	11,42 [5,45; 17,39] < 0,001

1:basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert, PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey. Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Es zeigte sich in der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten anhand des SF-36 (PCS) nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Risankizumab (MWD [95 %-KI]: 4,63 [2,01; 7,25]; p-Wert: 0,001). Auch in den Subskalen des SF-36 (PCS) (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz und allgemeine Gesundheitswahrnehmung) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Risankizumab. Hinsichtlich des SF-36 (MCS) zeigt sich nach 24 Wochen ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Risankizumab (MWD [95 %-KI]: 7,85 [4,31; 11,38]; p-Wert: < 0,001). Auch hier zeigten sich den Subskalen des SF-36 (MCS) (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Risankizumab.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für SF-36 (Responder) zu Woche 24 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

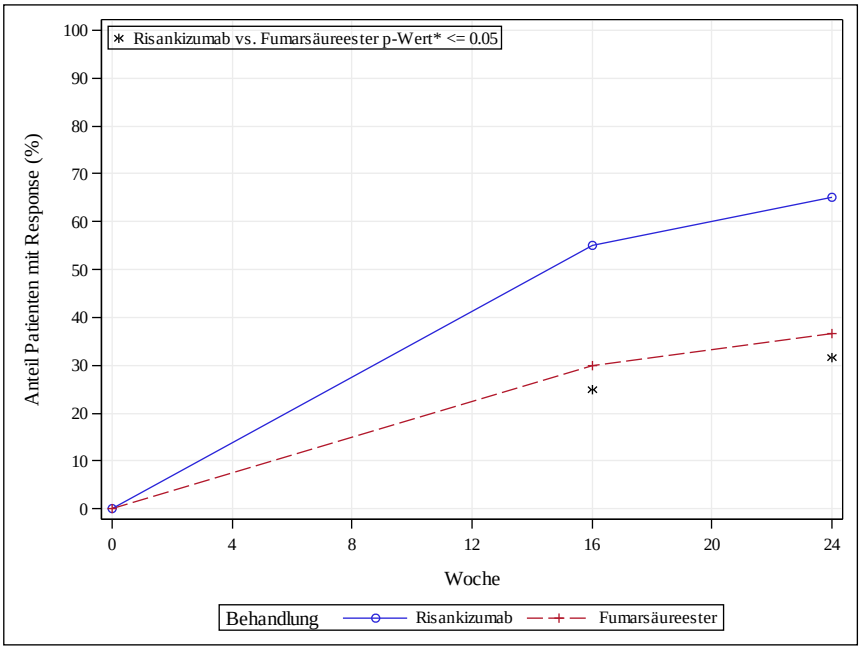
	Risankizumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5	39/60 (65,0)	20/60 (33,3)	1,95 [1,31; 2,92] 0,001	3,74 [1,75; 7,96] < 0,001	31,75 [14,80; 48,70] < 0,001
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5	41/60 (68,3)	26/60 (43,3)	1,53 [1,10; 2,14] 0,013	2,86 [1,34; 6,11] 0,007	24,73 [7,74; 41,72] 0,004

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey

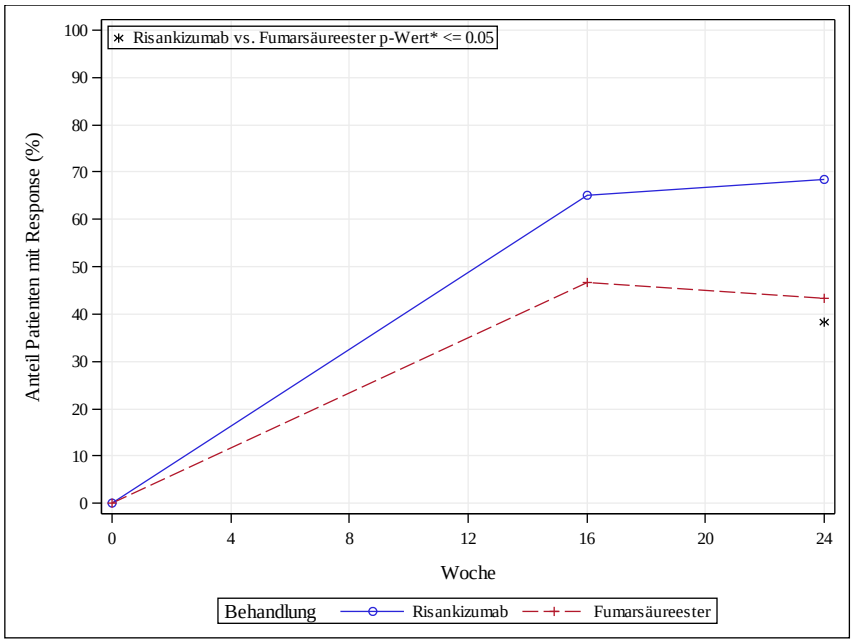
Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 war im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (65,0 % versus 33,3 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 1,95 [1,31; 2,92]; p-Wert: 0,001). Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 war im Risankizumab-Arm ebenfalls höher als im Fumarsäureester-Arm (68,3 % versus 43,3 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,10; 2,14]; p-Wert: 0,013).

Um einen zeitlichen Überblick über die SF-36-Responder zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 und einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 zu den einzelnen Zeitpunkten (Abbildung 27 und Abbildung 28) sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung im SF-36 (PCS) bzw. im SF-36 (MCS) präsentiert (Tabelle 4-85).



*p-Wert für das Relative Risiko basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen

Abbildung 27: Verlaufskurve für SF-36 (PCS) (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester



*p-Wert für das Relative Risiko basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen

Abbildung 28: Verlaufskurve für SF-36 (MCS) (Responder) aus RCT M16-178 über 24 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Die Abbildungen zeigen, dass Risankizumab zu beiden Messzeitpunkten einen höheren Responderanteil jeweils für den SF-36 (PCS) und den SF-36 (MCS) hatte als Fumarsäureester. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester zugunsten von Risankizumab konnte bei der Responderanalyse des SF-36 (PCS) ab dem ersten Messzeitpunkt zu Woche 16 gezeigt werden. Bei den Responderanalysen zeigte sich für den SF-36 (MCS) zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS) bzw. SF-36 (MCS) ≥ 5 in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		**Fumarsäureester**		**Risankizumab vs. Fumarsäureester**
Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][3]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][3]**	**HR[1] [95 %-KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5	44/60 (73,3)	3,84 [3,75; 5,55]	24/56 (42,9)	5,68 [5,29; NB]	1,81 [1,10; 2,99] 0,020
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5	46/60 (76,7)	3,83 [3,71; 3,91]	34/56 (60,7)	3,88 [3,71; 5,55]	1,03 [0,65; 1,62] 0,915

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariable als Kovariablen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

ITT: Intention-to-Treat; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; SF-36: Short Form-36 Health Survey

Bereits nach 3,84 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 5,68 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (HR [95 %-KI]: 1,81 [1,10; 2,99]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,020).

Nach 3,83 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 3,88 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,65; 1,62]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,915).

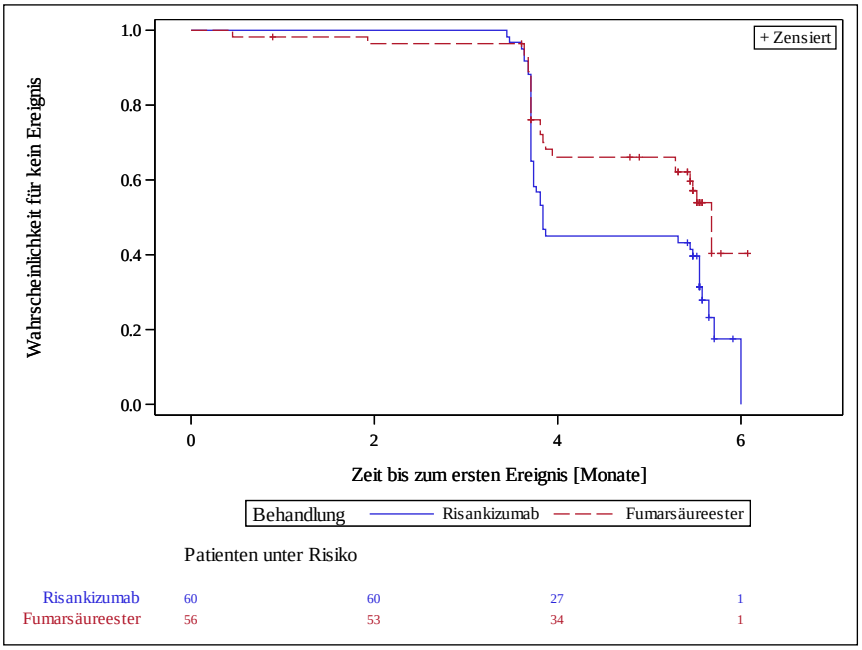


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

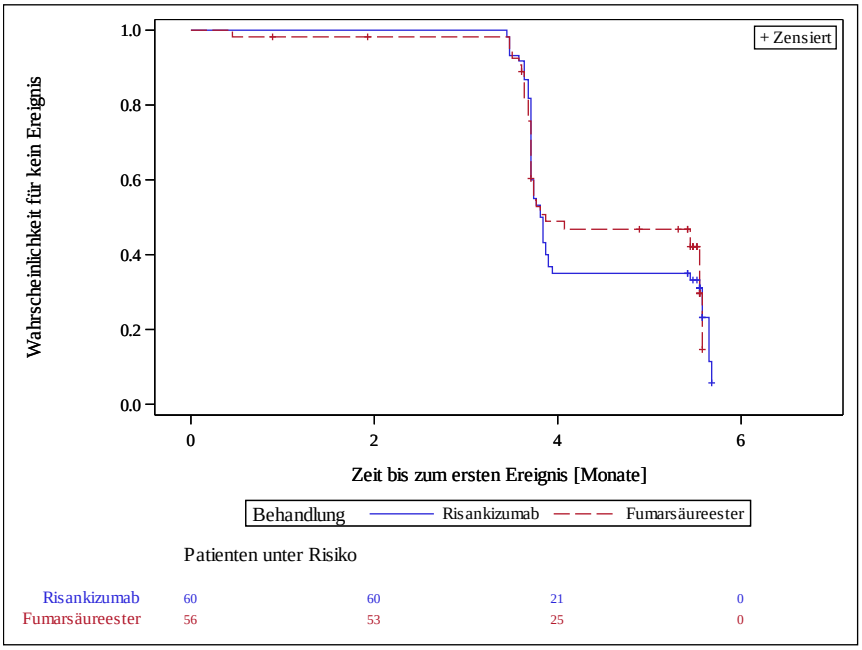


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
M16-178	**Unerwünschte Ereignisse** Folgende Ereignisse werden dargestellt: Anzahl der Pateinten mit mindestens einem • UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von MedDRA-PT und anhand SMQ sowie CMQ spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse waren präspezifiziert und wurden betrachtet: o kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)[1] o schwerwiegende Infektionen, Tuberkulose, fungale und opportunistische Infektionen (inklusive Herpes Zoster)[2] o Überempfindlichkeitsreaktionen[3] o hepatische Ereignisse[4] o Malignome[5] UE nach MedDRA-PT: • UE (sortiert nach SOC) • SUE (sortiert nach SOC) • UE, die zum Therapieabbruch führten (sortiert nach SOC) Die Analyse der UE basierte auf der Safety-Population (SAF). Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 21.0.

Studie	Operationalisierung
	In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die während der Behandlung mit der Studienmedikation bis hin zu 105 Tage im Risankizumab-Arm und bis zu 7 Tage im Fumarsäureester-Arm nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Da unerwünschte Ereignisse darüber hinaus bis zu 49 Tage im Fumarsäureester-Arm nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben wurden und dies als Sensitivitätsanalyse präspezifiziert war, wird zusätzlich die Analyse, in der alle unerwünschten Ereignisse während dieses Zeitraums auftraten, als Sensitivitätsanalyse durchgeführt und die Unterschiede zur Hauptanalyse dargestellt. Für die UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie die UE von speziellem Interesse werden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Die statistische Analyse zur Ermittlung des RR, OR, RD und des p-Wertes erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells. Die Analyse bezüglich Zeit bis zum ersten UE, SUE, UE mit Therapieabbruch sowie zum ersten UE von speziellem Interesse wird anhand einer Cox-Proportional Hazard Regression analysiert (HR). Patienten, die kein Ereignis erreicht haben, werden zensiert: Patienten im Risankizumab-Arm, die nicht in die Erweiterungsstudie eingeschlossen werden, werden dabei zum Zeitpunkt 105 Tage nach ihrer letzten Dosis und Patienten im Fumarsäureester-Arm, die nicht in die Erweiterungsstudie eingeschlossen werden, werden zum Zeitpunkt 7 bzw. 49 Tage nach der letzten Dosis zensiert. Patienten, die in die Erweiterungsstudie eingeschlossen werden, werden mit dem Datum ihres Studienendes zensiert. Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt. Für die Darstellung nach SOC und PT der UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, wurde zusätzlich zu der Time-to-Event-Analyse ein exakter Test von Fisher berechnet, p-Werte werden nur dargestellt, falls diese < 0,10 waren.
Folgende Terms/Ereignisse fallen jeweils unter die UE von speziellem Interesse, darunter: 1: MACE: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Extended MACE: Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina, koronarer Revaskularisierung 2: schwerwiegende Infektionen: (schwerwiegende PT aus dem CMQ-Code: 80000018) Tuberkulose: Tuberkulose inklusive Untersuchungen (PT aus dem CMQ-Code: 80000033) opportunistische Infektionen: (PT aus dem CMQ-Code: 80000073) fungale Infektionen: (PT aus dem CMQ-Code: 80000063) Herpes Zoster: (PT aus dem CMQ-Code: 80000175) 3: Überempfindlichkeitsreaktionen: (PT aus dem SMQ-Code 200000214), Anaphylaktische Reaktion: (PT aus dem SMQ-Code 20000021) 4: hepatische Ereignisse (PT aus den SMQ-Codes 20000013, 20000010, 20000009, 20000008, 20000015) 5: Malignome (PT aus den SMQ-Codes 20000090, 20000194, 20000204 [außer Terms, die durch das CMQ 80000119 identifiziert wurden]); PT aus der Suche mit dem Begriff „Bösartige Tumore“ ohne NMSC) CMQ: individuelle MedDRA-Abfrage; HR: Hazard-Ratio; MACE: Major Adverse Cardiac Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NMSC: Non-melanoma skin cancer; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SMQ: standardisierte MedDRA Abfrage, SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M16-178	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch / niedrig[1]

1: für die Auswertung der SUE
ITT: Intention-to-Treat; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Auswertung erfolgte für die „Safety Population“, also alle Patienten, für die die Verabreichung von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Behandlung („as treated“). Gemäß Studienprotokoll und SAP wurden die UE während der Behandlungsdauer und im Risankizumab-Arm bis 105 Tage danach bzw. im Fumarsäureester-Arm bis 7 bzw. 49 Tage danach deskriptiv berichtet. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen werden auch Time-to-Event-Analysen berichtet.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nicht identifiziert werden. Die Patienten und die Prüfärzte waren nicht verblindet.

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme der schwerwiegenden Ereignisse als hoch eingestuft. Die SUE sind aufgrund der objektiven Kriterien verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten bestimmbar, daher wurde das Verzerrungspotenzial für die SUE trotz des offenen Studiendesigns als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Endpunkt	**Risankizumab**	**Fumarsäure-ester**	**Risankizumab vs. Fumarsäureester**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) **Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** **Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**HR [95%-KI] p-Wert[1]**	**RR [95%-KI]; p-Wert[2]** **OR [95%-KI]; p-Wert[2]** **RD [95%-KI]; p-Wert[2]**
UE	49/60 (81,7) 1,38 [0,95; 1,74]	57/57 (100,0) 0,59 [0,49: 0,76]	0,37 [0,25; 0,55] < 0,001	0,82 [0,72; 0,92]; < 0,001 0,04 [0,00; 0,65]; 0,024 -18,33 [-28,12; -8,54]; < 0,001
SUE	1/60 (1,7) NB [NB; NB]	2/57 (3,5) NB [NB; NB]	0,45 [0,04; 4,99] 0,506	0,48 [0,04; 5,10]; 0,539 0,47 [0,04; 5,29]; 0,538 -1,84 [-7,61; 3,93]; 0,532
UE, die zum Therapieab-bruch führten	0/60 (0,0) NB [NB; NB]	5/57 (8,8) NB [NB; NB]	NB[4] [NB; NB] 0,018	0,09 [0,00; 1,53]; 0,095 0,08 [0,00; 1,46]; 0,088 -8,77 [-16,12; -1,43]; 0,019

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, der p-Wert basiert auf einem Log-Rank Test
2: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
4: ein HR konnte nicht berechnet werden, da kein Ereignis im Risankizumab-Arm aufgetreten ist

KI: Konfidenzintervall; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar; HR: Hazard-Ratio; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE im Risankizumab-Arm war geringer als im Fumarsäureester-Arm (81,7 % versus 100,0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war sowohl anhand des HR (HR [95%-KI]: 0,37 [0,25; 0,55]; p-Wert des Log-Rank Test: < 0,001) als auch anhand des RR (RR [95%-KI]: 0,82 [0,72; 0,92]; p-Wert: < 0,001) statistisch signifikant (siehe Abbildung 31). Somit war das Risiko, mindestens ein UE zu erleiden, im Risankizumab-Arm statistisch signifikant geringer als im Fumarsäureester-Arm und die Zeit bis zum ersten UE war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant länger als im Fumarsäureester-Arm. Die in der Studie auftretenden UE sind in Tabelle 4-91 dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war ebenfalls im Risankizumab-Arm geringer als im Fumarsäureester-Arm (1,7 % versus 3,5 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 32). Die in der Studie auftretenden SUE sind in Tabelle 4-92 dargestellt.

Es gab im Risankizumab-Arm kein UE, das zum Therapieabbruch geführt hat. Im Gegensatz dazu war dies im Fumarsäureester-Arm bei fünf UE der Fall (0 % versus 8,8 %). Der Unterschied der Time-to-Event-Analyse zwischen den Behandlungsgruppen ist anhand des Log-Rank Tests (p-Wert: 0,018) statistisch signifikant (siehe Abbildung 33). Die UE, die zum Therapieabbruch führten, sind in Tabelle 4-94 dargestellt.

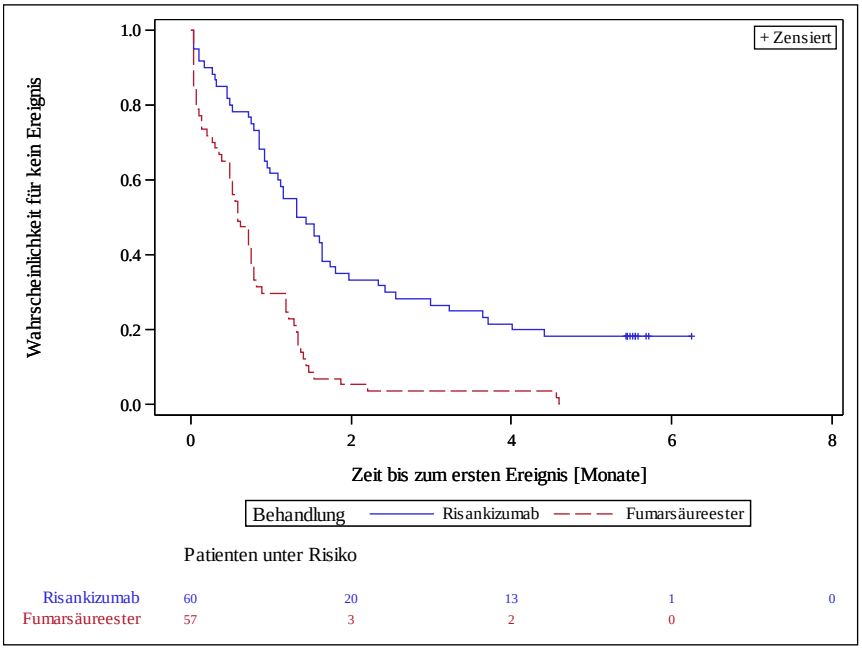


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines UE aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

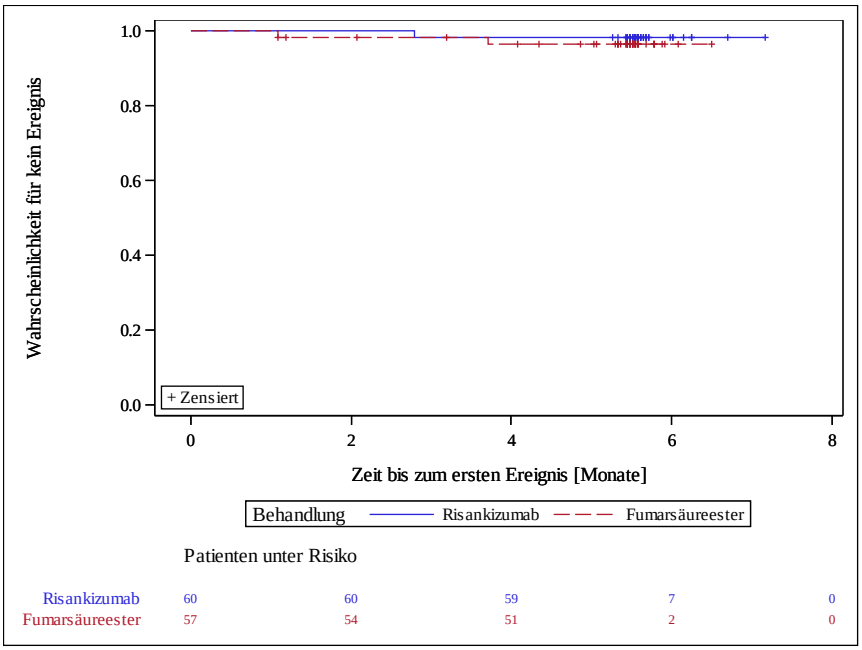


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines SUE aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

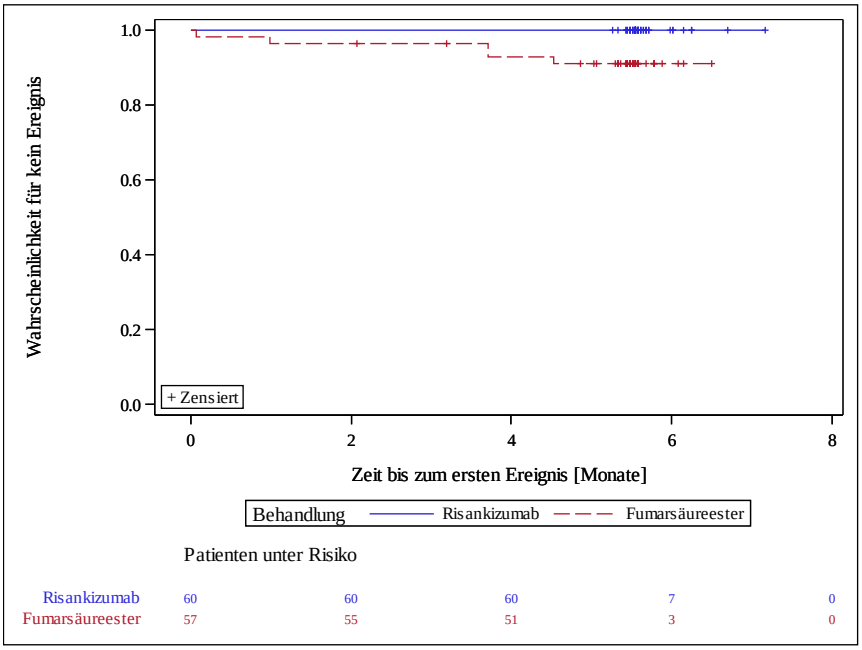


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines UE, das zum Therapieabbruch führte aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Tabelle 4-89: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) – Sensitivitätsanalyse (Unterschiede zur Hauptanalyse)

Endpunkt	**Risankizumab**	**Fumarsäure-ester**	**Risankizumab vs. Fumarsäureester**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) **Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** **Median (Monate) [95 %-KI][3]**	**HR [95%-KI] p-Wert[1]**	**RR [95%-KI]; p-Wert[2]** **OR [95%-KI]; p-Wert[2]** **RD [95%-KI]; p-Wert[2]**
SUE	1/60 (1,7) NB [NB; NB]	3/57 (5,3) NB [NB; NB]	0,30 [0,03; 2,89] 0,270	0,32 [0,03; 2,96]; 0,313 0,31 [0,03; 3,02]; 0,310 -3,60 [-10,24; 3,04]; 0,288

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, der p-Wert basiert auf einem Log-Rank Test
2: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

KI: Konfidenzintervall; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar; HR: Hazard-Ratio; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

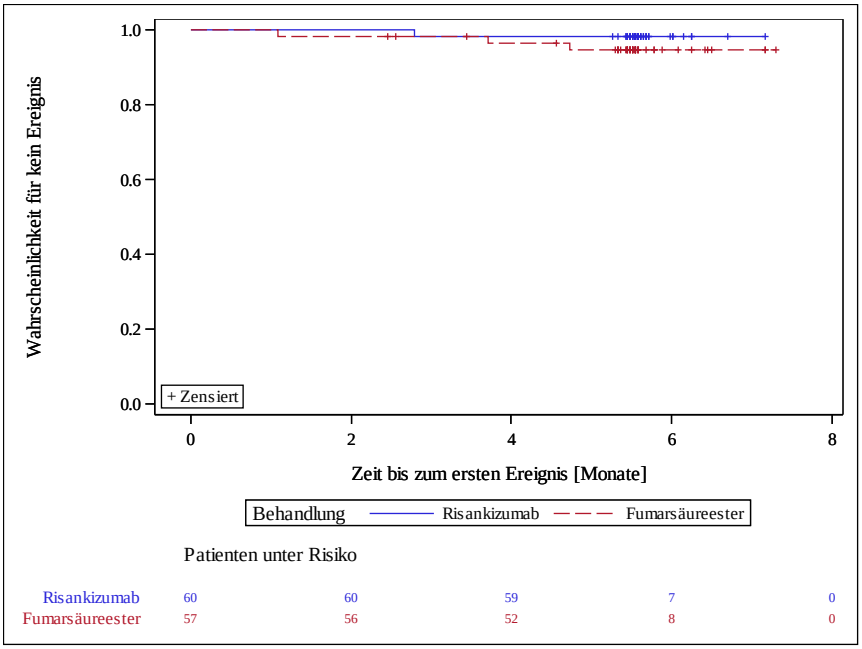


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines SUE aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester – Sensitivitätsanalyse

Bezüglich der Sensitivitätsanalysen mit UE, die bis 49 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Fumarsäureester) aufgetreten sind, ist im Vergleich zur Hauptanalyse mit

UE, die bis 7 Tage nach der letzten Gabe von Fumarsäureester aufgetreten sind, lediglich zusätzlich ein SUE (Fraktur des Schlüsselbeins) im Fumarsäureester-Arm aufgetreten (Tabelle 4-89). Bezüglich aller anderen UE gab es keine Änderungen im Vergleich zur Hauptanalyse.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Endpunkt	Risankizumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI][3]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI][3]	HR [95%-KI] p-Wert[1]	RR [95%-KI]; p-Wert[2] OR [95%-KI]; p-Wert[2] RD [95%-KI]; p-Wert[2]
kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)	0/60 (0,0) NB [NB; NB]	0/57 (0,0) NB [NB; NB]	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB]; NB NB [NB; NB]; NB NB [NB; NB]; NB
schwerwiegende Infektionen (Tuberkulose, fungale und opportunistische Infektionen (inklusive Herpes Zoster)[4]	4/60 (6,7) NB [NB; NB]	2/57 (3,5) NB [NB; NB]	1,83 [0,34; 10,01] 0,477	1,90 [0,36; 9,97]; 0,448 1,96 [0,35; 11,17]; 0,446 3,16 [-4,76; 11,07]; 0,434
Überempfindlich-keitsreaktionen[5]	1/60 (1,7) NB [NB; NB]	6/57 (10,5) NB [NB; NB]	0,15 [0,02; 1,25] 0,042	0,16 [0,02; 1,27]; 0,083 0,14 [0,02; 1,24]; 0,077 -8,86 [-17,46; -0,26]; 0,043
hepatische Ereignisse[6]	2/60 (3,3) NB [NB; NB]	2/57 (3,5) NB [NB; NB]	0,91 [0,13; 6,43] 0,925	0,95 [0,14; 6,52]; 0,958 0,95 [0,13; 6,97]; 0,958 -0,18 [-6,77; 6,42]; 0,958
Malignome (alle möglichen Malignome, bösartige Tumore, Nicht-Melanom Hautkrebs (NMSC), bösartige Tumore mit Ausnahme von NMSC)	0/60 (0,0) NB [NB; NB]	0/57 (0,0) NB [NB; NB]	NB [NB; NB] NB	NB [NB; NB] NB

Endpunkt	Risankizumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI][3]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 %-KI][3]	HR [95%-KI] p-Wert[1]	RR [95%-KI]; p-Wert[2] OR [95%-KI]; p-Wert[2] RD [95%-KI]; p-Wert[2]

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, der p-Wert basiert auf einem Log-Rank Test
2: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

Jeweils folgende UE (PT) sind innerhalb der UE vom speziellem Interesse aufgetreten (Risankizumab vs. Fumarsäureester):

4: Candida-Infektion (2 [3,3 %] vs. 0); Tinea pedis (1 [1,7 %] vs. 1 [1,8 %]); Grippe (1 [1,7 %] vs. 0); Tinea versicolor (0 vs. 1 [1,8 %])
5: Urtikaria (0 vs. 4 [7,0 %]); allergischer Husten (1 [1,7 %] vs. 0); Medikamentenausschlag (0 vs. 1 [1,8 %]); Ekzem (0 vs. 1 [1,8 %])
6: Alaninaminotransferase erhöht (1 [1,7 %] vs. 1 [1,8 %]); Leberenzym erhöht (1 [1,7 %] vs. 1 [1,8 %]); Gamma-Glutamyltransferase erhöht (1 [1,7 %] vs. 0)

HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar, NMSC: Non-melanoma skin cancer; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; UE: unerwünschtes Ereignis

Für keines der betrachteten UE von speziellem Interesse mit Ausnahme der Überempfindlichkeitsreaktionen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich des UE von speziellem Interesse Überempfindlichkeitsreaktionen zeigte der Log-Rank Test (p-Wert: 0,042) der Time-to-Event-Analyse einen statistischen Vorteil zugunsten von Risankizumab (siehe Abbildung 35). Alle Kaplan-Meier-Kurven zu UE von speziellem Interesse werden in Anhang G dargestellt.

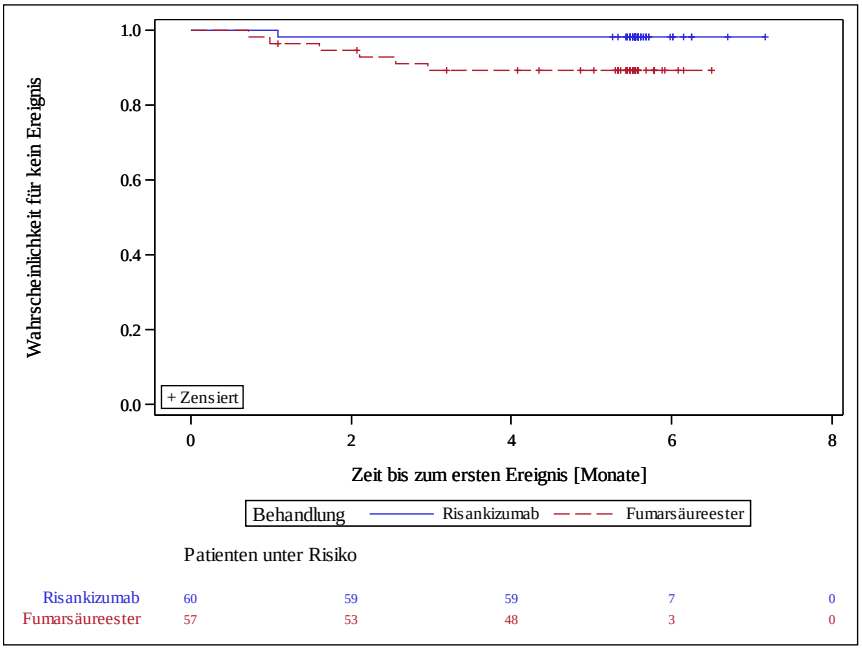


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des UE von speziellem Interesse Überempfindlichkeitsreaktionen aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Tabelle 4-91: Ergebnisse für UE sortiert nach SOC in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

UE (SOC und PT)	**Risankizumab**	**Fumarsäure-ester**	**Risankizumab vs. Fumarsäureester**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[2]**	**HR [95%-KI] p-Wert[1]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43/60 (71,7)	35/57 (61,4)		1,34 [0,86; 2,10]
Nasopharyngitis	35/60 (58,3)	26/57 (45,6)		1,45 [0,87; 2,42]
Grippe	5/60 (8,3)	3/57 (5,3)		1,49 [0,36; 6,23]
Bronchitis	3/60 (5,0)	3/57 (5,3)		0,77 [0,15; 3,89]
Rhinitis	3/60 (5,0)	3/57 (5,3)		0,93 [0,19; 4,61]
Sinusitis	2/60 (3,3)	2/57 (3,5)		0,88 [0,12; 6,26]
Harnwegsinfektion	2/60 (3,3)	1/57 (1,8)		1,82 [0,17; 20,08]
Candida-Infektion	2/60 (3,3)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Konjunktivitis	0/60 (0,0)	2/57 (3,5)		NB [NB; NB]
Tinea pedis	1/60 (1,7)	1/57 (1,8)		0,91 [0,06; 14,52]
Atemwegsinfektion	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Bindehautentzündung bakteriell	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]

UE (SOC und PT)	Risankizumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[2]	HR [95%-KI] p-Wert[1]
Gastroenteritis	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Gastrointestinalinfektion	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Hordeolum	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Impetigo	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Infektion der oberen Atemwege	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Ohreninfektion	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
oraler Herpes	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Otitis media	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Pulpitis dentalis	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
subkutaner Abszess	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Tinea versicolor	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Tonsillitis	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Zahnabszess	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10/60 (16,7)	47/57 (82,5)	< 0,001	0,09 [0,05; 0,18]; < 0,001
Diarrhoe	4/60 (6,7)	32/57 (56,1)	< 0,001	0,08 [0,03; 0,22]; < 0,001
Schmerzen Oberbauch	1/60 (1,7)	26/57 (45,6)	< 0,001	0,03 [0,00; 0,21]; < 0,001
Abdominalschmerz	0/60 (0,0)	11/57 (19,3)	< 0,001	NB [NB; NB]; < 0,001
Übelkeit	0/60 (0,0)	9/57 (15,8)	0,001	NB [NB; NB]; 0,001
Dyspepsie	2/60 (3,3)	2/57 (3,5)		0,89 [0,13; 6,32]
Zahnschmerzen	3/60 (5,0)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
gastrointestinale Erkrankung	0/60 (0,0)	2/57 (3,5)		NB [NB; NB]
gastroösophageale Refluxerkrankung	0/60 (0,0)	2/57 (3,5)		NB [NB; NB]
Bauch aufgetrieben	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Dickdarmpolyp	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Erbrechen	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Erkrankung des Magens	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Flatulenz	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Gastritis	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
häufige Darmentleerungen	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Schmerzen Unterbauch	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Stuhl weich	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]

UE (SOC und PT)	Risankizumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[2]	HR [95%-KI] p-Wert[1]
Gefäßerkrankungen	6/60 (10,0)	27/57 (47,4)	< 0,001	0,15 [0,06; 0,38]; < 0,001
Hitzegefühl	0/60 (0,0)	23/57 (40,4)	< 0,001	NB [NB; NB]; < 0,001
Hypertonie	4/60 (6,7)	2/57 (3,5)		1,91 [0,35; 10,45]
Hitzewallung	0/60 (0,0)	2/57 (3,5)		NB [NB; NB]
Hämatom	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
periphere arterielle Verschlusskrankheit	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Erkrankungen des Nervensystems	5/60 (8,3)	16/57 (28,1)	0,007	0,25 [0,09; 0,67]; 0,003
Kopfschmerz	5/60 (8,3)	7/57 (12,3)		0,62 [0,20; 1,95]
Schwindelgefühl	0/60 (0,0)	4/57 (7,0)	0,053	NB [NB; NB]
Migräne	0/60 (0,0)	3/57 (5,3)		NB [NB; NB]
Parästhesie	0/60 (0,0)	2/57 (3,5)		NB [NB; NB]
Brennen	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Geschmacksstörung	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5/60 (8,3)	14/57 (24,6)	0,023	0,30 [0,11; 0,83]; 0,014
Pruritus	2/60 (3,3)	5/57 (8,8)		0,36 [0,07; 1,86]
Urtikaria	0/60 (0,0)	4/57 (7,0)	0,053	NB [NB; NB]; 0,034
brennendes Gefühl auf der Haut	0/60 (0,0)	3/57 (5,3)		NB [NB; NB]
Blase	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Ekzem	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Erythem	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Hyperhidrosis	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Intertrigo	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Medikamentenausschlag	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Prurigo	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6/60 (10,0)	10/57 (17,5)		0,49 [0,18; 1,36]
Rückenschmerzen	2/60 (3,3)	3/57 (5,3)		0,58 [0,10; 3,47]
Schmerz in einer Extremität	2/60 (3,3)	3/57 (5,3)		0,56 [0,09; 3,35]
Arthralgie	0/60 (0,0)	3/57 (5,3)		NB [NB; NB]

UE (SOC und PT)	Risankizumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[2]	HR [95%-KI] p-Wert[1]
Flankenschmerz	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Muskelspasmen	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Muskelverspannung	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Osteoarthrose	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Synovialzyste	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Untersuchungen	4/60 (6,7)	8/57 (14,0)		0,40 [0,12; 1,34]
Alaninaminotransferase erhöht	1/60 (1,7)	1/57 (1,8)		0,87 [0,06; 13,98]
Leberenzym erhöht	1/60 (1,7)	1/57 (1,8)		0,94 [0,06; 15,05]
Leukozytenzahl erniedrigt	0/60 (0,0)	2/57 (3,5)		NB [NB; NB]
Lymphozytenzahl erniedrigt	0/60 (0,0)	2/57 (3,5)		NB [NB; NB]
Eosinophilenzahl erhöht	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Restharn erhöht	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Urinanalyse anomal	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6/60 (10,0)	6/57 (10,5)		0,81 [0,26; 2,53]
Schmerzen im Oropharynx	5/60 (8,3)	2/57 (3,5)		2,03 [0,39; 10,55]
Rhinorrhö	0/60 (0,0)	2/57 (3,5)		NB [NB; NB]
allergischer Husten	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Epistaxis	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Husten	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0/60 (0,0)	9/57 (15,8)	0,001	NB [NB; NB]; 0,001
Lymphopenie	0/60 (0,0)	8/57 (14,0)	0,002	NB [NB; NB]; 0,002
Eosinophilie	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Leukopenie	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]

UE (SOC und PT)	Risankizumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[2]	HR [95%-KI] p-Wert[1]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2/60 (3,3)	6/57 (10,5)		0,29 [0,06; 1,43]
Ermüdung	0/60 (0,0)	2/57 (3,5)		NB [NB; NB]
Ödem peripher	1/60 (1,7)	1/57 (1,8)		0,88 [0,06; 14,05]
Fieber	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Unwohlsein	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Wärmegefühl	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Zyste	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3/60 (5,0)	2/57 (3,5)		1,35 [0,23; 8,06]
Dysurie	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Glykosurie	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Nierenzyste	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Nykturie	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Proteinurie	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3/60 (5,0)	1/57 (1,8)		2,63 [0,27; 25,27]
Hautabschürfung	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Kontusion	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Kratzer	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Sehnenriss	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Wunde	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0/60 (0,0)	4/57 (7,0)	0,053	NB [NB; NB]; 0,034
Appetit vermindert	0/60 (0,0)	2/57 (3,5)		NB [NB; NB]
Adipositas	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Dyslipidaemie	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Folatmangel	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Vitamin D-Mangel	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4/60 (6,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Papillom der Haut	2/60 (3,3)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]

UE (SOC und PT)	Risankizumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[2]	HR [95%-KI] p-Wert[1]
Hämangiom	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
melanozytischer Nävus	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Herzerkrankungen	1/60 (1,7)	1/57 (1,8)		0,76 [0,05; 12,40]
Palpitationen	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Tachykardie	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Tinnitus	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Laceration	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Leber- und Gallenerkrankungen	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Leberzyste	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Erkrankungen des Immunsystems	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
jahreszeitbedingte Allergie	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Psychiatrische Erkrankungen	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Nervosität	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
saisonale affektive Störung	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, der p-Wert basiert auf Log-Rank Test (wird nur dargestellt bei < 0,10)
2: exakter Test von Fisher (wird nur dargestellt bei < 0,10)

NB: nicht berechenbar, da kein Ereignis in einem der Behandlungsarme

HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Bezüglich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 0,09 [0,05; 0,18]; p-Wert des Log-Rank Tests: < 0,001) und den dazugehörigen PT Diarrhoe (HR [95%-KI]: 0,08 [0,03; 0,22]; p-Wert des Log-Rank Tests: < 0,001), Schmerzen Oberbauch (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,21]; p-Wert des Log-Rank Tests: < 0,001), Abdominalschmerz (p-Wert des Log-Rank Tests: < 0,001) und Übelkeit (p-Wert des Log-Rank Tests: 0,001) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab. Diese UE traten im Fumarsäureester-Arm sowohl statistisch signifikant häufiger als auch früher auf als im Risankizumab-Arm.

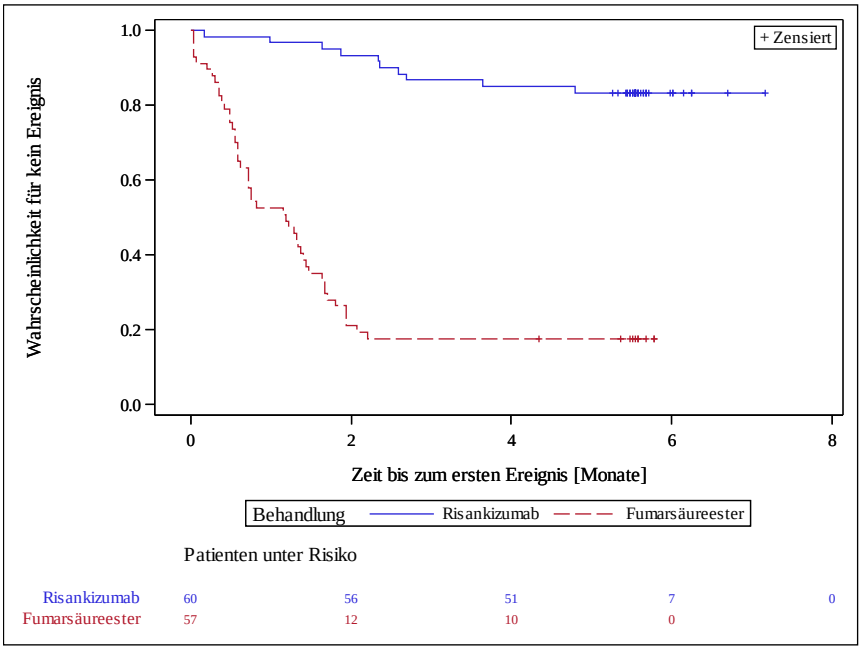


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

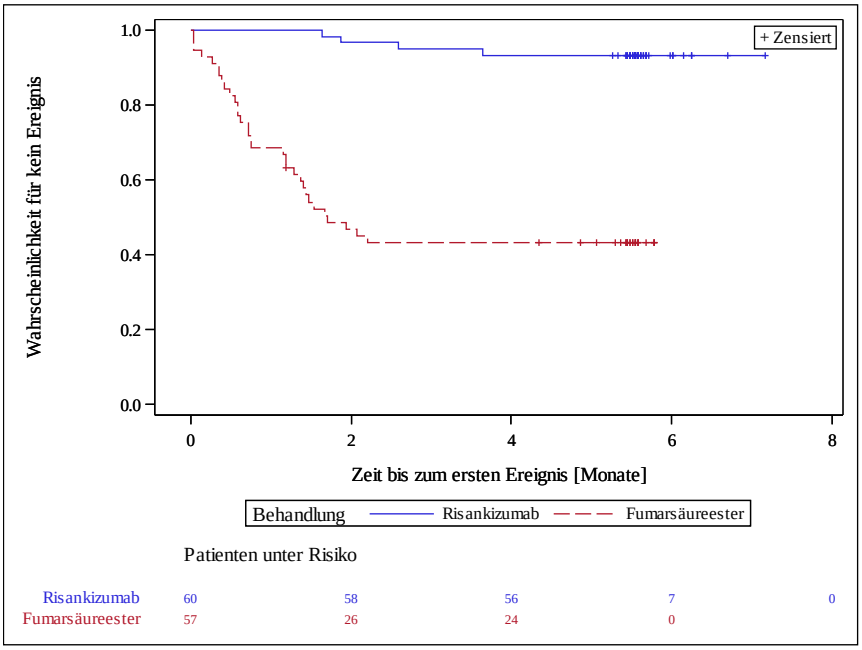


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Diarrhoe aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

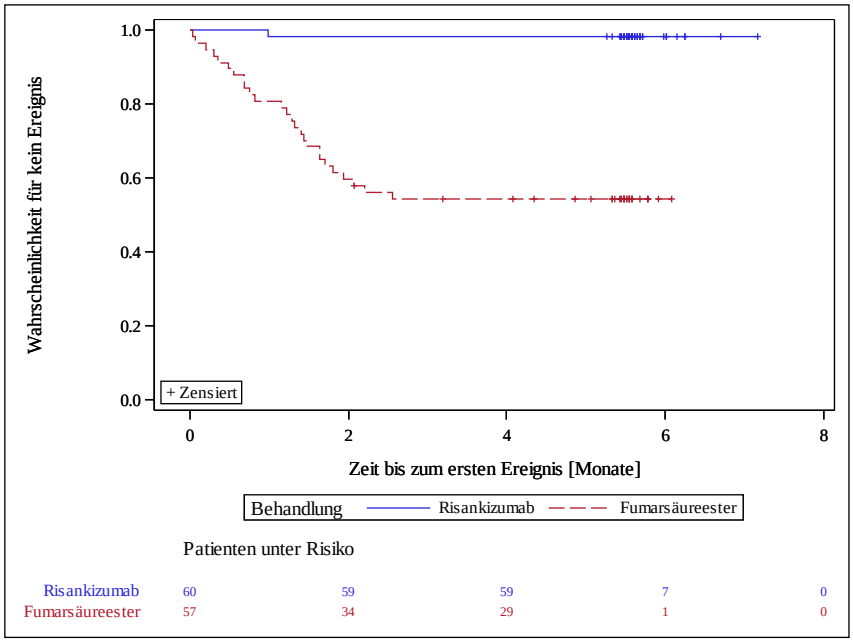


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Schmerzen Oberbauch aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

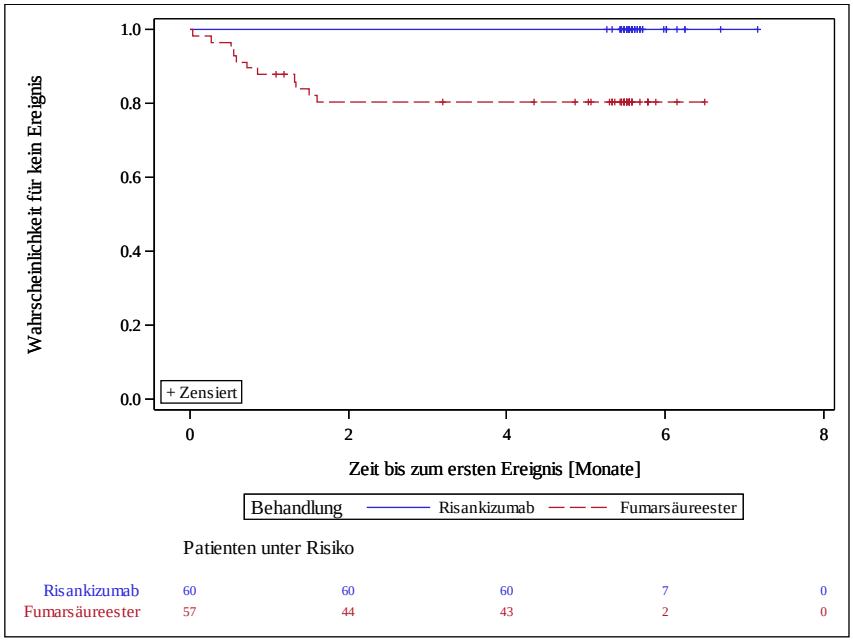


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Abdominalschmerz aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

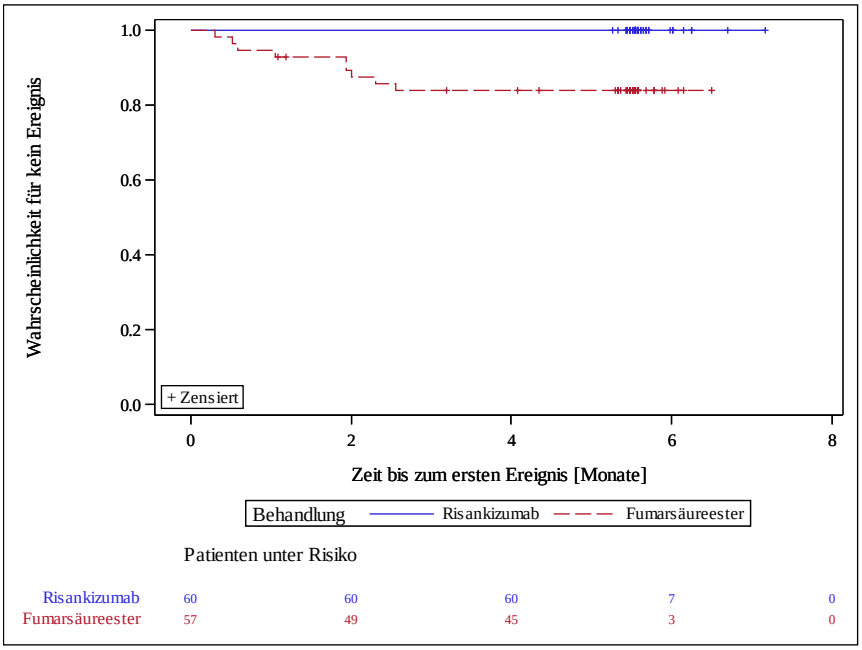


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Übelkeit aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Auch bezüglich der SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,15 [0,06; 0,38]; p-Wert des Log-Rank Tests: < 0,001) und des dazugehörigen PT Hitzegefühl (p-Wert des Log-Rank Tests: < 0,001) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab. Diese UE traten im Fumarsäureester-Arm sowohl statistisch signifikant häufiger als auch früher auf als im Risankizumab-Arm.

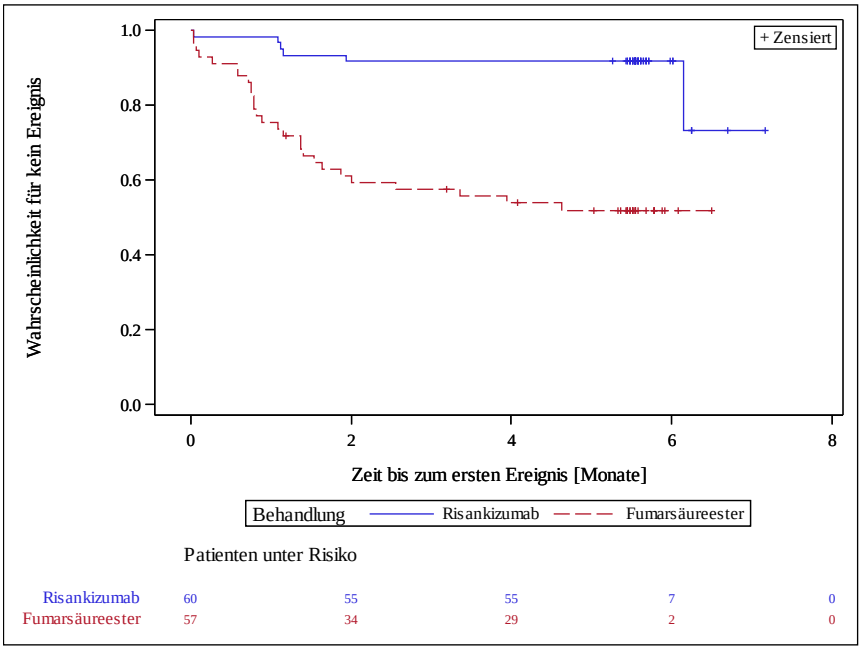


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

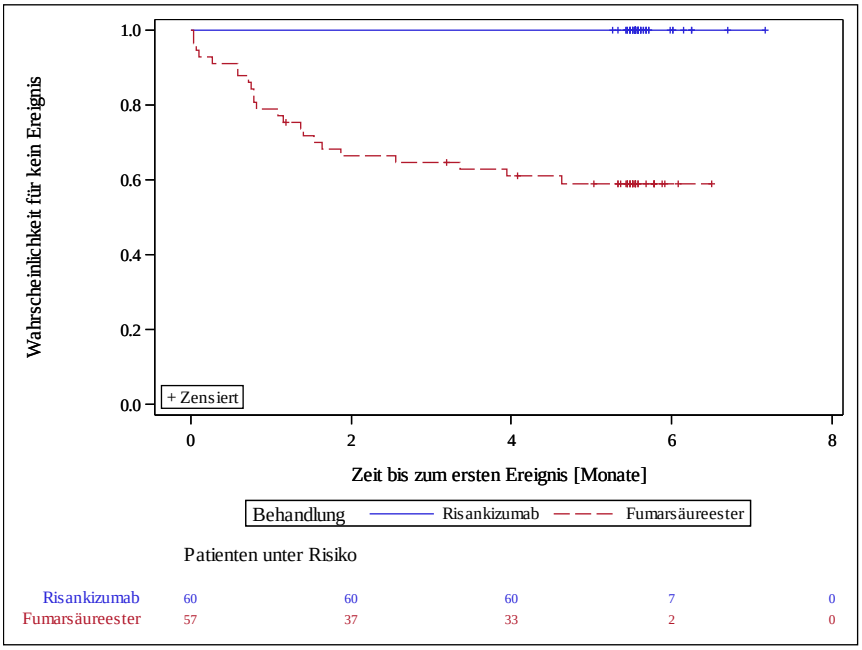


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Hitzegefühl aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Bezüglich der SOC Erkrankungen des Nervensystems (HR [95%-KI]: 0,25 [0,09; 0,67] p-Wert des Log-Rank Tests: 0,003) und des dazugehörigen PT Schwindelgefühl (p-Wert des Log-Rank

Test: 0,037) zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab. Erkrankungen des Nervensystems traten im Fumarsäureester-Arm sowohl statistisch signifikant häufiger als auch früher auf als im Risankizumab-Arm, während Schwindelgefühl statistisch signifikant früher auftrat.

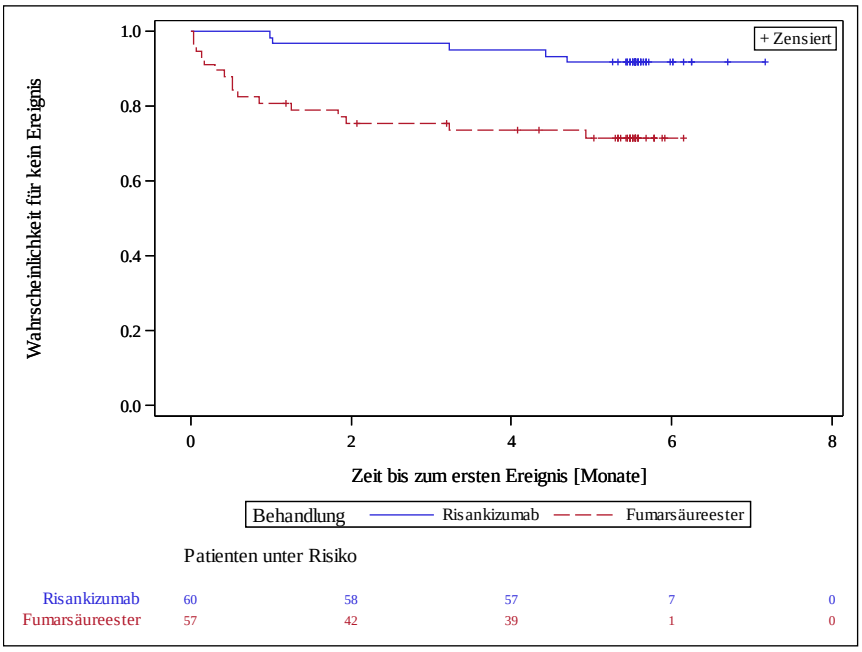


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

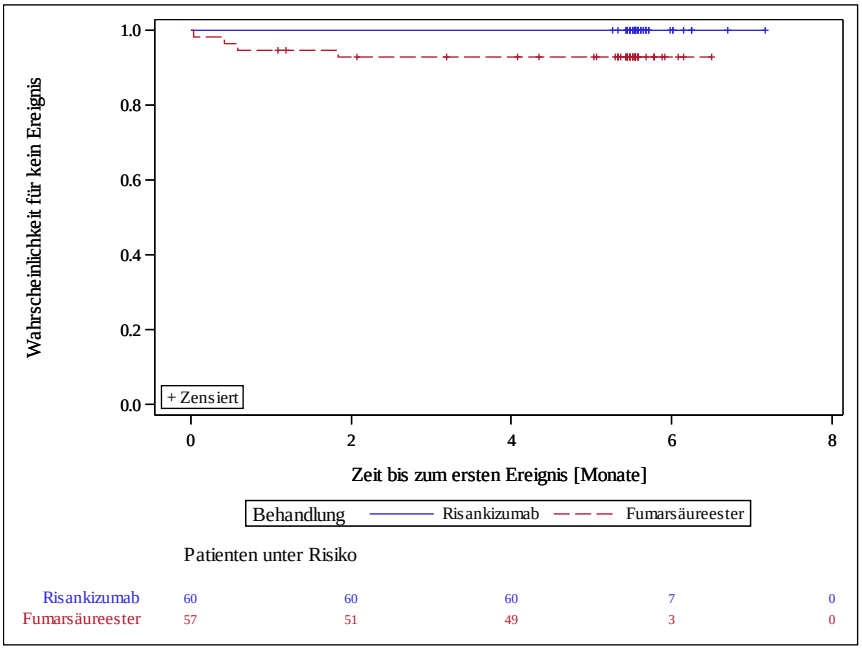


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Schwindelgefühl aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Ebenso bezüglich der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR [95%-KI]: 0,30 [0,11; 0,83]; p-Wert des Log-Rank Tests: 0,014) und des PT Urtikaria (p-Wert des Log-Rank Tests: 0,034) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab. Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten im Fumarsäureester-Arm sowohl statistisch signifikant häufiger als auch früher auf als im Risankizumab-Arm, während Urtikaria statistisch signifikant früher auftrat.

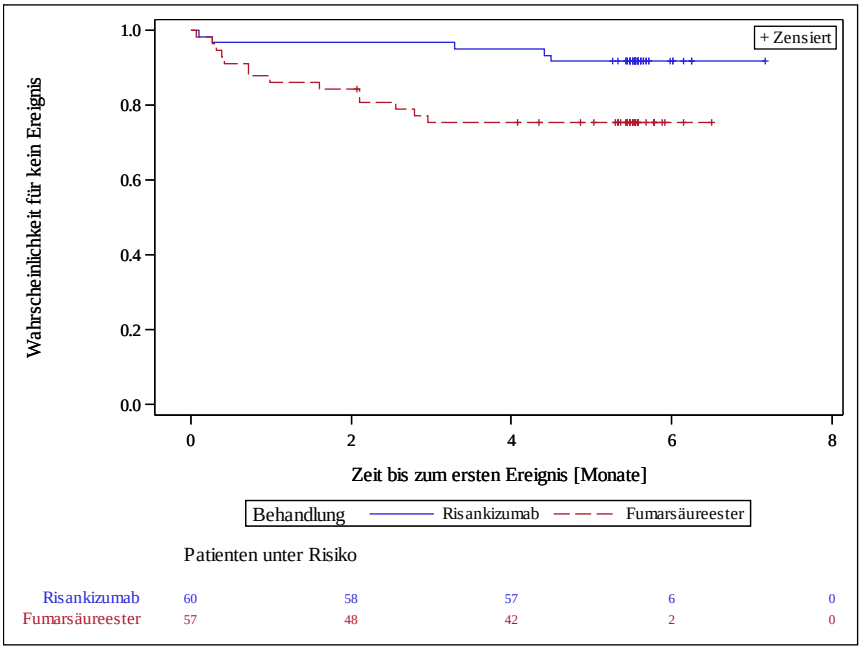


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

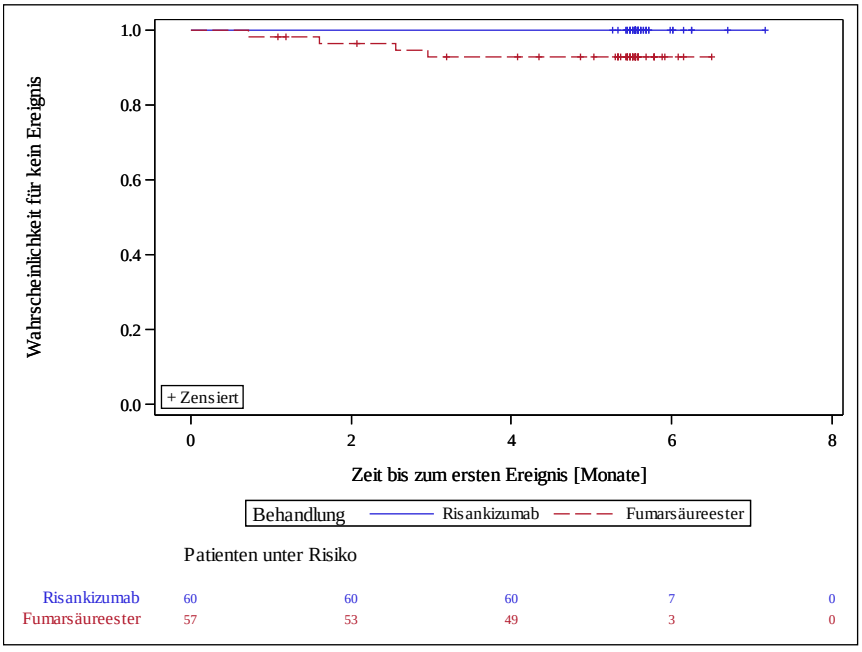


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Urtikaria aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Ebenfalls zeigten sich bezüglich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (p-Wert des Log-Rank Tests: 0,001) und des PT Lymphopenie (p-Wert des Log-Rank Tests: 0,002) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab. Diese UE traten im

Fumarsäureester-Arm sowohl statistisch signifikant häufiger als auch früher auf als im Risankizumab-Arm.

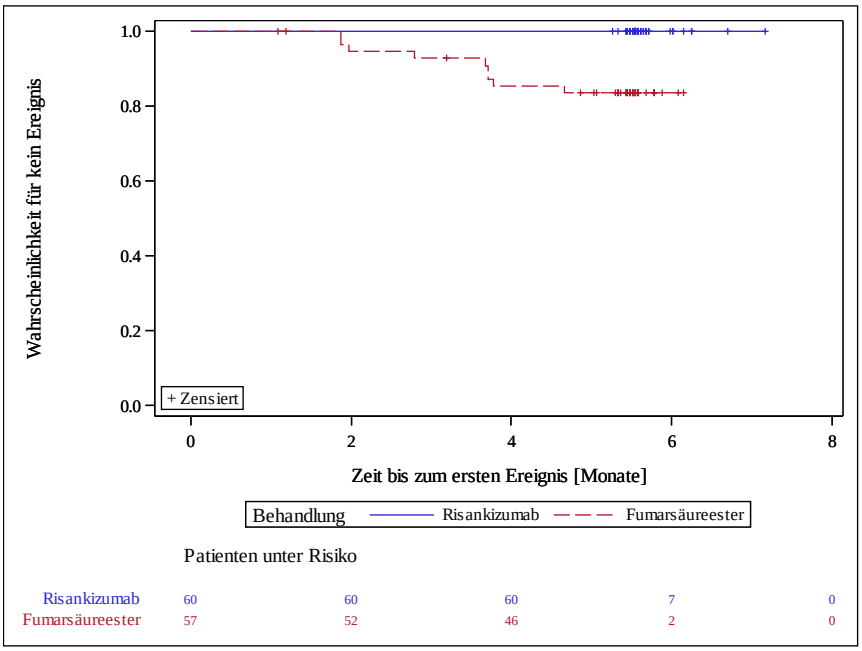


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

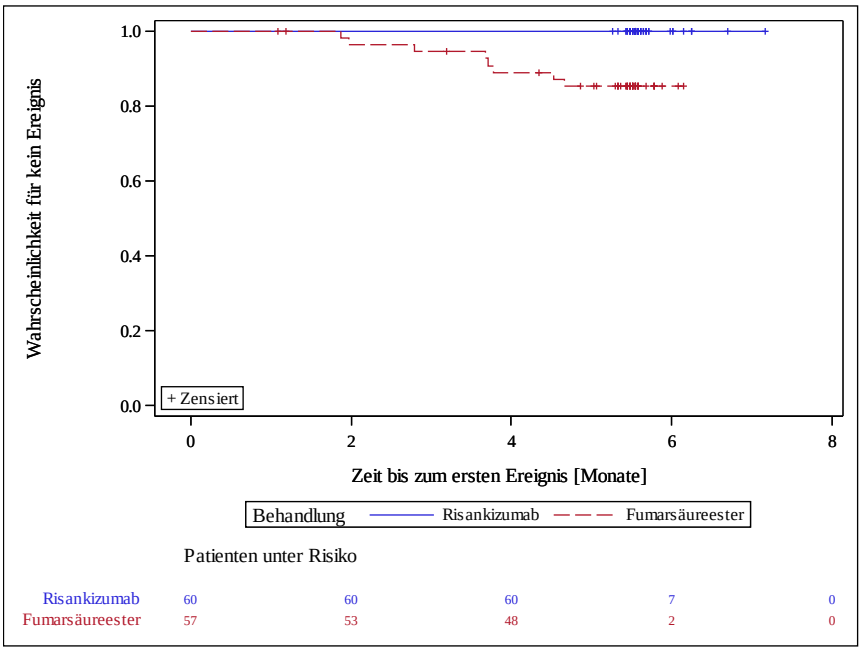


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen des PT Lymphopenie aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Bezüglich der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ergab sich auch ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab (p-Wert des Log-Rank Test: 0,034). Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten im Fumarsäureester-Arm statistisch signifikant schneller auf als im Risankizumab-Arm.

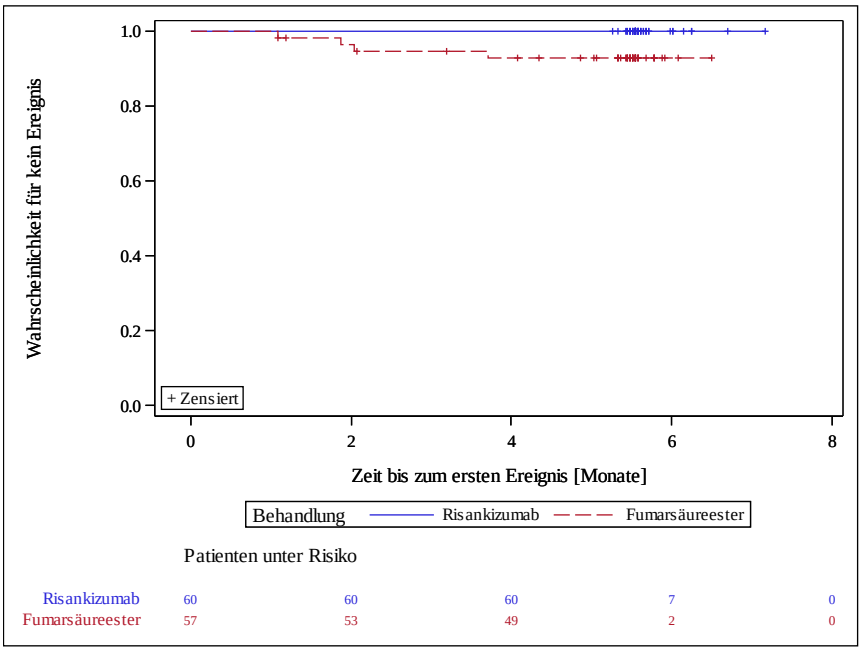


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT M16-178 (SAF-Population); Risankizumab versus Fumarsäureester

Alle Kaplan-Meier-Kurven zu UE nach SOC und PT werden in Anhang G dargestellt.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für SUE sortiert nach SOC in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

SUE (SOC und PT)	**Risankizumab**	**Fumarsäureester**	**Risankizumab vs. Fumarsäureester**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[2]**	**HR [95%-KI] p-Wert[1]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Grippe	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Adipositas	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]

SUE (SOC und PT)	Risankizumab	Fumarsäureester	Risankizumab vs. Fumarsäureester	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[2]	HR [95%-KI] p-Wert[1]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Arthralgie	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1/60 (1,7)	0/57 (0,0)		NB [NB; NB]

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, der p-Wert basiert auf einem Log-Rank Test (wird nur dargestellt bei < 0,10)
2: exakter Test von Fisher (wird nur dargestellt bei < 0,10)

NB: nicht berechenbar, da kein Ereignis in einem der Behandlungsarme

HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Es trat in keiner der Behandlungsgruppen ein SUE gehäuft auf. Es ergab sich auch weder anhand des exakten Tests von Fisher noch anhand des Log-Rank Test ein statistisch signifikanter Unterschied in einem der SUE zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich der Sensitivitätsanalyse mit UE, die bis 49 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Fumarsäureester) aufgetreten sind, ist im Vergleich zur Hauptanalyse mit UE, die bis 7 Tage nach der letzten Gabe von Fumarsäureester aufgetreten sind, lediglich zusätzlich ein SUE im Fumarsäureester-Arm aufgetreten (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für SUE sortiert nach SOC in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) – Sensitivitätsanalyse (Unterschiede zur Hauptanalyse)

SUE (SOC und PT)	Risankizumab	Fumarsäureester	Risankizumab vs. Fumarsäureester	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[2]	HR [95%-KI] p-Wert[1]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Fraktur des Schlüsselbeins	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]

SUE (SOC und PT)	Risankizumab	Fumarsäureester	Risankizumab vs. Fumarsäureester	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[2]	HR [95%-KI] p-Wert[1]
1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, der p-Wert basiert auf einem Log-Rank Test (wird nur dargestellt bei < 0,10) 2: exakter Test von Fisher (wird nur dargestellt bei < 0,10) NB: nicht berechenbar, da kein Ereignis in einem der Behandlungsarme HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				

Alle Kaplan-Meier-Kurven zu SUE nach SOC und PT werden in Anhang G dargestellt.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, sortiert nach SOC in RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

UE, die zum Therapieabbruch führten (SOC und PT)	Risankizumab	Fumarsäureester	Risankizumab vs. Fumarsäureester	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[2]	HR [95%-KI] p-Wert[1]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0/60 (0,0)	3/57 (5,3)		NB [NB; NB]
Lymphopenie	0/60 (0,0)	2/57 (3,5)		NB [NB; NB]
Leukopenie	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Schmerzen Oberbauch	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Medikamenten-ausschlag	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Gefäß-erkrankungen	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
Hitzegefühl	0/60 (0,0)	1/57 (1,8)		NB [NB; NB]
1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, der p-Wert basiert auf Log-Rank Test (wird nur dargestellt bei < 0,10) 2: exakter Test von Fisher (wird nur dargestellt bei < 0,10) NB: nicht berechenbar, da kein Ereignis in einem der Behandlungsarme HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis				

Es ergab sich bezüglich der einzelnen UE, die zum Therapieabbruch führten, anhand des exakten Tests von Fisher als auch anhand des Log-Rank Tests kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Risankizumab-Arm gab es keine UE, die zum Therapieabbruch führten. Alle Kaplan-Meier-Kurven zu UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten, werden in Anhang G dargestellt.

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie mit Risankizumab (Studie M16-178) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten dichotomen und kontinuierlichen Endpunkte für die Studie M16-178 im

Teilanwendungsgebiet A gemäß den in Abschnitt 4.2.5.5 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt. Es werden die gemäß SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmale dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

In den folgenden Abschnitten (Abschnitt 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.13) werden jeweils für jeden Endpunkt zunächst die p-Werte der Interaktionstests für jede Subgruppe dargestellt. Ergibt sich dann ein Beleg (p-Wert des Interaktionstests < 0,05) für eine Effektmodifikation, wird diese Subgruppenbetrachtung detailliert für den entsprechenden Endpunkt präsentiert. Zu beachten gilt, dass aufgrund der Vielzahl der Subgruppenanalysen auch rein zufällig 5 % der Tests einen p-Wert kleiner als 0,05 haben, welche dann zu falsch positiven Aussagen führen können.

Es werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, sonst wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und nicht im vorliegenden Modul dargestellt. Dies ist angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinen aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt (49).

4.3.1.3.2.1 Mortalität – Subgruppen

Es sind in keinem der Behandlungsarme der Studie M16-178 Todesfälle aufgetreten, daher wurde auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse für die Mortalität verzichtet.

4.3.1.3.2.2 PASI – Subgruppen

In Tabelle 4-95, Tabelle 4-97 und Tabelle 4-98 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PASI der Studie M16-178 dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich ein Beleg für eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind in Tabelle 4-96 dargestellt.

Tabelle 4-95: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 24		
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,468
Geschlecht	weiblich; männlich	0,909
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,877
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,093
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	**0,011**

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	0,513
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,519

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; sPGA: static Physician's Global Assessment

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäureester
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI: p-Wert der Interaktion: 0,011									
< Median	25	13,06 (1,48)	0,80 (1,18)	-12,27 (1,07)	34	12,82 (1,42)	6,11 (7,14)	-6,71 (0,92)	-5,56 [-8,39; -2,73] < 0,001
≥ Median	35	23,30 (6,02)	0,74 (1,36)	-22,23 (1,15)	24	22,09 (4,91)	11,64 (10,87)	-10,93 (1,39)	-11,30 [-14,93; -7,68] < 0,001

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung und Subgruppenvariable als Kovariablen

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Für den Endpunkt mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 24 zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,011). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI < Median als auch in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Risankizumab, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median größer war.

Tabelle 4-97: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für PASI (Responder) zu Woche 24 aus der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**		
		Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 24	**Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 24**	**Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 24**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,560	0,919	-[2]
Geschlecht	weiblich; männlich	0,773	0,519	-[2]
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	-[2]	-[2]	-[2]
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	-[2]	0,068	-[2]
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,352	0,327	-[2]
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	-[2]	-[2]	-[2]
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,331	0,261	-[2]

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Log-Link mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
2: Nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einer der Subgruppen)

BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; sPGA: static Physician's Global Assessment

Es ergaben sich bezüglich der Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit vollständiger Erscheinungsfreiheit (PASI 100), PASI 90 und PASI 75 keine Belege auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-98: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der Time-to-Event-Analysen aus der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**		
		Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100	**Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90**	**Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,983	0,773	0,980
Geschlecht	weiblich; männlich	0,473	0,271	0,260
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,990	0,386	0,835

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100	Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90	Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,341	0,132	0,938
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,686	0,449	0,393
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	0,969	0,268	0,525
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,990	0,426	0,759
1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; sPGA: static Physician's Global Assessment				

Für keine der Time-to-Event-Analysen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

4.3.1.3.2.3 BSA – Subgruppen

In Tabelle 4-99 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt BSA der Studie M16-178 dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich ein Beleg für eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind in Tabelle 4-100 dargestellt.

Tabelle 4-99: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24		
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,820
Geschlecht	weiblich; männlich	0,926
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,930
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,100
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	**0,044**
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	0,799

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,736

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
2: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt.
p-Wert < 0,05 fett geschrieben
ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; BSA: Body Surface Area; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; sPGA: static Physician's Global Assessment

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäure-ester
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert Hedges'g [95 %-KI]**
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI: p-Wert der Interaktion: 0,044									
< Median	25	15,16 (5,92)	0,92 (1,19)	-13,67 (1,09)	34	14,09 (3,04)	7,74 (7,03)	-6,77 (0,94)	-6,89 [-9,78; -4,00] < 0,001 Hedges'g: -1,21 [-1,78; -0,65]
≥ Median	35	29,40 (14,46)	2,74 (6,28)	-25,46 (1,60)	24	25,00 (10,19)	14,42 (14,22)	-12,33 (1,93)	-13,14 [-18,20; -8,08] < 0,001 Hedges'g: -1,33 [-1,91; -0,76]

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung und Subgruppenvariable als Kovariable

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BSA: Body Surface Area; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Für den Endpunkt mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,044). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI < Median als auch in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median ergaben sich statistisch

signifikante Ergebnisse zugunsten von Risankizumab, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median größer war. Der Behandlungsunterschied war auch in beiden Subgruppen klinisch relevant.

4.3.1.3.2.4 PSS (Juckreiz) – Subgruppen

In Tabelle 4-101 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PSS (Juckreiz) der Studie M16-178 dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich ein Beleg für eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind in Tabelle 4-102 dargestellt.

Tabelle 4-101: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Juckreiz) der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**		
		Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 24	**Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS von 0) zu Woche 24**	**Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,283	0,721	0,303
Geschlecht	weiblich; männlich	0,895	0,762	0,968
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,138	-[2]	0,848
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,638	0,665	0,168
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	**0,017**	**0,041**	0,129
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	0,383	-[2]	0,434
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,980	0,715	0,701

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Log-Link mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox Proportional-Hazards Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
2: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einer der Subgruppen)

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; sPGA: static Physician's Global Assessment

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäureester
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI: p-Wert der Interaktion: 0,017									
< Median	25	3,08 (1,04)	0,76 (0,88)	-2,35 (0,20)	32	3,16 (0,77)	1,34 (1,10)	-1,79 (0,17)	-0,56 [-1,09; -0,04] 0,148
≥ Median	35	3,46 (0,66)	0,46 (0,56)	-2,96 (0,15)	23	3,35 (0,57)	1,87 (1,25)	-1,54 (0,19)	-1,42 [-1,91; -0,93] < 0,001

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mi Ausgangswert, Behandlung und Subgruppenvariable als Kovariable
2: p-Wert basierend auf van Elteren-Test

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Für den Endpunkt mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 24 zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,017). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI < Median als auch in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median zeigten die Effektschätzer zugunsten von Risankizumab, wobei ausschließlich der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median anhand des van Elteren Test statistisch signifikant war.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Merkmal	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI: p-Wert der Interaktion: 0,041					
< Median	12/25 (48,0)	7/35 (20,0)	2,40 [1,10; 5,23] 0,027	3,69 [1,18; 11,56] 0,025	28,00 [4,35; 51,65] 0,020

	Risankizumab	Fumarsäure-ester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Merkmal	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
≥ Median	20/35 (57,1)	1/25 (4,0)	14,29 [2,05; 99,58] 0,007	32,00 [3,88; 263,79] 0,001	53,14 [35,04; 71,25] < 0,001
1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für die Responderanalyse ergab sich ausschließlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,041). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI < Median als auch in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Risankizumab, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median größer war.

4.3.1.3.2.5 PSS (Schmerz) – Subgruppen

In Tabelle 4-104 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PSS (Schmerz) der Studie M16-178 dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich ein Beleg für eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind in Tabelle 4-105 dargestellt.

Tabelle 4-104: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PSS (Schmerz) der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**		
		Mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 24	**Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS von 0) zu Woche 24**	**Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,816	0,304	0,860
Geschlecht	weiblich; männlich	0,392	0,964	0,551
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,247	0,416	0,438

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 24	Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS von 0) zu Woche 24	Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,468	0,714	0,358
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	**0,011**	**0,048**	0,273
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	0,102	-[2]	0,114
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,152	0,722	0,490

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox Proportional-Hazards Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
2: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einer der Subgruppen)

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; sPGA: static Physician's Global Assessment

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäureester
Merkmal	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI: p-Wert der Interaktion: 0,011									
< Median	25	1,52 (1,16)	0,36 (0,64)	-1,38 (0,16)	32	2,03 (1,26)	0,75 (0,95)	-1,11 (0,14)	-0,27 [-0,69; 0,16] 0,721
≥ Median	35	1,97 (1,12)	0,09 (0,28)	-1,98 (0,13)	23	2,26 (1,14)	1,17 (1,19)	-0,95 (0,16)	-1,03 [-1,44; -0,62] 0,027

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäureester
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung und Subgruppenvariable als festem Effekt und dem Ausgangswert als stetige Kovariable 2: p-Wert basierend auf van Elteren-Test ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen									

Für den Endpunkt mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 24 zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,011). In der Subgruppe der Patienten mit einem PASI < Median ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab ergab.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) zu Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab	Fumar-säureester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Merkmal	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI: p-Wert der Interaktion: 0,048					
< Median	18/25 (72,0)	16/35 (45,7)	1,58 [1,02; 2,44] 0,041	3,05 [1,02; 9,15] 0,046	26,29 [2,16; 50,41] 0,033
≥ Median	32/35 (91,4)	7/25 (28,0)	3,27 [1,73; 6,17] < 0,001	27,43 [6,30; 119,37] < 0,001	63,43 [43,53; 83,32] < 0,001
1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für die Responderanalyse ergab sich ausschließlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,048). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI < Median als auch in der Subgruppe der Patienten

mit einem PASI ≥ Median ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Risankizumab, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median größer war.

4.3.1.3.2.6 PSS (Rötung) – Subgruppen

In Tabelle 4-107 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PSS (Rötung) der Studie M16-178 dargestellt.

Tabelle 4-107: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PSS (Rötung) der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**		
		Mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 24	**Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS von 0) zu Woche 24**	**Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,209	0,794	0,187
Geschlecht	weiblich; männlich	0,370	0,242	0,861
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,939	0,985	0,771
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,270	0,456	0,394
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,219	0,982	0,631
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	0,381	-[2]	0,903
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,965	0,947	0,802

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox Proportional-Hazards Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
2: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einer der Subgruppen)

BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; sPGA: static Physician's Global Assessment

Für keine der Analysen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

4.3.1.3.2.7 PSS (Brennen) – Subgruppen

In Tabelle 4-108 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PSS (Brennen) der Studie M16-178 dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich ein Beleg für eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind in Tabelle 4-109 und Tabelle 4-110 dargestellt.

Tabelle 4-108: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PSS (Brennen) der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**		
		Mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 24	**Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS von 0) zu Woche 24**	**Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,080	0,307	0,408
Geschlecht	weiblich; männlich	0,584	0,744	0,878
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,330	**0,039**	0,077
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,429	0,322	0,519
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	**0,005**	0,184	0,457
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	0,665	-[2]	0,381
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,713	0,776	0,397

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox Proportional-Hazards Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
2: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einer der Subgruppen)

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; sPGA: static Physician's Global Assessment

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäureester
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI: p-Wert der Interaktion: 0,005									
< Median	25	2,40 (1,12)	0,36 (0,76)	-2,10 (0,18)	32	2,56 (1,08)	0,94 (1,08)	-1,57 (0,16)	-0,53 [-1,01; -0,05] 0,206
≥ Median	35	2,94 (0,97)	0,14 (0,36)	-2,73 (0,15)	23	2,74 (0,96)	1,61 (1,41)	-1,23 (0,19)	-1,50 [-2,00; -1,01] < 0,001

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung und Subgruppenvariable als Kovariablen
2: p-Wert basierend auf van Elteren-Test

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Für den Endpunkt mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 24 zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,005). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI < Median als auch in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median zeigten die Effektschätzer zugunsten von Risankizumab, wobei ausschließlich der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median statistisch signifikant war.

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Brennen) von 0 (Responder) zu Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab	Fumar-säureester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Merkmal	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
BMI: p-Wert der Interaktion: 0,039					
< 25 kg/m²	15/17 (88,2)	11/26 (42,3)	2,09 [1,29; 3,37] 0,003	10,23 [1,93; 54,22]; 0,006	45,93 [21,53; 70,32] < 0,001
≥ 25 – < 30 kg/m²	18/24 (75,0)	6/17 (35,3)	2,13 [1,07; 4,21] 0,031	5,50 [1,42; 21,38 0,014	39,71 [11,14; 68,27] 0,006

	Risankizumab	Fumar-säureester	Risankizumab vs. Fumarsäureester		
Merkmal	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
≥ 30 kg/m²	16/19 (84,2)	1/15 (6,7)	12,63 [1,88; 84,75] 0,009	74,67 [6,95; 802,03]; < 0,001	77,54 [56,85; 98,24] < 0,001
1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für die Responderanalyse ergab sich ausschließlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Faktor BMI (p-Wert des Interaktionstests: 0,039). In der Subgruppenanalyse nach dem BMI zu Studienbeginn ergab sich in allen Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Unterschied, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² am größten war.

4.3.1.3.2.8 NAPSI – Subgruppen

In Tabelle 4-111 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt NAPSI der Studie M16-178 dargestellt.

Tabelle 4-111: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt NAPSI der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline)

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**		
		Mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 24	**Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) zu Woche 24**	**Zeit bis zum ersten Erreichen eines NAPSI von 0**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,598	0,173	0,306
Geschlecht	weiblich; männlich	0,386	0,514	0,773
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,264	-[2]	-[2]
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,930	0,162	0,133
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,586	0,365	0,601

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 24	Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) zu Woche 24	Zeit bis zum ersten Erreichen eines NAPSI von 0
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	0,910	0,941	0,696
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,139	0,829	0,592

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox Proportional-Hazards Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
2: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt

BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; sPGA: static Physician's Global Assessment

Für keine der Analysen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

4.3.1.3.2.9 PPASI – Subgruppen

In Tabelle 4-112 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PPASI der Studie M16-178 dargestellt.

Tabelle 4-112: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PPASI der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline)

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 24	Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0) zu Woche 24	Zeit bis zum ersten Erreichen eines PPASI von 0
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,515	-[3]	0,405
Geschlecht	weiblich; männlich	0,467	-[3]	0,120
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	-[2]	-[2]	-[2]
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,602	-[3]	0,626

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 24	Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0) zu Woche 24	Zeit bis zum ersten Erreichen eines PPASI von 0
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,285	-[3]	0,862
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	-[2]	-[2]	-[2]
vorherige Phototherapie	ja; nein	-[2]	-[2]	-[2]

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox Proportional-Hazards Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
2: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt
3 nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einer der Subgruppen)

BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; sPGA: static Physician's Global Assessment

Für keine der Analysen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

4.3.1.3.2.10 PSSI – Subgruppen

In Tabelle 4-113sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PSSI der Studie M16-178 dargestellt.

Tabelle 4-113: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PSSI der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline)

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 24	Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) zu Woche 24	Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,131	0,245	0,918
Geschlecht	weiblich; männlich	0,632	0,253	0,109
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,487	-[2]	0,658

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 24	Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) zu Woche 24	Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,114	0,122	0,353
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,591	0,880	0,575
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	0,263	-[2]	0,164
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,354	0,395	0,495

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox Proportional-Hazards Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
2: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einer der Subgruppen)

BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; sPGA: static Physician's Global Assessment

Für keine der Analysen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

4.3.1.3.2.11 Gesundheitszustand erhoben mittels der EQ-5D VAS – Subgruppen

In Tabelle 4-114 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D VAS der Studie M16-178 dargestellt.

Tabelle 4-114: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 24		
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,743
Geschlecht	weiblich; männlich	0,946
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,832
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,290

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,272
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	0,281
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,760

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQoL-5 Dimensions-Fragebogens; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; sPGA: static Physician's Global Assessment

Für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 24 zeigte sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

4.3.1.3.2.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des DLQI – Subgruppen

In Tabelle 4-115 sind die p-Werte der Interaktionstests für die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels DLQI der Studie M16-178 dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich ein Beleg für eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind in Tabelle 4-116 dargestellt.

Tabelle 4-115: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt DLQI der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 24	Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24	Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1
Alter	< 40Jahre; ≥ 40 Jahre	0,368	0,900	0,573
Geschlecht	weiblich; männlich	0,927	0,957	0,937
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,137	0,892	0,903
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,852	0,273	0,486
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	**0,031**	0,191	0,620

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 24	Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24	Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	**0,044**	-[2]	-[2]
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,930	0,398	0,773

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox Proportional-Hazards Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
2: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einer der Subgruppen)

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; sPGA: static Physician's Global Assessment

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäure-ester
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI: p-Wert der Interaktion: 0,031									
< Median	25	18,32 (4,53)	1,96 (2,98)	-16,98 (1,07)	33	19,79 (5,57)	7,85 (6,74)	-11,47 (0,93)	-5,51 [-8,37; -2,64] < 0,001
≥ Median	35	21,17 (5,53)	1,57 (1,97)	-19,91 (0,99)	23	22,22 (5,82)	11,96 (9,22)	-9,78 (1,23)	-10,13 [-13,30; -6,96] < 0,001

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäure-ester
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Baseline-sPGA: p-Wert der Interaktion: 0,044									
≤ 2	7	16,00 (5,10)	0,71 (1,50)	-16,29 (2,39)	9	21,44 (6,09)	12,89 (8,98)	-7,77 (2,08)	-8,52 [-15,74; -1,30] 0,024
3	46	20,57 (4,97)	2,00 (2,62)	-18,36 (0,74)	40	20,05 (5,79)	7,85 (6,83)	-12,44 (0,79)	-5,92 [-8,08; -3,77] < 0,001
4	7	20,14 (6,52)	1,00 (1,41)	-20,80 (3,07)	7	24,14 (4,22)	14,86 (10,59)	-7,62 (3,07)	-13,18 [-23,08; -3,28] 0,014

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung und Subgruppenvariable als Kovariable

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; sPGA: static Physician's Global Assessment; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen

Für den Endpunkt mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 24 zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,031) und durch den Baseline-sPGA der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,044). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI < Median als auch in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Risankizumab, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI ≥ Median größer war. Auch bezüglich der Subgruppenanalysen durch den Baseline-sPGA ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Risankizumab in allen Subgruppen, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit einem sPGA gleich 4 am größten war.

4.3.1.3.2.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 – Subgruppen

In Tabelle 4-117 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität des SF-36 der Studie M16-178 dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich ein Beleg für eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind in Tabelle 4-118 und Tabelle 4-119 dargestellt.

Tabelle 4-117: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**		
		Mittlere Veränderung des SF-36 (PCS, MCS) von Baseline bis Woche 24	**Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS, MCS) ≥ 5 zu Woche 24**	**Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS, MCS) ≥ 5**
SF-36 (PCS)				
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,582	0,901	0,820
Geschlecht	weiblich; männlich	0,593	0,222	**0,003**
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,571	0,382	0,657
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,575	0,549	0,990
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,111	0,329	0,674
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	**0,003**	-[2]	0,943
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,830	0,972	0,729
SF-36 (MCS)				
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	0,479	0,669	0,967
Geschlecht	weiblich; männlich	0,371	0,616	0,549
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,701	0,593	**0,025**
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,441	0,372	0,585
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,555	0,490	0,746
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	0,716	-[2]	0,431
vorherige Phototherapie	ja; nein	0,111	0,191	0,338

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Mittlere Veränderung des SF-36 (PCS, MCS) von Baseline bis Woche 24	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS, MCS) ≥ 5 zu Woche 24	Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS, MCS) ≥ 5

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox Proportional-Hazards Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
2: nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einer der Subgruppen)

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; MCS: Mental Component Summary; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; sPGA: static Physician's Global Assessment; SF-36: Short Form-36 Health Survey

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 (PCS) von Baseline bis Woche 24 der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäureester
Merkmal	N	Baseline MW (SD)	Woche 24 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[1]	N	Baseline MW (SD)	Woche 24 MW (SD)	Δ LS MW (SE)[1]	Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert
SF-36 (PCS)									
Baseline-sPGA: p-Wert der Interaktion: 0,003									
≤2	7	47,94 (8,71)	58,61 (3,75)	12,55 (2,26)	9	42,78 (8,07)	47,69 (7,72)	3,45 (1,98)	9,10 [2,44; 15,76] 0,011
3	46	45,97 (8,98)	53,60 (7,03)	7,27 (0,97)	39	47,53 (10,23)	52,12 (9,10)	5,02 (1,06)	2,25 [-0,61; 5,11] 0,121
4	7	43,13 (11,86)	58,07 (3,52)	15,55 (3,63)	7	40,99 (8,33)	41,84 (13,95)	0,25 (3,63)	15,30 [3,98; 26,63] 0,013

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung und Subgruppenvariable als Kovariable

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; PCS: Physical Component Summary; sPGA: static Physician's Global

	Risankizumab				Fumarsäureester				Risankizumab vs. Fumarsäureester
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 24 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Assessment; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form36 Health Survey; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen									

Für den Endpunkt mittlere Veränderung des SF-36 (PCS) von Baseline bis Woche 24 zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-sPGA der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,003). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einem sPGA ≤ 2 als auch in der Subgruppe der Patienten mit einem sPGA gleich 4 ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Risankizumab, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit einem sPGA gleich 4 größer war. In der Subgruppe der Patienten mit einem sPGA gleich 3 zeigte der Effektschätzer ebenfalls zugunsten von Risankizumab, der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS, MCS) ≥ 5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		Fumarsäureester		Risankizumab vs. Fumarsäureester
Merkmal	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][3]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][3]**	**HR[1] [95 % KI] p-Wert[2]**
SF-36 (PCS)					
Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,003					
männlich	25/33 (75,8)	3,84 [3,71; 5,55]	11/36 (30,6)	NB [5,52; NB]	3,29 [1,61; 6,73] 0,001
weiblich	19/27 (70,4)	3,84 [3,71; 5,65]	13/20 (65,0)	3,81 [3,71; NB]	0,75 [0,36; 1,55] 0,435
SF-36 (MCS)					
BMI: p-Wert der Interaktion: 0,025					
< 25 kg/m²	11/17 (64,7)	3,88 [3,75; 5,68]	19/26 (73,1)	3,75 [3,68; 5,45]	0,46 [0,21; 1,04] 0,050
≥ 25 - < 30 kg/m²	18/24 (75,0)	3,73 [3,71; 5,65]	7/16 (43,8)	5,55 [3,71; NB]	1,47 [0,60; 3,58] 0,395

	Risankizumab		Fumarsäureester		Risankizumab vs. Fumarsäureester
Merkmal	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][3]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][3]**	**HR[1] [95 % KI] p-Wert[2]**
≥ 30 kg/m²	17/19 (89,5)	3,75 [3,71; 3,91]	7/13 (53,8)	5,55 [3,65; NB]	2,52 [1,02; 6,21] 0,039

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppenvariable als Kovariablen
2: basierend auf einem Log-Rank-Test
3: Das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

BMI: Body Mass Index; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar; PCS: Physical Component Summary; SF36: Short Form-36 Health Survey

Für die Time-to-Event-Analyse bezüglich des SF-36 (PCS) ergab sich anhand des Merkmals Geschlecht ein Beleg für eine Effektmodifikation (p-Wert des Interaktionstests: 0,003). Für die männlichen Patienten (Abbildung 50) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab, während sich bei den weiblichen Patienten (Abbildung 51) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte.

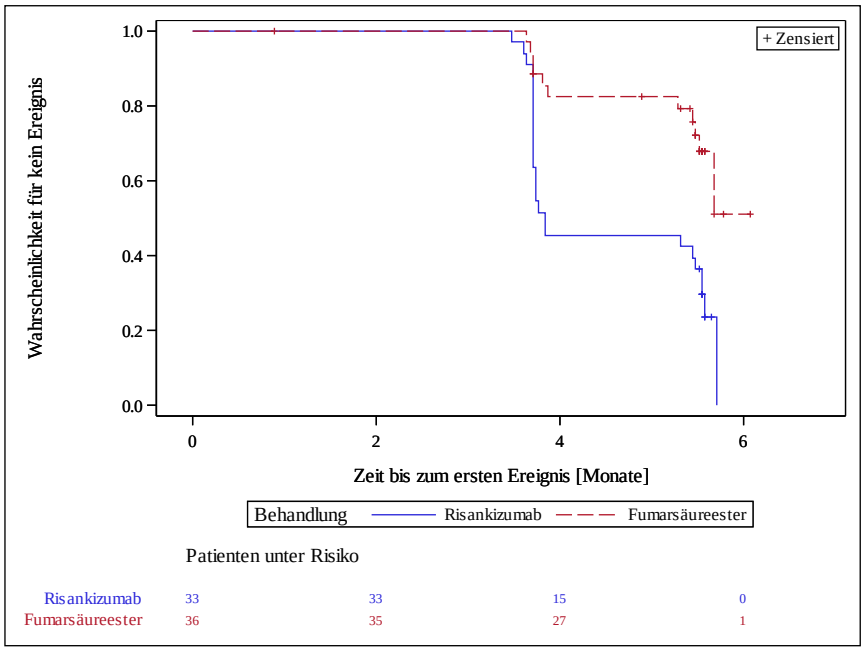


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population – Subgruppe: Männer); Risankizumab versus Fumarsäureester

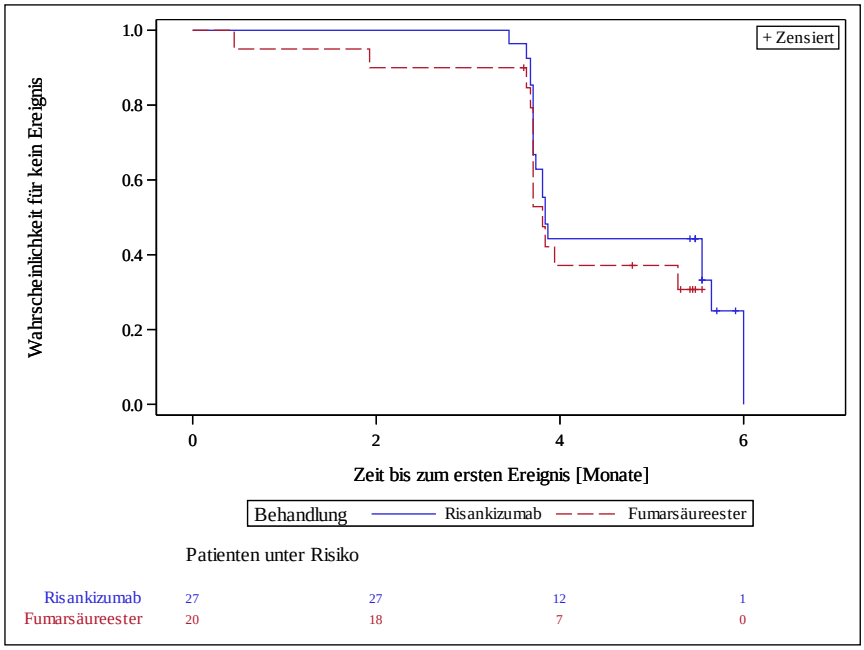


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population – Subgruppe: Frauen); Risankizumab versus Fumarsäureester

Für die Time-to-Event-Analyse bezüglich des SF-36 (MCS) ergab sich bezüglich des Merkmals BMI ein Beleg für eine Effektmodifikation (p-Wert des Interaktionstests: 0,025). Für die Patienten mit einem BMI < 25 kg/m² (Abbildung 52) zeigte der Effektschätzer zugunsten von Fumarsäureester und war statistisch signifikant, während bei den Patienten mit einem BMI ≥ 25 - < 30 kg/m² (Abbildung 53) als auch bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² (Abbildung 54) der Effektschätzer zugunsten von Risankizumab zeigte. Bei der Subgruppe der Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² war der Unterschied statistisch signifikant.

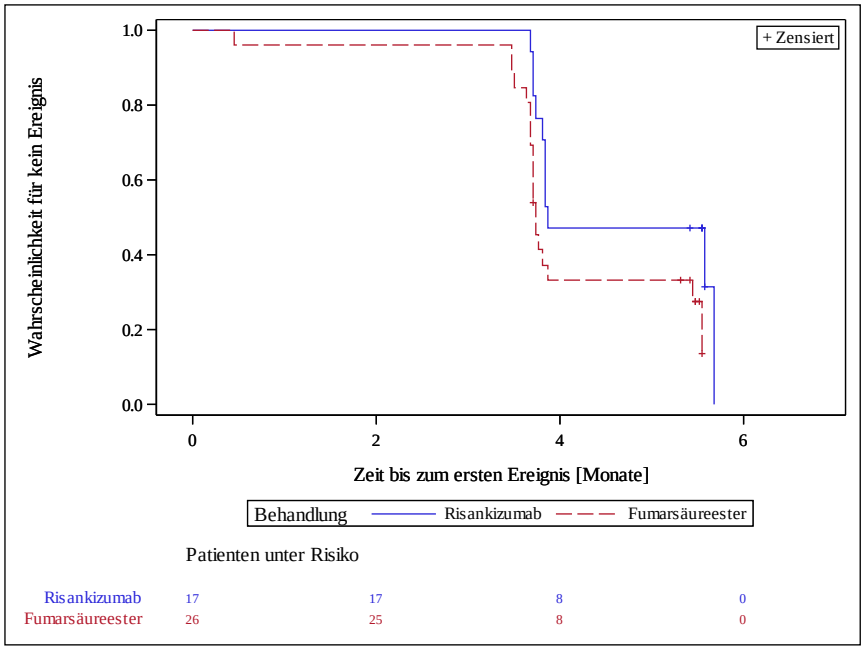


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population – Subgruppe: BMI < 25 kg/m²); Risankizumab versus Fumarsäureester

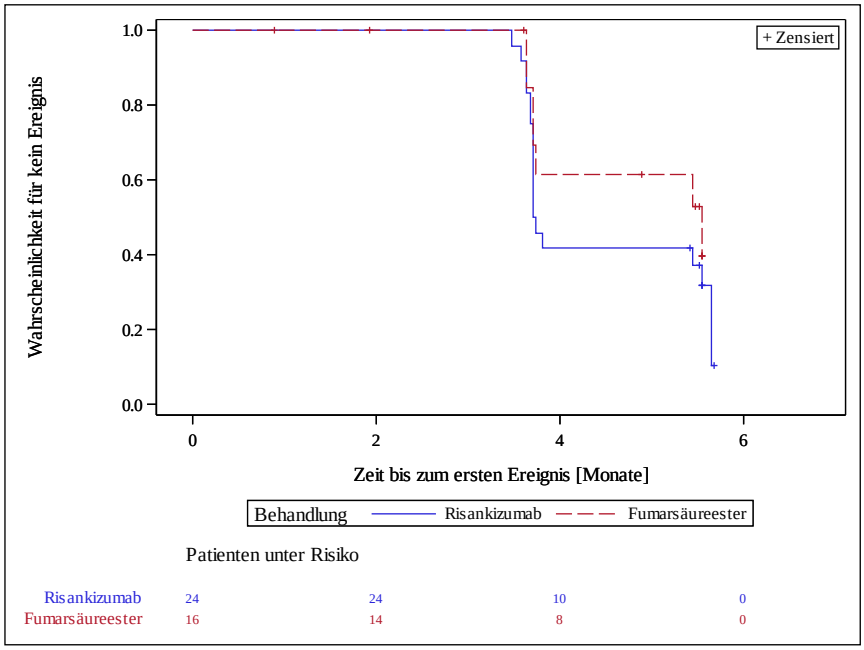


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population – Subgruppe:
BMI ≥ 25 – < 30 kg/m²); Risankizumab versus Fumarsäureester

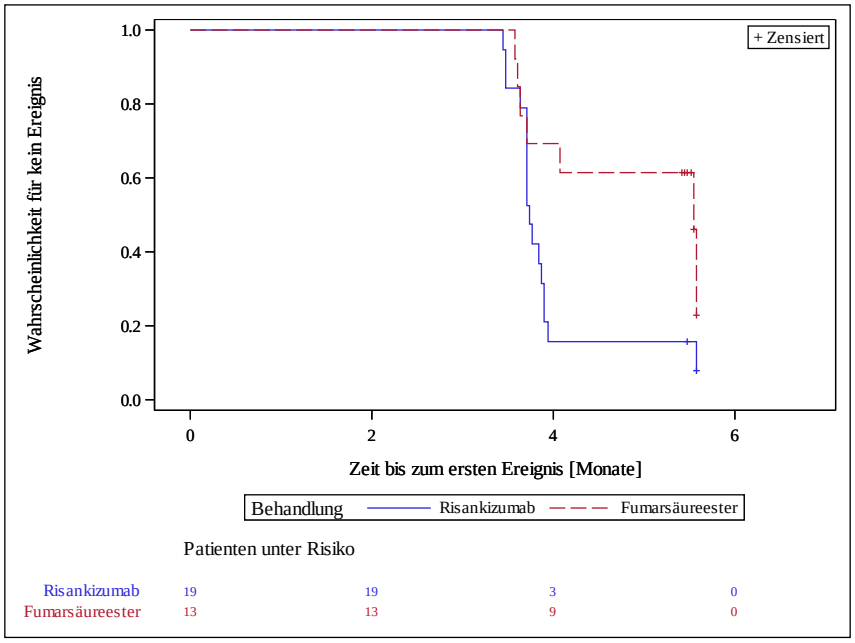


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 aus RCT M16-178 (ITT-Population – Subgruppe: BMI ≥ 30 kg/m²); Risankizumab versus Fumarsäureester

4.3.1.3.2.14 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen

In Tabelle 4-120 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt UE der Studie M16178 dargestellt.

Tabelle 4-120: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse der RCT M16-178 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**	
		Anteil der Patienten mit einem Ereignis	**Zeit bis zum ersten Ereignis**
UE			
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	-[3]	0,406
Geschlecht	weiblich; männlich	-[3]	0,720
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	-[3]	0,883
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	-[3]	0,237
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	-[3]	0,806
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	-[3]	0,630

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		Anteil der Patienten mit einem Ereignis	Zeit bis zum ersten Ereignis
vorherige Phototherapie	ja; nein	-[3]	0,691
SUE			
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	-[2]	-[2]
Geschlecht	weiblich; männlich	-[2]	-[2]
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	-[2]	-[2]
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	-[2]	-[2]
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	-[2]	-[2]
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	-[2]	-[2]
vorherige Phototherapie	ja; nein	-[2]	-[2]
UE, die zum Therapieabbruch führten			
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 Jahre	-[2]	-[2]
Geschlecht	weiblich; männlich	-[2]	-[2]
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	-[2]	-[2]
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	-[2]	-[2]
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	-[2]	-[2]
Baseline-sPGA	≤ 2; 3; 4	-[2]	-[2]
vorherige Phototherapie	ja; nein	-[2]	-[2]

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox Proportional-Hazards Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
2: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt.
3 nicht berechenbar, da Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einer der Subgruppen)

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		Anteil der Patienten mit einem Ereignis	Zeit bis zum ersten Ereignis
BMI: Body Mass Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; sPGA: static Physician's Global Assessment; SAF: Safety Analysis Set; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis			

Bezüglich der UE zeigte sich anhand der Time-to-Event-Analyse kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale. Bezüglich der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führten, wurde aufgrund der geringen Ereignisraten kein Interaktionstest berechnet, da dieser nicht verlässlich interpretierbar ist.

Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse für UE von speziellem Interesse verzichtet.

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.

In der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen, wurde eine RCT (M16-178) eingeschlossen. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene (mit einer verblindeten Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte), multizentrische Phase-III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab (150 mg) im Vergleich zu Fumarsäureester untersucht. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE zusammengefasst. Subgruppenanalysen werden nur im Detail präsentiert, falls sich ein Beleg für eine Effektmodifikation (p-Wert des Interaktionstest der Studie M16-178 < 0,05) ergeben hat.

Mortalität

Es traten in der Studie M16-178 weder im Behandlungsarm Risankizumab noch im Behandlungsarm Fumarsäureester Todesfälle auf.

Morbidität

PASI

Mittlere Veränderung des PASI

Die Studie M16-178 zeigte für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95%-KI]: -8,39 [-10,71; -6,06]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 24 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten. Die Subgruppenanalysen zeigten jedoch gleichgerichtete Effekte, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Responderanalysen des PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit)

Hinsichtlich des PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) war nach Woche 24 der Anteil der Responder im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm (50,0 % versus 5,0 %; RR [95 %-KI]: 9,91 [3,20; 30,71]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PASI 100 (Responder-Analyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Time-to-Event-Analyse des PASI 100

Es erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung bereits nach 4,65 Monaten eine vollständige Erscheinungsfreiheit (PASI 100), während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht wurde (HR [95 %-KI]: 10,72 [3,81; 30,17]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zum PASI 100 ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Responderanalysen des PASI 90

In Bezug auf den PASI 90 zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (83,3 % versus 10,0 %; RR [95 %-KI]: 8,36 [3,88; 18,00]; p-Wert < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PASI 90 (Responderanalyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Time-to-Event-Analyse des PASI 90

Es erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung bereits nach 2,79 Monaten einen PASI 90 während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht wurde (HR [95 %-KI]: 7,41 [4,07; 13,51]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zum PASI 90 ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Responderanalysen des PASI 75

In Bezug auf den PASI 75 zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (98,3 % versus 33,3 %; RR [95 %-KI]: 1,96 [1,51; 2,54]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PASI 75 (Responderanalyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Time-to-Event-Analyse des PASI 75

Es erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung bereits nach 1,87 Monaten einen PASI 75 während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 5,55 Monaten lag (HR [95 %-KI]: 7,49 [4,48; 12,51]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zum PASI 75 ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

BSA

Es zeigte sich für die mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95%-KI]: -10,00 [-12,90; -7,09]; p-Wert: < 0,001), sowie eine klinische Relevanz (Hedges' g [95 %-KI]: -1,23 [-1,63: -0,84]).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten. Die Subgruppenanalysen zeigten jedoch gleichgerichtete Effekte, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

PSS (Juckreiz)

Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz)

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95 %-KI]: -0,99 [-1,35; -0,64]; p-Wert des van Elteren-Tests: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 24 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten. Die Subgruppenanalysen zeigten jedoch gleichgerichtete Effekte, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Responderanalyse der PSS (Juckreiz)

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten ohne Juckreiz im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester -Arm (53,3 % versus 13,3 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 3,99 [2,00; 7,93]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die Responderanalyse des PSS (Juckreiz) in Woche 24 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten. Die Subgruppenanalysen zeigten jedoch gleichgerichtete Effekte, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Time-to-Event-Analyse des PSS (Juckreiz)

Bereits nach 5,40 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine PSS (Juckreiz) von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht wurde. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 4,03 [2,01; 8,11]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Juckreiz) (Time-to-Event-Analyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

PSS (Schmerz)

Mittlere Veränderung der PSS (Schmerz)

Es zeigte sich bezüglich der mittleren Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 24 anhand des van Elteren Tests kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: -0,65 [-0,95; -0,36]; p-Wert des van Elteren-Tests: 0,147).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 24 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten. Die Subgruppenanalysen zeigten jedoch gleichgerichtete Effekte, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Responderanalyse der PSS (Schmerz)

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten ohne Schmerz im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (83,3 % versus 38,3 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 2,18 [1,55; 3,06]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die Responderanalyse des PSS (Schmerz) in Woche 24 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten. Die Subgruppenanalysen zeigten jedoch gleichgerichtete Effekte, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Time-to-Event-Analyse der PSS (Schmerz)

Bereits nach 3,73 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine PSS (Schmerz) von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 3,84 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,95 [1,24; 3,06]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,003).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Schmerz) (Time-to-Event-Analyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

PSS (Rötung)

Mittlere Veränderung der PSS (Rötung)

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95 %-KI]: -1,28 [-1,62; -0,95]; p-Wert des van Elteren-Tests: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline zu Woche 24 ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Responderanalyse der PSS (Rötung)

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten ohne Rötung im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (58,3 % versus 8,3 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 7,00 [2,95; 16,65]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Rötung) (Responderanalyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Time-to-Event-Analyse des PSS (Rötung)

Bereits nach 5,55 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine PSS (Rötung) von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bis zum Ende der Studie nicht erreicht worden ist. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab (HR [95 %-KI]: 3,97 [1,84; 8,57]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Rötung) (Time-to-Event-Analyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

PSS (Brennen)

Mittlere Veränderung der PSS (Brennen)

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95 %-KI]: -1,01 [-1,35; -0,66]; p-Wert des van Elteren-Tests: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 24 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI der Patienten. Die Subgruppenanalysen zeigten jedoch gleichgerichtete Effekte, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Responderanalyse der PSS (Brennen)

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten ohne Brennen im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (81,7 % versus 31,7 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab (RR [95 %-KI]: 2,58 [1,74; 3,81]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die Responderanalyse der PSS (Brennen) in Woche 24 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-BMI der Patienten. Die Subgruppenanalysen zeigten jedoch gleichgerichtete Effekte, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Time-to-Event-Analyse der PSS (Brennen)

Bereits nach 3,78 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine PSS (Brennen) von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bis zum Ende der Studie nicht erreicht worden ist. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab (HR [95 %-KI]: 2,05 [1,27; 3,32]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,003).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Brennen) (Time-to-Event-Analyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

NAPSI

Mittlere Veränderung des NAPSI

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung des NAPSI von Baseline zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95 %-KI]: -21,53 [-28,82; -14,23]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline zu Woche 24 ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Responderanalyse des NAPSI

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten mit einem NAPSI von 0 im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (35,7 % versus 11,1 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 3,21 [1,17; 8,81]; p-Wert: 0,023).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt NAPSI (Responderanalyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Time-to-Event-Analyse des NAPSI

Bereits nach 5,62 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung einen NAPSI von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bis zum Ende der Studie nicht erreicht worden ist. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 3,18 [1,06; 9,56]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,029).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt NAPSI (Time-to-Event-Analyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

PPASI

Mittlere Veränderung des PPASI

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: -0,88 [-3,07; 1,30]; p-Wert: 0,415).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PPASI von Baseline zu Woche 24 ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Responderanalyse des PPASI

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten mit PPASI von 0 im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (100,0 % versus 73,7 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist anhand des RD nicht statistisch signifikant.

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PPASI (Responderanalyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Time-to-Event-Analyse des PPASI

Nach 3,81 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung einen PPASI von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 3,71 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,41 [0,65; 3,07]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,392).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PPASI (Time-to-Event-Analyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

PSSI

Mittlere Veränderung des PSSI

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung des PSSI von Baseline zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (MWD [95 %-KI]: -8,38 [-11,56; -5,20]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PSSI von Baseline zu Woche 24 ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Responderanalyse des PSSI

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten mit PSSI von 0 im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (73,7 % versus 30,4 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 2,44 [1,59; 3,73]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSSI (Responderanalyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Time-to-Event-Analyse des PSSI

Bereits nach 3,78 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung einen PSSI von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 5,59 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 2,62 [1,54; 4,45]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSSI (Time-to-Event-Analyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

EQ-5D VAS

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung des Gesundheitszustands der Patienten von Baseline zu Woche 24, erhoben mittels der EQ-5D VAS, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Risankizumab (MWD [95 %-KI] zu Woche 24: 16,80 [11,39; 22,21]; p-Wert: < 0,001), der zudem klinisch relevant ist (Hedges' g [95 %-KI]: 1,13 [0,73; 1,52]).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D-VAS von Baseline zu Woche 24 ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

DLQI

Mittlere Veränderung des DLQI

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung des DLQI von Baseline zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Risankizumab (MWD [95 %-KI]: -7,61 [-9,71; -5,50]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 24 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-PASI und durch den Baseline-sPGA der Patienten. Die Subgruppenanalysen zeigten jedoch jeweils gleichgerichtete Effekte, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Responderanalyse des DLQI

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (66,7 % versus 10,0 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 6,66 [3,05; 14,52]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt DLQI (Responderanalyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Time-to-Event-Analyse des DLQI

Bereits nach 5,42 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung einen DLQI von 0 oder 1, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bis zum Studienende nicht erreicht worden ist. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (HR [95 %-KI]: 4,85 [2,35; 9,98]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt DLQI (Time-to-Event-Analyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

SF-36

Mittlere Veränderung des SF-36 (PCS)

Es zeigte sich in der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten anhand des SF-36 (PCS) nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Risankizumab (MWD [95 %-KI]: 4,63 [2,01; 7,25]; p-Wert: 0,001). Auch bezüglich der einzelnen Subskalen des SF-36 (PCS) zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des SF-36 (PCS) von Baseline bis Woche 24 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-sPGA der

Patienten. Die Subgruppenanalysen zeigten jedoch gleichgerichtete Effekte, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Responderanalyse des SF-36 (PCS)

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 war der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (65,0 % versus 33,3 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 1,95 [1,31; 2,92]; p-Wert: 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt SF-36 (PCS) (Responderanalyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Time-to-Event-Analyse des SF-36 (PCS)

Bereits nach 3,84 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 5,68 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,81 [1,10; 2,99]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,020).

Für die Time-to-Event-Analyse bezüglich des SF-36 (PCS) ergab sich bezüglich des Merkmals Geschlecht ein Beleg für eine Effektmodifikation. In der Subgruppe der männlichen Patienten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab, während sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte. Allerdings kann hier nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden, da diese Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts ausschließlich in dieser Analyse aufgetreten ist.

Mittlere Veränderung des SF-36 (MCS)

Hinsichtlich der mittleren Veränderung des SF-36 (MCS) von Baseline zu Woche 24 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Risankizumab (MWD [95 %-KI]: 7,85 [4,31; 11,38]; p-Wert: < 0,001). Auch bezüglich der einzelnen Subskalen des SF-36 (MCS) zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des SF-36 (MCS) von Baseline zu Woche 24 ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Responderanalyse des SF-36 (MCS)

Der Anteil an Patienten mit einer Verbessserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 war im Risankizumab-Arm höher als im Fumarsäureester-Arm (68,3 % versus 43,3 %). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,10; 2,14]; p-Wert: 0,013).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt SF-36 (MCS) (Responderanalyse) ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Time-to-Event-Analyse des SF-36 (MCS)

Nach 3,83 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 3,88 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,65; 1,62]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,915).

Für die Time-to-Event-Analyse bezüglich des SF-36 (MCS) ergab sich bezüglich des Merkmals BMI ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bei den Patienten mit einem BMI < 25 kg/m^2 zeigte der Effektschätzer zugunsten von Fumarsäureester, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei den Patienten mit einem BMI ≥ 25 - < 30 kg/m² als auch bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² zeigte der Effektschätzer zugunsten von Risankizumab. Bei der Subgruppe der Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² war der Unterschied statistisch signifikant. Allerdings kann hier nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden, da diese Effektmodifikation hinsichtlich des BMIs ausschließlich in dieser Analyse aufgetreten ist.

UE

UE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE im Risankizumab-Arm war geringer als im Fumarsäureester-Arm (81,7 % versus 100,0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war sowohl anhand des HR (HR [95%-KI]: 0,37 [0,25; 0,56]; p-Wert des Log-Rank Test: < 0,001) als auch anhand des RR (RR [95%-KI]: 0,82 [0,72; 0,92]; p-Wert: < 0,001) statistisch signifikant.

Bezüglich der UE ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

SUE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war ebenfalls im Risankizumab-Arm geringer als im Fumarsäureester-Arm (1,7 % versus 3,5 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Bezüglich der SUE ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

UE, die zum Therapieabbruch führten

Es zeigte sich im Risankizumab-Arm kein UE, das zum Therapieabbruch führte, im Gegensatz zum Fumarsäureester-Arm (0,0 % versus 8,8 %). Der Unterschied der Time-to-Event-Analyse zwischen den Behandlungsgruppen ist anhand des Log-Rank Tests (p-Wert: 0,018) statistisch signifikant.

Bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

UE von speziellem Interesse

Für keines der betrachteten UE von speziellem Interesse, mit Ausnahme der Überempfindlichkeitsreaktionen, ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich des UE von speziellem Interesse Überempfindlichkeitsreaktionen (1,7 % im Risankizumab-Arm versus 10,5 % im Fumarsäureester-Arm) zeigte der Log-Rank Test (p-Wert: 0,042) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risankizumab.

Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse für UE von speziellem Interesse verzichtet.

Spezifische UE

Für folgende der betrachteten spezifischen UE anhand SOC und PT ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab. Für die restlichen betrachteten UE ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 0,09 [0,05; 0,18]; p-Wert des Log-Rank Tests: < 0,001) und der dazugehörigen PT Diarrhoe (HR [95%-KI]: 0,08 [0,03; 0,22]; p-Wert des Log-Rank Tests: < 0,001), Schmerzen Oberbauch (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,21]; p-Wert des Log-Rank Tests: < 0,001), Abdominalschmerz (p-Wert des Log-Rank Tests: < 0,001) und Übelkeit (p-Wert des Log-Rank Tests: 0,001) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich der SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,15 [0,06; 0,38]; p-Wert des Log-Rank Tests: < 0,001) und des dazugehörigen PT Hitzegefühl (p-Wert des Log-Rank Tests: < 0,001) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich der SOC Erkrankungen des Nervensystems (HR [95%-KI]: 0,25 [0,09; 0,67]; p-Wert des Log-Rank Tests: 0,003) und des dazugehörigen PT Schwindelgefühl (p-Wert des Log-Rank Test: 0,037) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR [95%-KI]: 0,30 [0,11; 0,83]; p-Wert des Log-Rank Tests: 0,014) und des dazugehörigen PT Urtikaria (p-Wert des Log-Rank Tests: 0,034) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigten sich anhand des Log-Rank Tests (p-Wert: 0,001) und des dazugehörigen PT Lymphopenie (p-Wert des Log-Rank Tests: 0,002) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (p-Wert des Log-Rank Tests: 0,034) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse für spezifische UE (SOC und PT) verzichtet.

4.3.1 Weitere Unterlagen

4.3.1.1 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.

4.3.1.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

4.3.1.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.1.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-125: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2 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.

4.3.2.1.1 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

4.3.2.1.2 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 4-126: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten [illegible]	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

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.1.3.1 <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 4-127: 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 4-128: 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.

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.

4.3.2.1.3.2 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

4.3.2.2 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.1.1 und 4.3.1 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.1.1 und 4.3.1 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

4.3.2.2.2 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

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.2.3.1 <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 4-129: 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.

4.3.2.2.3.2 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

4.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.1 und 4.3.2.2) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester wurde eine direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, offene (mit einer verblindeten Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte), Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA) herangezogen.

Die Studie enthält die vom G-BA benannte bewertungsrelevante Teilpopulation A und beinhaltet einen direkten Vergleich zu Fumarsäureester. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird für die objektiv messbaren Endpunkte (Mortalität, SUE) sowie für die Wirksamkeitsendpunkte mit einer verblindeten Erhebung (PASI, BSA, sPGA, PPASI, PSSI und NAPSI) das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Für die anderen Endpunkte (PSS, DLQI, EQ-5D VAS, SF-36 und UE) wurde aufgrund des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Somit werden für die Endpunkte, die als niedrig verzerrt eingestuft werden, Hinweise für die Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet. Bei den als hoch verzerrt eingestuften Endpunkten werden Anhaltspunkte abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1 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.

Basierend auf der von der Europäischen Kommission zugelassenen Indikation für Risankizumab hat der pU die Zielpopulation für die vorliegende Frühe Nutzenbewertung in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt (Teilanwendungsgebiete A und B).

Im vorliegenden Modul 4 A wird der Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester auf Basis der direkt vergleichenden multizentrischen, randomisierten, offenen und aktivkontrollierten Phase-III-Studie M16-178 für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A), abgeleitet.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-130: Zusammenfassung der Ergebnisse[a] und Zusatznutzen für die Studie M16-178

Endpunkt	**Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Todesfälle	RR: NB (0/60 vs. 0/57)[b]	Kein Zusatznutzen belegbar
Morbidität		
PASI		
Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 24	RR: 9,91 [3,20; 30,71] < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100	HR: 10,72 [3,81; 30,17] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 24	RR: 8,36 [3,88; 18,00] < 0,001	
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90	HR: 7,41 [4,07; 13,51] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 24	RR: 1,96 [1,51; 2,54] < 0,001	
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75	HR: 7,49 [4,48; 12,51] < 0,001	
BSA		
Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24	MWD: -10,00 [-12,90; -7,09] < 0,001 Hedges' g: -1,23 [-1,63: -0,84]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PSS (Juckreiz)		
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 24	RR: 3,99 [2,00; 7,93] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0	HR: 4,03 [2,01; 8,11] < 0,001	

Endpunkt	**Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
PSS (Schmerz)		
Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 24	RR: 2,18 [1,55; 3,06] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0	HR: 1,95 [1,24; 3,06] 0,003	
PSS (Rötung)		
Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 24	RR: 7,00 [2,95; 16,65] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0	HR: 3,97 [1,84; 8,57] < 0,001	
PSS (Brennen)		
Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) zu Woche 24	RR: 2,58 [1,74; 3,81] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0	HR: 2,05 [1,27; 3,32] 0,003	
NAPSI		
Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) zu Woche 24	RR: 3,21 [1,17; 8,81] 0,023	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PSSI		
Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) zu Woche 24	RR: 2,44 [1,59; 3,73] < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0	HR: 2,62 [1,54; 4,45] < 0,001	

Endpunkt	**Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
EQ-5D VAS		
Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 24	MWD: 16,80 [11,39; 22,21] < 0,001 Hedges' g: 1,13 [0,73; 1,52]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI		
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24	RR: 6,66 [3,05; 14,52] < 0,001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1	HR: 4,85 [2,35;9,98] < 0,001	
SF-36		
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 in Woche 24 gegenüber Baseline	RR: 1,95 [1,31; 2,92] 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5	HR: 1,81 [1,10; 2,99] 0,020	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 in Woche 24 gegenüber Baseline	RR: 1,53 [1,10; 2,14] 0,013	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse		
UE	HR: 0,37 [0,25; 0,55] < 0,001	Kein Zusatznutzen belegbar

Endpunkt	**Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
SUE	HR: 0,45 [0,04; 4,99] 0,506	Kein Zusatznutzen belegbar
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR: NB (*0/60 vs. 5/57*)[b] 0,018	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
UE von speziellem Interesse		
kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)	HR: NB (*0/60 vs. 0/57*)[b]	Kein Zusatznutzen belegbar
schwerwiegende Infektionen, Tuberkulose, fungale und opportunistische Infektionen (inklusive Herpes Zoster)	HR: 1,83 [0,34; 10,01] 0,477	Kein Zusatznutzen belegbar
Überempfindlichkeits-reaktionen	HR: 0,15 [0,02; 1,25] 0,042	Kein Zusatznutzen belegbar
hepatische Ereignisse	HR: 0,91 [0,13; 6,43] 0,925	Kein Zusatznutzen belegbar
Malignome	HR: NB (*0/60 vs. 0/57*)[b]	Kein Zusatznutzen belegbar
Spezifische UE		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	HR: 0,09 [0,05; 0,18] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Diarrhoe (PT)	HR: 0,08 [0,03; 0,22] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schmerzen Oberbauch (PT)	HR: 0,03 [0,00; 0,21] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Abdominalschmerz (PT)	HR: NB (*0/60 vs. 11/57*)[b] < 0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Übelkeit (PT)	HR: NB (*0/60 vs. 9/57*)[b] 0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Gefäßerkrankungen (SOC)	HR: 0,15 [0,06; 0,38] < 0,001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hitzegefühl (PT)	HR: NB (*0/60 vs. 23/57*)[b] < 0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer bzw. Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	HR: 0,25 [0,09; 0,67] 0,003	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwindelgefühl (PT)	HR: NB (*0/60 vs. 4/57*)[b] 0,037	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	HR: 0,30 [0,11; 0,83] 0,014	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Urtikaria (PT)	HR: NB (*0/60 vs. 4/57*)[b] 0,034	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	HR: NB (*0/60 vs. 4/57*)[b] 0,034	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

a: Hier werden zusammenfassend alle Endpunkte zur Mortalität und zu unerwünschten Ereignissen sowie für Morbidität und Lebensqualität nur die Endpunkte, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht und von denen ein Zusatznutzen abgeleitet wird, dargestellt.
b: Patienten mit Ereignis n/N im Risankizumab-Arm vs. Fumarsäureester-Arm

BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; SF-36: Short Form-36 Health Survey; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental component summary; MWD: Mittelwertdifferenz; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NB: nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical component summary; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Es traten in der Studie M16-178 weder im Behandlungsarm Risankizumab noch im Behandlungsarm Fumarsäureester Todesfälle auf.

Morbidität

PASI

Risankizumab war Fumarsäureester hinsichtlich des PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) überlegen. Der Anteil der Patienten, die einen PASI 100 zu Woche 24 aufwiesen, war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm (50,0 % versus 5,0 %). Die Patienten im Risankizumab-Arm erreichten den PASI 100 zudem statistisch signifikant schneller als die Patienten im Fumarsäureester-Arm (mediane Zeit bis zum Erreichen 4,65 Monate versus NB[17]).

[17] NB = nicht berechenbar (Median bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht)

Auch der PASI 90 wurde zu Woche 24 im Risankizumab-Arm im Vergleich zum Fumarsäureester-Arm statistisch signifikant häufiger (83,3 % versus 10,0 %) und zudem auch statistisch signifikant schneller (mediane Zeit bis zum Erreichen 2,79 Monate versus NB[18]) erreicht.

Der PASI 75 wurde ebenfalls zu Woche 24 im Risankizumab-Arm im Vergleich zum Fumarsäureester-Arm statistisch signifikant häufiger (98,3 % versus 33,3 %) und zudem auch statistisch signifikant schneller (mediane Zeit bis zum Erreichen 1,87 Monate versus 5,55 Monate) erreicht.

Das häufigere und schnellere Erreichen des PASI 100, PASI 90 und PASI 75 durch Risankizumab gegenüber Fumarsäureester begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen, da diese Ergebnisse eine bedeutsame und deutliche Verbesserung des Hautbildes widerspiegeln. Da statistisch signifikante Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, ist die Aussagesicherheit als Hinweis zu werten.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

BSA

Bezüglich der BSA zeigte sich für die mittlere Veränderung der BSA von Baseline bis Woche 24 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester (-19,84 versus -9,84).

Der Anteil der betroffenen Hautfläche wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich reduziert. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, ist die Aussagesicherheit als Hinweis zu werten.

Für den Endpunkt BSA liegt somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

PSS (Juckreiz)

Bezüglich des Juckreizes war der Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (53,3 % versus 13,3 %). Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 im Risankizumab-Arm statistisch signifikant kürzer als im Fumarsäureester-Arm (5,40 Monate versus NB[18]).

[18] NB = nicht berechenbar (Median bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht)

Das Symptom Juckreiz wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich und schneller verringert. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt PSS (Juckreiz) liegt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

PSS (Schmerz)

Der Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (83,3 % versus 38,3 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 im Risankizumab-Arm statistisch signifikant kürzer als im Fumarsäureester-Arm (3,73 Monate versus 3,84).

Die deutliche und schnellere Verringerung des Symptoms Schmerz, die durch Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester erreicht wird, begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt PSS (Schmerz) liegt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

PSS (Rötung)

Der Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (58,3 % versus 8,3 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 im Risankizumab-Arm statistisch signifikant kürzer als im Fumarsäureester-Arm (5,55 Monate versus NB[19]).

Das Symptom Rötung wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich und schneller verringert. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

[19] NB = nicht berechenbar (Median bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht)

Für den Endpunkt PSS (Rötung) liegt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

PSS (Brennen)

Der Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (81,7 % versus 31,7 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 im Risankizumab-Arm statistisch signifikant kürzer als im Fumarsäureester-Arm (3,78 Monate versus NB[20]).

Das Symptom Brennen wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich und schneller verringert. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt PSS (Brennen) liegt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

NAPSI

Der Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 24 höher als im Fumarsäureester-Arm (35,7 % versus 11,1 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

Durch Risankizumab sind im Vergleich zu Fumarsäureester mehr Patienten ohne Nagelpsoriasis. Insgesamt ist hinsichtlich der Nagelpsoriasis eine moderate Verringerung festzuhalten, welche einen geringen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester begründet. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, ist die Aussagesicherheit als Hinweis zu werten.

Für den Endpunkt NAPSI liegt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

PSSI

Im Risankizumab-Arm waren zu Woche 24 mehr Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) als im Fumarsäureester-Arm (73,7 % versus 30,4 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen eines PSSI von 0 im

[20] NB = nicht berechenbar (Median bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht)

Risankizumab-Arm statistisch signifikant kürzer als im Fumarsäureester-Arm (3,78 Monate versus 5,59).

Durch Risankizumab sind im Vergleich zu Fumarsäureester mehr Patienten ohne Kopfhautpsoriasis. Insgesamt ist hinsichtlich der Kopfhautpsoriasis eine deutliche und schnellere Verringerung festzuhalten, welche einen beträchtlichen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester begründet. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, ist die Aussagesicherheit als Hinweis zu werten.

Für den Endpunkt PSSI liegt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Es zeigte sich in der Bewertung des Gesundheitszustands der Patienten anhand der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Risankizumab, der zudem klinisch relevant ist (28,41 versus 11,61).

Der Gesundheitszustand wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester deutlich verbessert. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand der Patienten anhand der EQ-5D VAS liegt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI

Unter Behandlung mit Risankizumab erreichten mehr Patienten einen DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24 als bei Behandlung mit Fumarsäureester (66,7 % versus 10,0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Die Patienten im Risankizumab-Arm erreichten den DLQI von 0 oder 1 zudem statistisch signifikant schneller als die Patienten im Fumarsäureester-Arm (5,42 Monate versus NB[21]).

Für Risankizumab liegt ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester im Sinne einer bisher nicht erreichten großen und schnelleren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit

[21] NB = nicht berechenbar (Median bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht)

vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt DLQI ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

SF-36 (PCS)

Im Risankizumab-Arm war der Anteil der Patienten, die zu Woche 24 eine Verbesserung des SF-36 (PCS) um mindestens 5 Punkte erreichen konnten, statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm (65,0 % versus 33,3 %).

Bereits nach 3,84 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine Verbesserung des SF-36 (PCS) um mindestens 5 Punkte, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Fumarsäureester-Behandlung bei 5,68 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Fumarsäureester war statistisch signifikant.

Für Risankizumab liegt für den Endpunkt SF-36 (PCS) ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester vor, da die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Fumarsäureester zu einer deutlichen und schnelleren Verbesserung der körperlichen Gesundheit führt. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SF-36 (PCS) ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

SF-36 (MCS)

Im Risankizumab-Arm war der Anteil der Patienten, die zu Woche 24 eine Verbesserung des SF-36 (MCS) um mindestens 5 Punkte erreichen konnten, statistisch signifikant höher als im Fumarsäureester-Arm (68,3 % versus 43,3 %).

Durch die Anwendung von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester kommt es zu einer moderaten Verbesserung der psychischen Gesundheit. Dies begründet einen geringen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SF-36 (MCS) ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

UE

UE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war im Risankizumab-Arm geringer als im Fumarsäureester-Arm (81,7 % versus 100,0 %). Der Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Zudem sind im Fumarsäureester-Arm UE statistisch signifikant früher aufgetreten als im Risankizumab-Arm (1,38 versus 0,59 Monate).

Bezüglich der UE lässt sich kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten, da Laborparameter in den UE enthalten sind und diese nicht als patientenrelevant angesehen werden.

SUE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war im Risankizumab-Arm geringer als im Fumarsäureester-Arm (1,7 % versus 3,5 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Bezüglich der SUE lässt sich daher kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten.

UE, die zum Therapieabbruch führten

Es gab im Risankizumab-Arm kein UE, das zum Therapieabbruch geführt hat. Im Gegensatz dazu war dies im Fumarsäureester-Arm bei fünf UE der Fall (0,0 % versus 8,8 %). Es ergab sich bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

Durch die Anwendung von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester entsteht für die Patienten ein fazitrelevanter Vorteil, da eine Therapie nicht aufgrund von UE abgebrochen werden muss. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, lässt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten.

UE von speziellem Interesse

Für keines der betrachteten UE von speziellem Interesse, mit Ausnahme der Überempfindlichkeitsreaktionen, ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Anteil der Patienten mit dem UE Überempfindlichkeitsreaktionen war im Risankizumab-Arm geringer als im Fumarsäureester-Arm (1,7 % versus 10,5 %). Im Fumarsäureester-Arm sind Überempfindlichkeitsreaktionen zudem statistisch signifikant früher aufgetreten als im Risankizumab-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant, jedoch nicht fazitrelevant.

Bezüglich der UE von speziellem Interesse lässt sich kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ableiten.

Spezifische UE

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bezüglich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und der dazugehörigen PT Diarrhoe, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz und Übelkeit zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Insgesamt ist hinsichtlich der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts eine deutliche Verringerung festzuhalten, welche einen beträchtlichen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester begründet. Auch hinsichtlich den PT Diarrhoe und Schmerzen Oberbauch ist ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten. Bei der Behandlung mit Risankizumab traten im Gegensatz zur Behandlung mit Fumarsäureester keine UE nach den PT Abdominalschmerz und Übelkeit auf, worin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester begründet ist. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt spezifische UE liegt für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

SOC Gefäßerkrankungen

Auch bezüglich der SOC Gefäßerkrankungen und des dazugehörigen PT Hitzegefühl zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Insgesamt ist hinsichtlich Gefäßerkrankungen eine deutliche Verringerung festzuhalten, welche einen beträchtlichen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester begründet. Bei der Behandlung mit Risankizumab trat im Gegensatz zur Behandlung mit Fumarsäureester kein UE nach dem PT Hitzegefühl auf, worin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester begründet ist. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt spezifische UE liegt für die SOC Gefäßerkrankungen ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

SOC Erkrankungen des Nervensystems

Bezüglich der SOC Erkrankungen des Nervensystems und des dazugehörigen PT Schwindelgefühl zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Insgesamt ist hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems eine deutliche Verringerung festzuhalten, welche einen beträchtlichen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester begründet. Bei der Behandlung mit Risankizumab trat im Gegensatz zur Behandlung mit Fumarsäureester kein UE nach dem PT Schwindelgefühl auf, worin ein nicht

quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester begründet ist. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt spezifische UE liegt für die SOC Erkrankungen des Nervensystems ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Ebenso zeigten sich bezüglich der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und des PT Urtikaria statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Insgesamt ist hinsichtlich Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes eine moderate Verringerung festzuhalten, welche einen geringen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester begründet. Bei der Behandlung mit Risankizumab trat im Gegensatz zur Behandlung mit Fumarsäureester kein UE nach dem PT Urtikaria auf, worin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester begründet ist. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt spezifische UE liegt für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Bezüglich der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

Bei der Behandlung mit Risankizumab traten im Gegensatz zur Behandlung mit Fumarsäureester keine Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf, worin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester begründet ist. Da die Ergebnisse einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen, der Endpunkt jedoch als hoch verzerrt eingestuft wird, ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt zu werten.

Für den Endpunkt spezifische UE liegt für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor.

Subgruppenanalysen

Mögliche Effektmodifikationen durch demografische und krankheitsspezifische Charakteristika sowie durch die Vortherapie der Patienten können ausgeschlossen werden, da keine Interaktionen bezüglich einzelner Endpunkte und Operationalisierungen vorlagen und somit nicht konsistent vorkamen, häufig gleichgerichtet waren und somit keine Auswirkungen auf den Zusatznutzen hatten. Des Weiteren gilt, dass aufgrund der Vielzahl der Subgruppenanalysen auch rein zufällig 5 % der Tests einen p-Wert kleiner als 0,05 haben,

welche dann zu falsch positiven Aussagen führen können. Somit besteht der Zusatznutzen von Risankizumab für alle Patienten ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Tabelle 4-131: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester aus der Studie M16-178

Positive Effekte (zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester)	**Negative Effekte (zuungunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester)**
• häufigeres und schnelleres Erreichen von PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) (**Hinweis** auf **beträchtlichen** Zusatznutzen) • häufigeres und schnelleres Erreichen von PASI 90 (**Hinweis** auf **beträchtlichen** Zusatznutzen) • häufigeres und schnelleres Erreichen von PASI 75 (**Hinweis** auf **beträchtlichen** Zusatznutzen) • deutliche Reduktion der BSA (**Hinweis** auf **beträchtlichen** Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Reduktion des Juckreizes (**Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Reduktion des Schmerzes (**Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Reduktion der Rötung (**Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Reduktion des Brennens (**Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen) • moderate Reduktion der Nagelpsoriasis (**Hinweis** auf **geringen** Zusatznutzen)	keine

Positive Effekte (zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester)	**Negative Effekte (zuungunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester)**
• deutliche und schnellere Reduktion der Kopfhautpsoriasis (**Hinweis** auf **beträchtlichen** Zusatznutzen) • deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS (**Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen) • bisher nicht erreichte große und schnellere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des DLQI (**Anhaltspunkt** für einen **erheblichen** Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Verbesserung der körperlichen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS) (**Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen) • moderate Verbesserung der psychischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36 (MCS) (**Anhaltspunkt** für einen **geringen** Zusatznutzen) • Reduktion UE, die zum Therapieabbruch führten (**Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen) • deutliche Reduktion von spezifischen UE (**Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen): o Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Diarrhoe, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz, Übelkeit) o Gefäßerkrankungen (Hitzegefühl) o Erkrankungen des Nervensystems (Schwindelgefühl)	

Positive Effekte (zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester)	**Negative Effekte (zuungunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester)**
○ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Urtikaria) ○ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; MCS: Mental component summary; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical component summary; SF-36: Short Form-36 Health Survey; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 4.3.1 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 4-132: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen	beträchtlich

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 4.3.1.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.1) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.2) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[22], Molenberghs 2010[23]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[24]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[25]) 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

[22] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[23] *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.*
[24] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[25] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quelle
M16-178 (NCT03255382)	Studienprotokoll (56) Studienbericht (24) Statistischer Analyseplan (50) Studienregistereinträge (51, 53) Zusatzanalysen (57)

4.7 Referenzliste

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi™ 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 04/2019) – Risankizumab. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2018-B-013 – Risankizumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (2018-B-179-z) – Ursprüngliches Beratungsverfahren 2018-B-013 – Risankizumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis. 2018.
4. Claes C., Kulp W., Greiner W., Graf von der Schulenburg J.-M., Werfel T. Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis 2006. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta129_bericht_de.pdf. [Zugriff am: 06.03.2019]
5. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978;157(4):238-44. Epub 1978/01/01.

6. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 2004. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.03.2019]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4987/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brodalumab. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.03.2019]
12. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(3):333-7. Epub 2013/02/22.
13. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(4):645-8. Epub 2014/11/06.
14. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Dermatology. 2008;216(3):260-70. Epub 2008/01/12.
15. Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. Eur J Dermatol. 2010;20(1):62-7. Epub 2009/10/14.
16. Simpson MJ, Chow C, Morgenstern H, Luger TA, Ellis CN. Comparison of three methods for measuring psoriasis severity in clinical studies (Part 2 of 2): use of quality of life to assess construct validity of the Lattice System Physician's Global Assessment,

Psoriasis Area and Severity Index and Static Physician's Global Assessment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(7):1415-20. Epub 2015/04/29.
17. Ryan C, Puig L, Zema C, Thompson E, Yang M, Wu E. Incremental benefits on patient-reported outcomes for achieving PASI90 or PASI100 over PASI75 in patients with moderate to severe psoriasis. EADV. 2018.
18. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud PA, Aractingi S, Bagot M, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24 Suppl 2:10-6. Epub 2010/05/15.
19. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303(1):1-10. Epub 2010/09/22.
20. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. Dermatology. 2005;210(3):194-9. Epub 2005/03/24.
21. Blome C, Gosau R, Radtke MA, Reich K, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2016;308(2):69-78. Epub 2015/12/22.
22. Rentz AM, Skalicky AM, Burslem K, Becker K, Kaschinski D, Esser D, et al. The content validity of the PSS in patients with plaque psoriasis. J Patient Rep Outcomes. 2017;1(1):4. Epub 2017/01/01.
23. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):206-12. Epub 2003/08/02.
24. AbbVie Inc. (AbbVie). Clinical Study Report M16-178 - 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. 2018.
25. Augustin M, Reich K, Blome C, Schafer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. Br J Dermatol. 2010;163(3):580-5. Epub 2010/05/12.
26. Haacke TC, Mrowietz U. Therapie der Nagelpsoriasis. Akt Dermatol. 2003;29:517-20.
27. de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. Dermatology. 1996;193(4):300-3. Epub 1996/01/01.
28. Manhart R, Rich P. Nail psoriasis. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(5 Suppl 93):S7-13. Epub 2015/10/17.
29. Menter A, Warren RB, Langley RG, Merola JF, Kerr LN, Dennehy EB, et al. Efficacy of ixekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(10):1686-92. Epub 2017/03/23.
30. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Palmoplantar lesions in psoriasis: a study of 3065 patients. Acta Derm Venereol. 2002;82(3):192-5. Epub 2002/10/02.
31. Raposo I, Torres T. Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: Current Treatment and Future Prospects. Am J Clin Dermatol. 2016;17(4):349-58. Epub 2016/04/27.
32. Pettey AA, Balkrishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with

other forms of psoriasis: implications for clinical practice. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):271-5. Epub 2003/08/02.
33. Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. Dermatol Ther. 2018. Epub 2018/03/08.
34. Chung J, Callis Duffin K, Takeshita J, Shin DB, Krueger GG, Robertson AD, et al. Palmoplantar psoriasis is associated with greater impairment of health-related quality of life compared with moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2014;71(4):623-32. Epub 2014/06/05.
35. Wozel G, Klein E, Mrowietz U, Reich K, Sebastian M, Streit V. Scalp psoriasis. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2011;9(1):70-4.
36. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2005;6(6):383-92. Epub 2005/12/14.
37. EuroQol G. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208. Epub 1990/11/05.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.03.2019]
39. von Reenen M, Jannsen B. EQ-5D-5L User Guide (Version 2.1). 2015. Verfügbar unter: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf. [Zugriff am: 06.03.2019]
40. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-6. Epub 1994/05/01.
41. World Health Organization (WHO). Globaler Bericht zur Schuppenflechte. Deutsche Übersetzung des „Global Report on Psoriasis" 2016. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189-ger.pdf;jsessionid=7BC4AD3EFDA2CB9838F799D7AC27E9E9?sequence=11. [Zugriff am: 28.02.2019]
42. Shikiar R, Bresnahan BW, Stone SP, Thompson C, Koo J, Revicki DA. Validity and reliability of patient reported outcomes used in psoriasis: results from two randomized clinical trials. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:53. Epub 2003/11/14.
43. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. Health Qual Life Outcomes. 2006;4:71. Epub 2006/09/29.
44. Radoschewski M, Bellach BM. [The SF-36 in the Federal Health Survey--possibilities and requirements for application at the population level]. Gesundheitswesen. 1999;61 Spec No:S191-9. Epub 2000/03/22. Der SF-36 im Bundes-Gesundheits-Survey--Moglichkeiten und Anforderungen der Nutzung auf der Bevolkerungsebene.
45. Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. Spine (Phila Pa 1976). 2000;25(24):3130-9. Epub 2000/12/22.
46. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473-83. Epub 1992/06/11.

47. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. J Am Acad Dermatol. 2002;47(4):512-8. Epub 2002/09/25.
48. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R1); Guideline for Good Clinical Practice - Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). . 2002. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/01/WC500219562.pdf. [Zugriff am: 05.03.2019]
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07. 2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html. [Zugriff am: 04.03.2019]
50. AbbVie Inc. (AbbVie). Statistical Analysis Plan M16-178 (Version 1.0) - 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 (07.11.2017). 2017.
51. ClinicalTrials.gov. NCT03255382 - Titel: 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. 2018. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03255382. [Zugriff am: 15.02.2019]
52. EU-CTR. 2016-003718-28 - Titel: 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 [...]. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003718-28. [Zugriff am: 15.02.2019]
53. ICTRP. EUCTR2016-003718-28-DE - Titel: Study comparing risankizumab and Fumaderm, for the treatment of a moderate to severe inflammatory disease of the skin called psoriasis in patients who have never been treated with oral or injectable drugs. Patients will know which drug they receive, the person evaluating the skin will not. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003718-28-DE. [Zugriff am: 15.02.2019]
54. PharmNet.Bund. 2016-003718-28 - Titel: 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. 0000. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html. [Zugriff am: 15.02.2019]
55. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. J Dtsch Dermatol Ges. 2014;12(1):48-57. Epub 2014/01/08.
56. AbbVie Inc. (AbbVie). Clinical Study Protocol M16-178 - 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 (28.11.2017). 2017.

57. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen zur Studie M16-178 - Gesamtpopulation. 2019.

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[26]] – 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

[26] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.02.2019
Zeitsegment	1947 bis 14.02.2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	risankizumab.mp.	136
2	exp risankizumab/	128
3	BI-655066.mp.	62
4	BI655066.mp.	4
5	ABBV-066.mp.	11
6	ABBV066.mp.	1
7	1612838-76-2.rn.	122
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	169
9	psoria*.mp.	92122
10	exp psoriasis/	85471
11	pustulo*.mp.	5634
12	9 or 10 or 11	96336
13	random*.tw.	1392959
14	placebo*.mp.	438526
15	double-blind*.tw.	200672
16	13 or 14 or 15	1651520
17	8 and 12 and 16	35

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.02.2019
Zeitsegment	1946 bis 14.02.2019 (keine Einschränkung)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	risankizumab.mp.	37
2	BI-655066.mp.	14
3	BI655066.mp.	1
4	ABBV-066.mp.	0
5	ABBV066.mp.	1

6	1612838-76-2.rn.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	44
8	psoria*.mp.	50078
9	exp psoriasis/	36996
10	pustulo*.mp.	2743
11	8 or 9 or 10	51905
12	randomi#ed controlled trial.pt.	476258
13	randomi#ed.mp.	805653
14	placebo.mp.	201726
15	12 or 13 or 14	861787
16	7 and 11 and 15	8

Datenbankname Cochrane
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 15.02.2019
Zeitsegment 1991 bis Januar 2019
Suchfilter keiner

#	**Suchbegriff**	**Ergebnis**
1	risankizumab.mp.	43
2	BI-655066.mp.	21
3	BI655066.mp.	0
4	ABBV-066.mp.	9
5	ABBV066.mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	50
7	psoria*.mp.	6429
8	exp psoriasis/	2824
9	pustulo*.mp.	116
10	7 or 8 or 9	6470
11	6 and 10	32

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.02.2019
Suchstrategie	Risankizumab OR BI655066 OR BI-655066 OR ABBV066 OR ABBV-066 OR 1612838-76-2 [intervention]
URL-Suchstrategie	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=Risankizumab+OR+BI655066+OR+BI-655066+OR+ABBV066+OR+ABBV-066+OR+1612838-76-2+&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=
Treffer	30

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
URL_Suchstrategie	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Risankizumab+OR+BI655066+OR+BI-655066+OR+%28BI+655066%29+OR+ABBV066+OR+ABBV-066+OR+%28ABBV+066%29+OR+1612838-76-2
Datum der Suche	15.02.2019

Suchstrategie	Risankizumab OR BI655066 OR BI-655066 OR (BI 655066) OR ABBV066 OR ABBV-066 OR (ABBV 066) OR 1612838-76-2
Treffer	22

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	15.02.2019
Suchstrategie	Risankizumab OR BI655066 OR BI-655066 OR ABBV066 OR ABBV-066 OR 1612838-76-2
Treffer	178 Treffer für 42 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	15.02.2019
Suchstrategie	?Risankizumab? [Active Substance] ODER ?Risankizumab? [Textfelder] ODER ?BI 655066? [Textfelder] ODER ?BI-655066? [Textfelder] ODER ?BI655066?[Textfelder] ODER ?ABBV-066? [Textfelder] ODER ?ABBV 066? [Textfelder] ODER ?ABBV066? [Textfelder] ODER ?1612838-76-2? [CAS-number]
Treffer	18

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01577550	Single Rising Dose Study of BI 655066 in Patients With Moderate and Severe Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577550	A3 Vergleichstherapie
(2)	NCT02031276	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Patients With Active, Moderate-to-severe Crohn's Disease.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031276	A1 Patientenpopulation
(3)	NCT02047110	BI 655066 Proof of Concept Dose Finding Study in Ankylosing Spondylitis (AS). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047110	A1 Patientenpopulation
(4)	NCT02054481	BI 655066 Dose Ranging in Psoriasis, Active Comparator Ustekinumab. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054481	A2 Intervention
(5)	NCT02203851	Extension Trial Assessing the Safety and Efficacy of BI 655066/ABBV-066/Risankizumab in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203851	A5 Studientyp
(6)	NCT02443298	Efficacy and Safety of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Patients With Severe Persistent Asthma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443298	A1 Patientenpopulation
(7)	NCT02513459	A Long Term Extension Trial of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513459	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(8)	NCT02596217	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Healthy Asian and Caucasian Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596217	A1 Patientenpopulation
(9)	NCT02672852	BI 655066 / ABBV-066 (Risankizumab) in Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Randomized Withdrawal and Re-treatment. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672852	A3 Vergleichstherapie
(10)	NCT02684357	BI 655066 Compared to Placebo & Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684357	A3 Vergleichstherapie
(11)	NCT02684370	BI 655066 (Risankizumab) Compared to Placebo and Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684370	A3 Vergleichstherapie
(12)	NCT02694523	BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Compared to Active Comparator (Adalimumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02694523	A6 Studiendauer
(13)	NCT02719171	BI 655066/ABBV-066/Risankizumab Compared to Placebo in Patients With Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719171	A3 Vergleichstherapie
(14)	NCT02772601	This Study Tests the Effect of Risankizumab on the Metabolism in the Liver of Five Additional Drugs to Study Possible Drug Interactions in Patients With Psoriasis With or Without Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772601	A5 Studientyp
(15)	NCT02986373	A Study to Investigate Safety With Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study 1311.5. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02986373	A5 Studientyp
(16)	NCT03000075	BI 655066 (Risankizumab) Compared to Placebo in Japanese Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000075	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(17)	NCT03022045	A Study to Assess Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of Risankizumab Administered Subcutaneously in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022045	A3 Vergleichstherapie
(18)	NCT03047395	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab for Maintenance in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (LIMMITLESS). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047395	A5 Studientyp
(19)	NCT03104413	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104413	A1 Patientenpopulation
(20)	NCT03105102	A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Crohn's Disease Who Responded to Induction Treatment in M16-006 or M15-991; or Completed M15-989. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03105102	A1 Patientenpopulation
(21)	NCT03105128	A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03105128	A1 Patientenpopulation
(22)	NCT03219437	A Study Comparing the Safety and Efficacy of Risankizumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219437	A2 Intervention
(23)	NCT03398135	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Ulcerative Colitis Who Responded to Induction Treatment in M16-067 or M16-065. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03398135	A1 Patientenpopulation
(24)	NCT03398148	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Have Failed Prior Biologic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03398148	A1 Patientenpopulation
(25)	NCT03478787	Risankizumab Versus Secukinumab for Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter:	A7 Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478787	
(26)	NCT03518047	Risankizumab Therapy Versus Placebo for Subjects With Psoriasis in the Russian Federation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518047	A3 Vergleichstherapie
(27)	NCT03671148	A Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(Ies). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671148	A1 Patientenpopulation
(28)	NCT03675308	A Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or Intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675308	A1 Patientenpopulation
(29)	NCT03706040	A Study to Evaluate Risankizumab in Adult and Adolescent Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706040	A1 Patientenpopulation
EU-CTR			
(30)	2012-004384-48	A 48 weeks study of three different dose regimens of BI 655066 administered subcutaneously in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis (randomised, dose-ranging, active-comparator- [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004384-48	A2 Intervention
(31)	2013-002902-29	A phase II, multicenter, randomized, double-blind, multiple dose, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, pharmacokinetics, and safety of BI 655066, an IL-23 p19 antagoni [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002902-29	A1 Patientenpopulation
(32)	2013-003666-13	A 48 weeks, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof of concept and dose finding study of three different dose regimens of BI 655066 administered subcutaneously in patients wit [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003666-13	A3 Vergleichstherapie
(33)	2014-001687-36	An open label extension trial assessing the safety and and efficay of BI 655066 administered subcutaneously in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001687-36	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(34)	2014-004932-20	A phase IIa, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to assess the safety and efficacy of subcutaneously administered BI 655066 (risankizumab) as add-on therapy over 24 w [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004932-20	A1 Patientenpopulation
(35)	2014-005102-38	BI 655066 / ABBV-066 (risankizumab) versus placebo In a Multicenter randomized double-blind study in patients with Moderate to severe chronic plaque psoriasis evaluating the efficacy and safety [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005102-38	A3 Vergleichstherapie
(36)	2014-005117-23	BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005117-23	A3 Vergleichstherapie
(37)	2015-001834-15	An open label, single group, long term safety extension trial of BI 655066, in patients with moderately to severely active Crohn's disease. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001834-15	A1 Patientenpopulation
(38)	2015-003622-13	BI 655066 versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003622-13	A3 Vergleichstherapie
(39)	2015-003623-65	BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus adalimumab in a randomized, double blind, parallel group trial in moderate to severe plaque psoriasis to assess safety and efficacy after 16 weeks of treatm [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003623-65	A6 Studiendauer
(40)	2015-003625-34	A randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-ranging study of BI 655066 / ABBV-066 / risankiumab in patients with active psoriatic arthritis. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003625-34	A1 Patientenpopulation
(41)	2016-003046-87	A multicenter, open Label study to assess the safety and efficacy of rIsankizuMab for MaInTenance in moderate to severe pLaquE type pSoriaSis (LIMMITLESS). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003046-87	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(42)	2016-003113-94	Phase 2 Single-Arm Open-Label Extension Study to Investigate Safety with Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study 1311.5. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003113-94	A5 Studientyp
(43)	2016-003123-32	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003123-32	A1 Patientenpopulation
(44)	2016-003190-17	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Fail [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003190-17	A1 Patientenpopulation
(45)	2016-003191-50	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Crohn's Disease Who Res [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003191-50	A1 Patientenpopulation
(46)	2016-004676-22	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis Who [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004676-22	A1 Patientenpopulation
(47)	2016-004677-40	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004677-40	A1 Patientenpopulation
(48)	2017-002464-40	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or intolerance to B [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002464-40	A1 Patientenpopulation
(49)	2017-002465-22	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or intolerance to at Leas [...]. Eudra CT. 0000.	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002465-22	
(50)	2017-004932-12	A Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Secukinumab for the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis who are C [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004932-12	A7 Publikationstyp
ICTRP			
(51)	DRKS00006788	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Multiple Dose, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of BI 655066, an IL-23 p19 Antagonist Monoclonal Antibody, in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease, Who Are naïve to, or Were Previously Treated With Anti-TNF Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006788	A1 Patientenpopulation
(52)	EUCTR2012-004384-48-FI	BI 655066 dose ranging in psoriasis, active comparator ustekinumab. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004384-48-FI	A2 Intervention
(53)	EUCTR2013-002902-29-BE	Efficacy, safety and pharmacokinetics of BI 655066 in patients with active, moderate-to-severe Crohn's disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002902-29-BE	A1 Patientenpopulation
(54)	EUCTR2013-003666-13-ES	BI 655066 proof of concept dose finding study in AS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003666-13-ES	A1 Patientenpopulation
(55)	EUCTR2014-001687-36-FI	Extension trial assessing the safety and efficacy of BI 655066 in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001687-36-FI	A5 Studientyp
(56)	EUCTR2014-004932-20-BE	Efficacy and safety of BI 655066 (risankizumab) in patients with severe persistent asthma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004932-20-BE	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(57)	EUCTR2014-005102-38-DE	BI 655066 / ABBV-066 (risankizumab) in moderate to severe chronic plaque psoriasis with randomized withdrawal and retreatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005102-38-DE	A2 Intervention
(58)	EUCTR2014-005117-23-DE	BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) compared to placebo and active comparator (ustekinumab) in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005117-23-DE	A3 Vergleichstherapie
(59)	EUCTR2015-001834-15-ES	A long term extension trial of BI 655066 in patients with moderately to severely active Crohn's disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001834-15-ES	A1 Patientenpopulation
(60)	EUCTR2015-003622-13-BE	BI 655066 compared to placebo and ustekinumab in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003622-13-BE	A3 Vergleichstherapie
(61)	EUCTR2015-003623-65-DE	BI 655066 (risankizumab) compared to active comparator (adalimumab) in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003623-65-DE	A6 Studiendauer
(62)	EUCTR2015-003625-34-FI	BI 655066 / ABBV-066 / risankizumab compared to placebo in patients with active psoriatic arthritis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003625-34-FI	A1 Patientenpopulation
(63)	EUCTR2016-003113-94-CZ	Phase 2, Single-Arm, Open-Label Extension Study to Investigate Safety with Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study 1311.5. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003113-94-CZ	A5 Studientyp
(64)	EUCTR2017-004932-12-DE	Risankizumab versus Secukinumab for Subjects with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004932-12-DE	A7 Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(65)	EUCTR2017-004932-12-ES	Risankizumab versus Secukinumab for Subjects with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004932-12-ES	A7 Publikationstyp
(66)	EUCTR2017-004932-12-FR	Risankizumab versus Secukinumab for Subjects with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004932-12-FR	A7 Publikationstyp
(67)	EUCTR2017-004932-12-NL	Risankizumab versus Secukinumab for Subjects with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004932-12-NL	A7 Publikationstyp
(68)	JPRN-JapicCTI-183997	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Have Failed Prior Biologic Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183997	A1 Patientenpopulation
(69)	JPRN-JapicCTI-184008	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Ulcerative Colitis Who Responded to Induction Treatment in M16-067 or M16-065. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184008	A1 Patientenpopulation
(70)	NCT01577550	Single Rising Dose Study of BI 655066 in Patients With Moderate and Severe Psoriasis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01577550	A2 Intervention
(71)	NCT02203851	Extension Trial Assessing the Safety and Efficacy of BI 655066/ABBV-066/Risankizumab in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203851	A5 Studientyp
(72)	NCT02443298	Efficacy and Safety of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Patients With Severe Persistent Asthma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443298	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(73)	NCT02596217	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Healthy Asian and Caucasian Male Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596217	A1 Patientenpopulation
(74)	NCT02672852	BI 655066 / ABBV-066 (Risankizumab) in Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Randomized Withdrawal and Re-treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02672852	A6 Studiendauer
(75)	NCT02684357	BI 655066 Compared to Placebo & Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684357	A3 Vergleichstherapie
(76)	NCT02694523	BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Compared to Active Comparator (Adalimumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02694523	A6 Studiendauer
(77)	NCT02719171	BI 655066/ABBV-066/Risankizumab Compared to Placebo in Patients With Active Psoriatic Arthritis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719171	A1 Patientenpopulation
(78)	NCT02772601	This Study Tests the Effect of Risankizumab on the Metabolism in the Liver of Five Additional Drugs to Study Possible Drug Interactions in Patients With Psoriasis With or Without Psoriatic Arthritis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02772601	A5 Studientyp
(79)	NCT03000075	BI 655066 (Risankizumab) Compared to Placebo in Japanese Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000075	A2 Intervention
(80)	NCT03022045	A Study to Assess Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of Risankizumab Administered Subcutaneously in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03022045	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(81)	NCT03047395	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab for Maintenance in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (LIMMITLESS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047395	A5 Studientyp
(82)	NCT03104413	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104413	A1 Patientenpopulation
(83)	NCT03105102	A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Crohn's Disease Who Responded to Induction Treatment in M16-006 or M15-991; or Completed M15-989. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105102	A1 Patientenpopulation
(84)	NCT03105128	A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105128	A1 Patientenpopulation
(85)	NCT03219437	A Study Comparing the Safety and Efficacy of Risankizumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219437	A7 Publikationstyp
(86)	NCT03398135	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Ulcerative Colitis Who Responded to Induction Treatment in M16-067 or M16-065. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03398135	A1 Patientenpopulation
(87)	NCT03398148	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Have Failed Prior Biologic Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03398148	A1 Patientenpopulation
(88)	NCT03478787	Risankizumab Versus Secukinumab for Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03478787	A7 Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(89)	NCT03671148	A Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(Ies). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03671148	A1 Patientenpopulation
(90)	NCT03675308	A Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or Intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675308	A1 Patientenpopulation
(91)	NCT03706040	A Study to Evaluate Risankizumab in Adult and Adolescent Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03706040	A1 Patientenpopulation
PharmNet.Bund			
(92)	2016-003191-50	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Crohn's Disease Who Responded to Induction Treatment in M. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
(93)	2012-004384-48	A 48 weeks study of three different dose regimens of BI 655066 administered subcutaneously in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis (randomised, dose-ranging, active-comparator-controlled (ustekinumab), double-blind within dose groups of BI 655066). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
(94)	2013-003666-13	A 48 weeks, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof of concept and dose finding study of three different dose regimens of BI 655066 administered subcutaneously in patients with ankylosing spondylitis.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
(95)	2014-001687-36	An open label extension trial assessing the safety and efficay of BI 655066/ABBV-066/risankizumab administered subcutaneously in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(96)	2014-004932-20	A phase IIa, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to assess the safety and efficacy of subcutaneously administered BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) as add-on therapy over 24 weeks in patients with severe persistent asthma.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
(97)	2014-005102-38	BI 655066 / ABBV-066 (risankizumab) versus placebo In aMulticenter randomized double-blind study in patients withModerate to severe chronic plaque psoriasis evaluating theefficacy and safety with randomized withdrawal and re-treatment(IMMhance). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
(98)	2014-005117-23	BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab andplacebo comparators in a randomized double blind trIal forMaintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis(UltIMMa-1). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Vergleichstherapie
(99)	2015-001834-15	An open label, single group, long term safety extension trial of BI 655066/ABBV-066 (risankizumab), in patients with moderately to severely active Crohn's disease. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
(100)	2015-003622-13	BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab andplacebo comparators in a randomized double blind trIal forMaintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis-2(UltIMMa-2). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Vergleichstherapie
(101)	2015-003623-65	BI 655066 (risankizumab) versus adalimumab in a randomized, double blind, parallel group trial in moderate to severe plaque psoriasis to assess safety and efficacy after 16 weeks of treatment and after inadequate adalimumab treatment response (IMMvent). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Studiendauer
(102)	2015-003625-34	A randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, doseranging study of BI 655066/ABBV-066/risankizumab in patients with active psoriatic arthritis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(103)	2016-003046-87	A multicenter, open Label study to assess the safety and efficacy of rIsankizuMab for MaInTenance in moderate to severe pLaquE type pSoriaSis (LIMMITLESS). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Studientyp
(104)	2016-003113-94	Phase 2 Single-Arm Open-Label Extension Study to Investigate Safety with Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study 1311.5. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Studientyp
(105)	2016-003123-32	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
(106)	2016-003190-17	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
(107)	2016-004677-40	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Have Failed Prior Biologic Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
(108)	2017-004932-12	A Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Secukinumab for the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Publikationstyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-133 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 4.3.1.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-133 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M16-178

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist, die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab im Vergleich zu Fumaderm® bei Patienten (≥ 18 und < 80 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die systemtherapienaiv sind und für eine systemische Therapie infrage kommen, zu untersuchen. Um die Wirksamkeit von Risankizumab im Vergleich zu Fumaderm® zu untersuchen, wurde folgender primärer Endpunkt erhoben: - Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 24 Nullhypothese: Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 24 ist nicht verschieden bei Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung im Gegensatz zu einer Fumaderm®-Behandlung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene (mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeit), multizentrische, aktivkontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Risankizumab: Fumaderm®)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab drei Amendments zum ursprünglichen Protokoll (05.01.2017). Änderungen vom ursprünglichen Protokoll zum Amendment 1 (13.03.2017) waren im Wesentlichen Klarstellungen/Fehlerfreiheit von verschiedenen Abschnitten, editorielle Änderungen oder Änderungen, um die Konsistenz im Protokoll zu wahren. Wesentliche Änderungen im Amendment 2 (05.07.2017) waren die Änderungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bezüglich erlaubter Phototherapievorbehandlung: Photochemotherapie wurde ausgeschlossen und eine Vorbehandlung mit Phototherapie wurde auf maximal 20 % der Patienten begrenzt. Eine weitere Änderung gab es bzgl. der Stratifizierung, die bei der Randomisierung verwendet wurde: anstelle nach Zentren wurde nach vorangegangener Phototherapie stratifiziert (keine Patienten wurden vor Amendment 1 eingeschlossen). Weitere Änderungen im Amendment 2 und Änderungen im Amendment 3 (28.11.2017) waren im Wesentlichen Klarstellungen/Fehlerfreiheit von verschiedenen Abschnitten, editorielle Änderungen oder Änderungen, um die Konsistenz im Protokoll zu wahren
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u>
		- männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 und < 80 Jahren
		- chronische Plaque-Psoriasis seit mindestens 6 Monaten vor Einnahme der Studienmedikation. Dauer der Erkrankung kann auf Einschätzung des Patienten beruhen.
		- mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (mit oder ohne psoriatischer Arthritis)
		  - betroffene BSA > 10 % und
		  - PASI > 10 und
		  - DLQI > 10
		- systemtherapienaiv und geeignet für eine systemische Therapie nach Einschätzung des Prüfarztes
		- Patienten mit unzureichendem Ansprechen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber topischer Therapie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis
		- geeignet für eine Therapie mit Fumaderm®, Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie
		- weibliche Teilnehmer, sofern nicht post-menopausal, müssen für die Dauer der Studie und bis mindestens 15 Wochen nach der letzten Dosis Risankizumab oder Fumaderm® eine effektive

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Empfängnisverhütung einsetzen, dürfen nicht schwanger sein oder stillen - weibliche Teilnehmer, sofern nicht postmenopausal oder permanent chirurgisch sterilisiert, müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest beim Screening und einen negativen Urin-Schwangerschaftstest an Tag 1 haben - Vorliegen einer Einwilligungserklärung <u>Ausschlusskriterien:</u> - Patienten mit: - einer anderen Form (non-plaque) der Psoriasis (inklusive der guttaten, der erythrodermalen oder der pustulösen Form) - einer medikamenteninduzierten Form der Psoriasis (inklusive einer Exazerbation der Psoriasis aufgrund von Beta-Blockern, Calciumkanal-Blockern oder Lithium) - einer andauernden entzündlichen Erkrankung (ausgenommen Psoriasis), die nach Einschätzung des Prüfarztes die Studienergebnisse verzerren könnte - Patienten die im Vorfeld eine systemische Psoriasis-Therapie (konventionelle systemische Arzneimittel oder Biologika) oder eine Photochemotherapie erhalten haben - Patienten, denen es nicht möglich ist, extremes Sonnenlicht zu vermeiden (z. B. Gärtner oder Dachdecker) oder Nutzung von Solarien oder andere UV-Lichtquellen 4 Wochen vor und während der Studie - Teilnahme an einer anderen experimentellen Studie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Einschluss in die Studie oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der experimentellen Intervention - Einnahme von in der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		verbotenen Medikamenten oder anderen Medikamenten, die die sichere Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten - geplante Administration von Lebendimpfstoffen 6 Wochen vor Beginn oder während der Studie - größere Operation innerhalb der letzten 12 Wochen vor dem Screening oder eine geplante Operation während der Studie - akute Infektion während der letzten zwei Wochen vor Screening (Ausnahme: Erkältung) - bekannte chronische oder relevante akute Infektion (inklusive einer aktiven Tuberkulose, HIV oder einer viralen Hepatitis: QuantiFERON® TB Tests oder PPD (purified protein derivative)-Hauttest werden durchgeführt) - Patienten mit einer dokumentierten Vorgeschichte aktiver TB werden nicht in die Studie eingeschlossen außer sie haben eine vollständige antituberkulotische Therapie erhalten und wurden mit dem TA MD (Therapeutical Area Medical Director) besprochen - dokumentierter aktiver oder vermuteter bösartiger Tumor oder ein bösartiger Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening (außer angemessen behandelter Basal- oder Stachelzellkrebs oder lokaler Gebärmutterhalskrebs) - vorherige oder fortwährende klinisch signifikante Erkrankungen, vorhergehende chirurgische Behandlungen, körperliche Befunde, EKG-Befunde oder abnormale Laborwerte, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Compliance und die Sicherheit des Patienten gefährden oder die Bewertung der Studienergebnisse behindern könnten - bekannte Erkrankung oder Kontraindikation gegen Fumaderm® inklusive: - Bekannte Hypersensitivität gegen Fumarsäureester-Derivate oder andere Komponenten von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fumaderm® oder Fumaderm® Initial - Werte außerhalb des Normbereichs beim kompletten Blutbild - Schwere Lebererkrankung (ALT oder AST > 2 x ULN, Billirubin total >1,5 x ULN) - schwere Nierenschädigung (Serum Kreatinin oberhalb des Normalwertes) - schwere gastrointestinale Erkrankungen (z. B. aktives Gastroduodenalgeschwür) - Unfähigkeit, die Komplexität des Fumaderm® Dosiersystems zu verstehen - aqlle anderen Ausschlusskriterien, die im Fumaderm® Label enthalten sind - eine der folgenden Risikofaktoren für Nierentoxizität: ▪ periphere vaskuläre Erkrankungen ▪ Diabetes mellitus mit Microalbuminuria (UACR > 30 mg/g) beim Screening ▪ Bluthochdruck ▪ Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium 3 oder 4) - Allergie oder Hypersensitivität auf einen systemisch verabreichten biologischen Wirkstoff oder dessen Bestandteile - Frauen, die schwanger sind, stillen oder eine Schwangerschaft während der Studie oder bis zu 15 Wochen nach der letzten Dosis Risankizumab oder Fumaderm® planen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde in 21 Zentren in Deutschland durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: Subkutane Injektion von 150 mg RZB in Woche 0, 4 und 16 Arm 2: Fumaderm® Fumaderm® Initial: Woche 0 - 2 Fumaderm®: ab Woche 3 – Woche 24 Oral 1 – 3 x täglich (1 – 2 Tabletten)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 24 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Anteil der Patienten mit PASI 50/75/90/100 zu den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 - Veränderung des PASI zu den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 im Vergleich zu Baseline - Veränderung der BSA zu den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 - Anteil der Patienten mit sPGA von 0 zu den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 - Veränderung des PPASI zu den Wochen 16 und 24 im Vergleich zu Baseline - Veränderung des PSSI zu den Wochen 16 und 24 im Vergleich zu Baseline - Veränderung des NAPPA-CLIN zu den Wochen 16 und 24 im Vergleich zu Baseline - Veränderung der PSS zu den Wochen 16 und 24 im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 zu den Wochen 16 und 24 - Veränderung des DLQI-Wertes zu den Wochen 16 und 24 im Vergleich zu Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anteil der Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 zu den Wochen 16 und 24 - Veränderung der SF-36 PCS und MCS zu den Wochen 16 und 24 im Vergleich zu Baseline - Veränderung des PBI zu den Wochen 16 und 24 im Vergleich zu Baseline - Veränderung des HADS zu den Wochen 16 und 24 im Vergleich zu Baseline - Veränderung des PtGA zu den Wochen 16 und 24 im Vergleich zu Baseline - Veränderung des EQ-5D-5L, EQ-5D Utility Index und VAS zu den Wochen 16 und 24 im Vergleich zu Baseline <u>Sicherheitsendpunkte:</u> - unerwünschte Ereignisse (UE) - körperliche Untersuchungen - Vitalparameter - klinische Laborwerte (Hämatologie, klinische Chemie und Urinanalyse) <u>Pharmakokinetische Endpunkte:</u> - Konzentration von Risankizumab im Serum - Bestimmung von Antikörpern gegen Risankizumab
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der NAPSI wurde als ein weiterer sekundärer Endpunkt nach Finalisierung des Protokolls hinzugefügt, um eine optimal Auswertung der Daten, die für NAPPA-CLIN erhoben wurden, zu gewährleisten
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung basiert auf Annahmen für den primären Endpunkt, PASI 90 zu Woche 24: 70 % der Patienten im Risankizumab-Arm vs. 35 % der Patienten im Fumaderm®-Arm (Annahmen basierend auf der Risankizumab Investigator's Brochure Edition 1 [75,9 % PASI 90 in Woche 24] und aus der BRIDGE Studie [22,3 % PASI 90 im Fumaderm®-Arm in Woche 16). Unter Verwendung eines zweiseitigen Chi-quadrat Testes zum Signifikanzniveau 5 % und einem 1:1 Randomisierungsverhältnis genügen jeweils 55 Patienten pro Behandlungsarm um eine Power von 94 % zu erreichen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde in einem validierten, zugriffsbeschränkten Randomisierungssystem mittels Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (IVRS/IWRS) generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach vorangegangener Phototherapie (ja/nein)
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	Zuteilung der Studienmedikation erfolgte verdeckt zentral mittels IRT (Interactive Response Technology), Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
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 Randomisierungssequenz wurde in einem validierten, zugriffsbeschränkten Randomisierungssystem generiert. Prüfarzt nahm mittels IRT den Patienten in die Studie auf, IRT wies den Patienten die Studienmedikation basierend auf der Randomisierungssequenz zu.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) ja (für folgende Endpunkte: PASI, BSA, sPGA, PPASI, PSSI und NAPPA-CLIN bzw. NAPSI) (Um die Verblindung des Wirksamkeitsendpunkterhebers zu gewährleisten, wurde sowohl Patienten im Risankizumab-Arm als auch Patienten im Fumarsäureester-Arm ein Verband über die „potenzielle“ Einstichstelle der Risankizumab-Injektion gelegt.)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Offenes Studiendesign, daher nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die ITT-Population wird für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen. Analyse von kategorialen Variablen: Variablen werden anhand von Häufigkeiten und Prozenten zusammengefasst, Behandlungseffekte werden mittels eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(CHM)-Tests stratifiziert nach der Stratifizierungsvariablen verglichen. Die Gewichte für den CMH-Test basieren auf dem Vorschlag von Greenland & Robins. Analyse von stetigen Variablen: Die Veränderung von Baseline des PSS wird mittels des stratifizierten van Elteren-Tests analysiert. Die Mittelwerte zu Baseline und zu den Visiten werden getrennt für die Behandlungsgruppen für die Patienten dargestellt, bei denen sowohl der Baselinewert als auch der Wert zur jeweiligen Visite vorhanden ist. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird anhand einer ANCOVA analysiert (stratifiziert nach Behandlungsgruppe, Baselinewert und Stratifizierungsfaktoren). <u>Imputation von fehlenden Werten:</u> Fehlende Werte für die Wirksamkeitsanalyse werden anhand folgender Methoden ersetzt: - Non-Responder-Imputation (NRI) - Last Observation Carried Forward (LOCF) - As-Observed Cases (OC) (keine Imputation findet statt) - Multiple Imputation (MI)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für den primären Endpunkt Subgruppenanalysen durchgeführt anhand folgender Merkmale: - Alter (<40 Jahre, ≥ 40 – <65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich, weiblich) - Ethnie (weiß, nicht weiß) - Raucherstatus (Raucher, Ex- oder Nichtraucher) - BMI (normal: < 25 kg/m^2, übergewichtig: ≥ 25 – < 30 kg/m^2, adipös: ≥ 30 kg/m^2) - Baseline-PASI (stratifiziert anhand des Medians) - Baseline-sPGA (≤ 2, 3, 4) - vorangegangene Therapie: Phototherapie (ja, nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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) Risankizumab n = 60, Fumarsäureester n = 60 b) Risankizumab n = 60, Fumarsäureester n = 57 c) Risankizumab n = 60, Fumarsäureester n = 60
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 55)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	22. August 2017 (FSFV) – 06. Juli 2018 (LSLV)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CHM: Cochran-Mantel-Haenszel; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensions 5-Level; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCS: Mental component summary; MI: Multiple Imputation; NAPPA-CLIN: Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-Responder-Imputation; NYHA: New York Heart Association; OC: Observed Cases; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBI: Patient Benefit Index; PCS: Physical component summary; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PPD: purified protein derivative; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; PtGA: Patient Global Assessment; RZB: Risankizumab; SF-36: Short Form-36 Health Survey; sPGA: static Physician's Global Assessment; TA MD: Therapeutical Area Medical Director; TB: UACR: Urine Albumin-to-Creatinine Ratio; Tuberkulose; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper limit of normal; UV: Ultraviolett; VAS: Visuelle Analogskala; Assessment; FSFV: first subject first visit (erste Visite eines Studienpatienten), LSLV: last subject last visit (letzte Visite eines Studienpatienten)

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

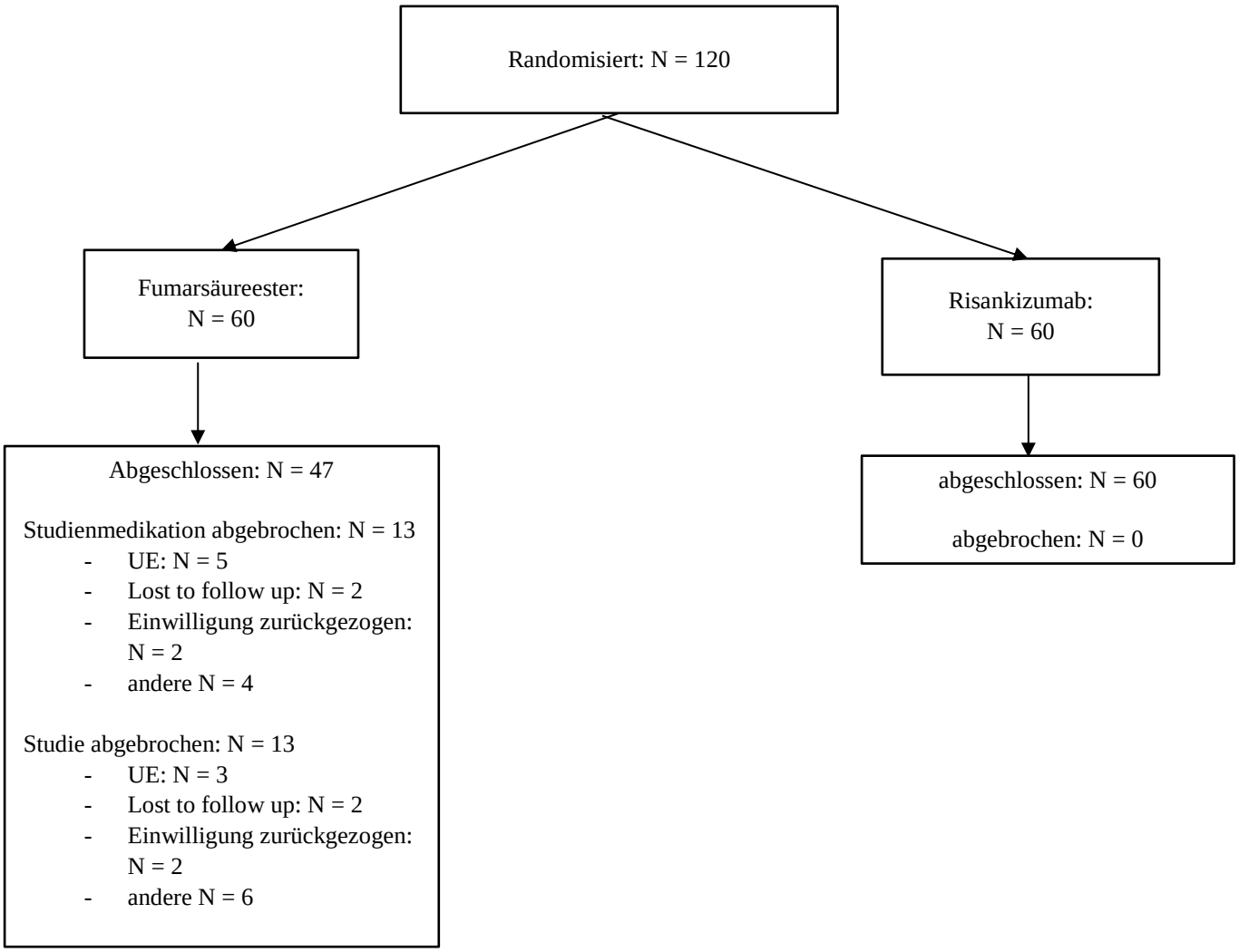


Abbildung 55: Flow-Chart der Studie M16-178

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 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M16-178

Studie: M16-178

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B, C
Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> 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:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung. Es handelt sich um eine offene Studie mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz des offenen Studiendesign ist Mortalität ein klar definierter und objektiv messbarer Endpunkt, so dass der Endpunkt als niedrig verzerrt betrachtet werden kann. Es erfolgte zudem eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: PASI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: BSA

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Juckreiz mittels PSS (Juckreiz)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Juckreiz mittels PSS (Schmerz)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Juckreiz mittels PSS (Rötung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Juckreiz mittels PSS (Brennen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: NAPSI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: PPASI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: PSSI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesundheitszustand erhoben mittels des EQ-5D VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des SF-36

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des DLQI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign, aber mit verblindeter Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aber aufgrund der objektiven Kriterien bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kann für diesen Endpunkt eine Verzerrung ausgeschlossen werden. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

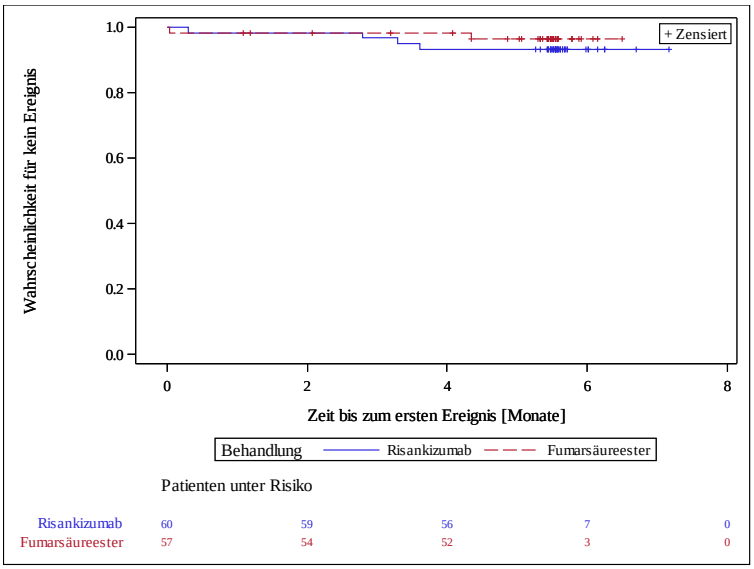
Inhaltsverzeichnis

Seite

Anhang 4-G1: Kaplan-Meier-Kurven für UE von speziellem Interesse 320
Anhang 4-G2: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC 324
Anhang 4-G3: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT 335
Anhang 4-G4: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach SOC 397
Anhang 4-G5: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach PT 400
Anhang 4-G6: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach PT (Sensitivitätsanalyse) 403
Anhang 4-G7: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC, die zum Therapieabbruch führten 405
Anhang 4-G8: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten 408

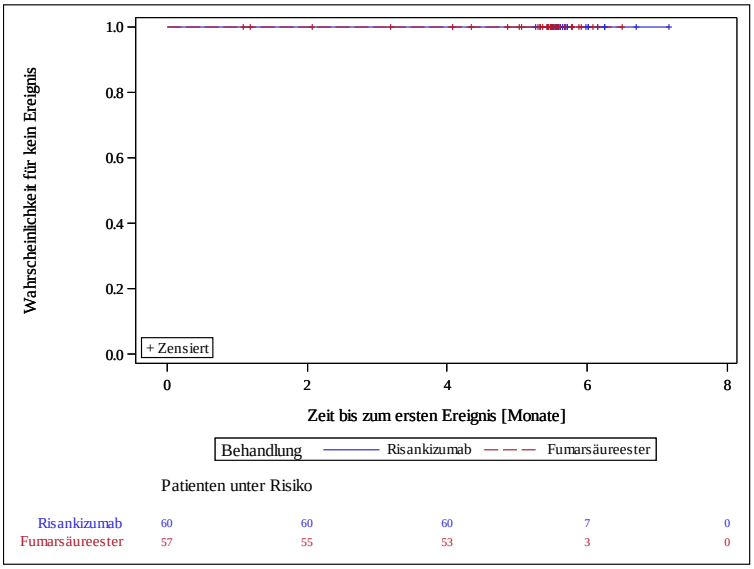
Anhang 4-G1: Kaplan-Meier-Kurven für UE von speziellem Interesse

Table 14.3.3.2.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST: ANY SERIOUS INFECTION, TB, FUNGAL AND OPPORTUNISTIC INFECTION
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

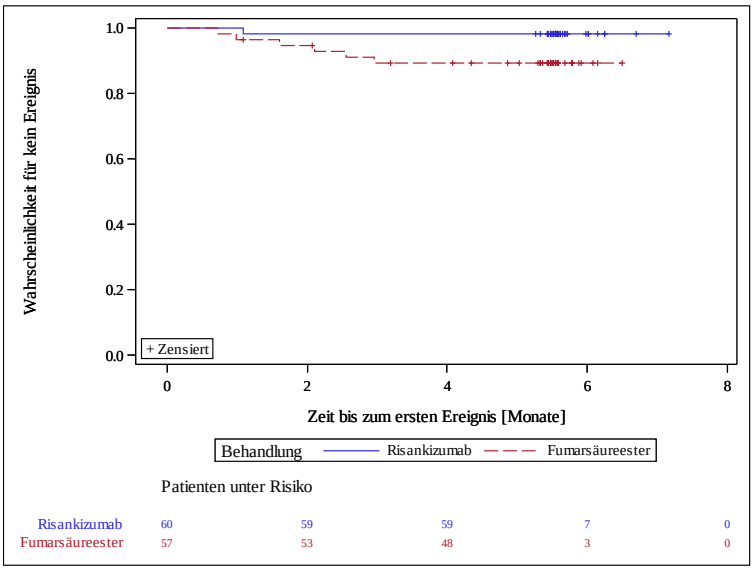
Table 14.3.3.3.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST: ANY MALIGNANCY
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

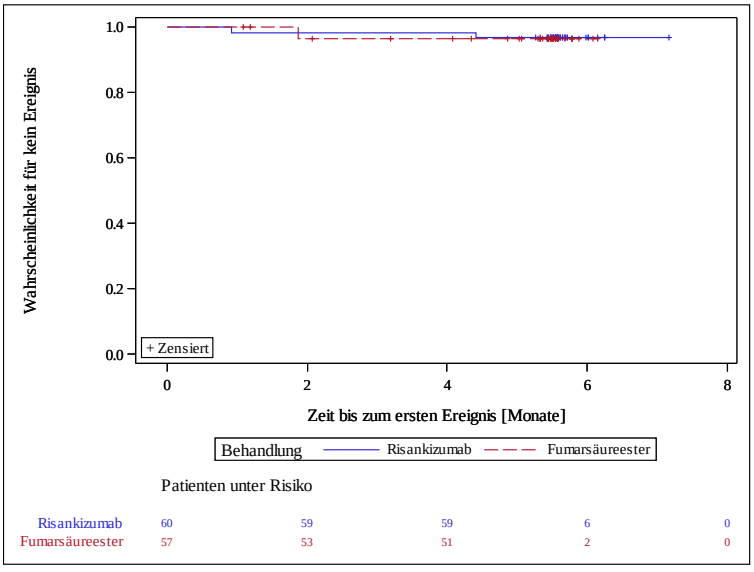
Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE von speziellem Interesse

Table 14.3.3.4.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST: ANY HYPERSENSITIVITY REACTION
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

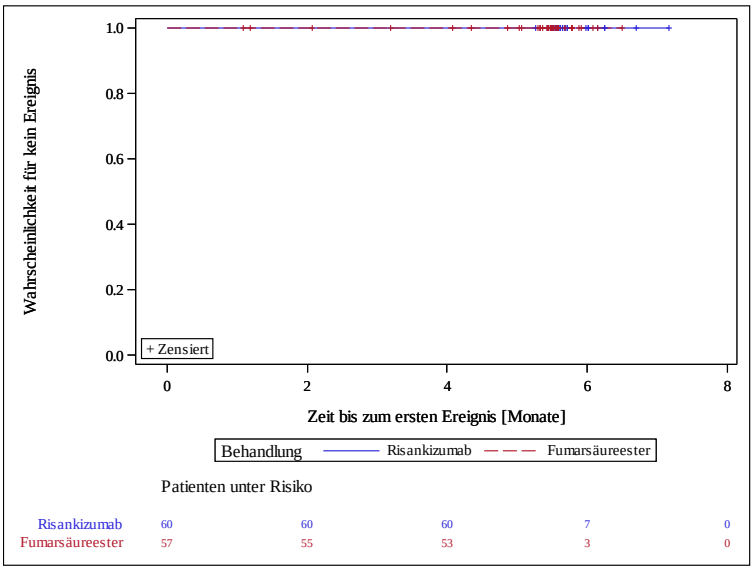
Table 14.3.3.5.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST: ANY HEPATIC EVENT
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE von speziellem Interesse *(Fortsetzung)*

Table 14.3.3.6.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST: ANY ADJUDICATED CV EVENT
SAFETY POPULATION

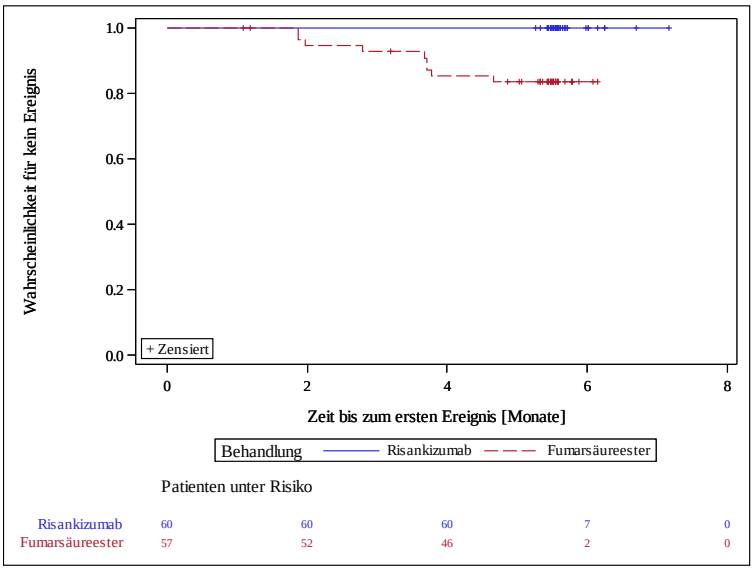


IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE von speziellem Interesse *(Fortsetzung)*

Anhang 4-G2: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC

Table 14.3.5.1.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS
SAFETY POPULATION

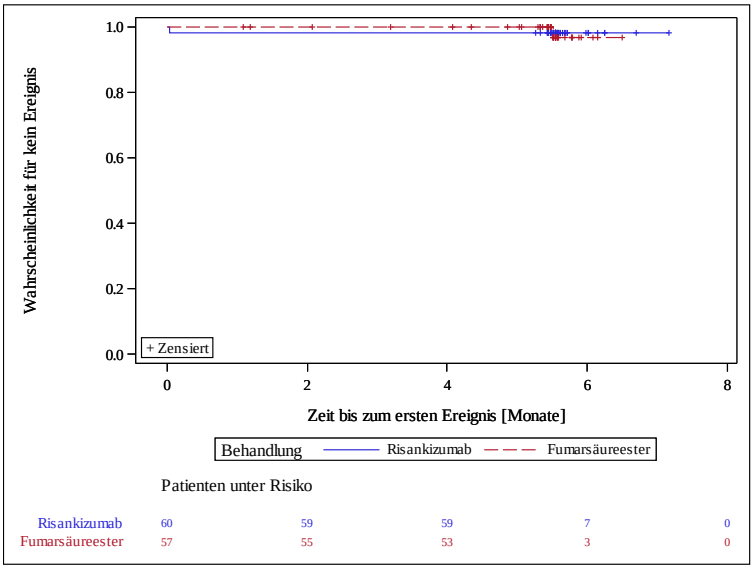


Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	60	60	7	0
Fumarsäureester	57	52	46	2	0

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Table 14.3.5.2.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: CARDIAC DISORDERS
SAFETY POPULATION



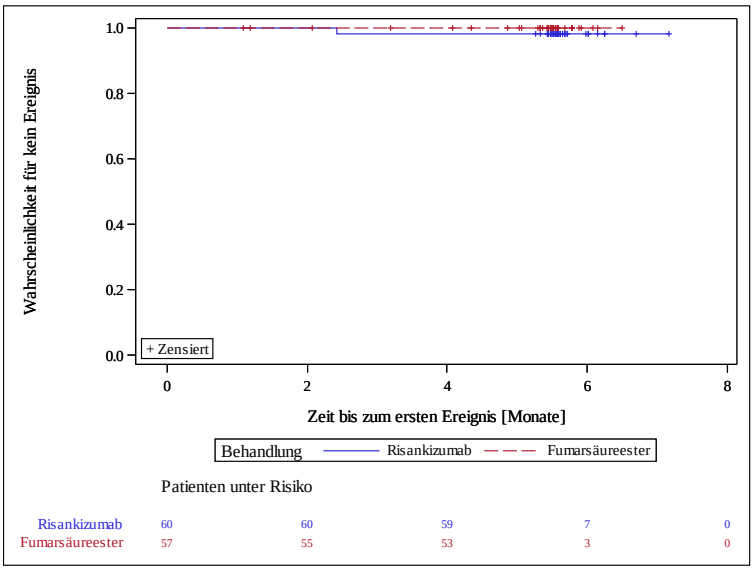
Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	59	59	7	0
Fumarsäureester	57	55	53	3	0

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC

Table 14.3.5.3.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: EAR AND LABYRINTH DISORDERS
SAFETY POPULATION

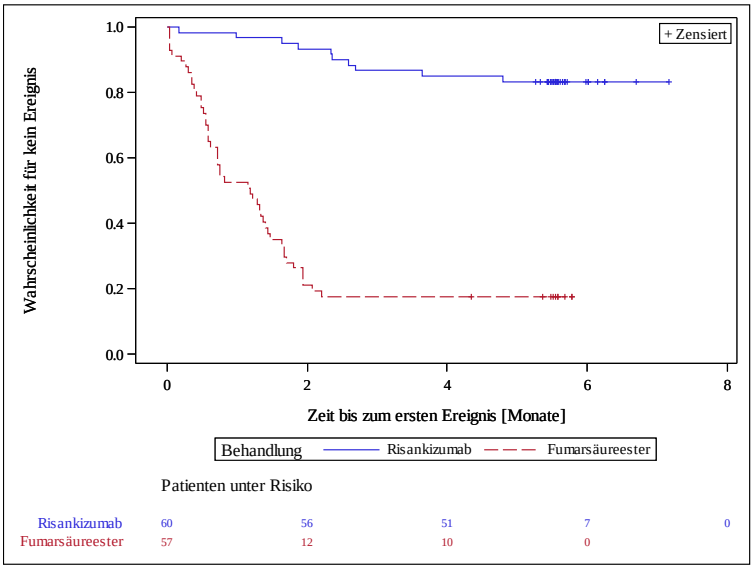


Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	60	59	7	0
Fumarsäureester	57	55	53	3	0

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Table 14.3.5.4.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: GASTROINTESTINAL DISORDERS
SAFETY POPULATION



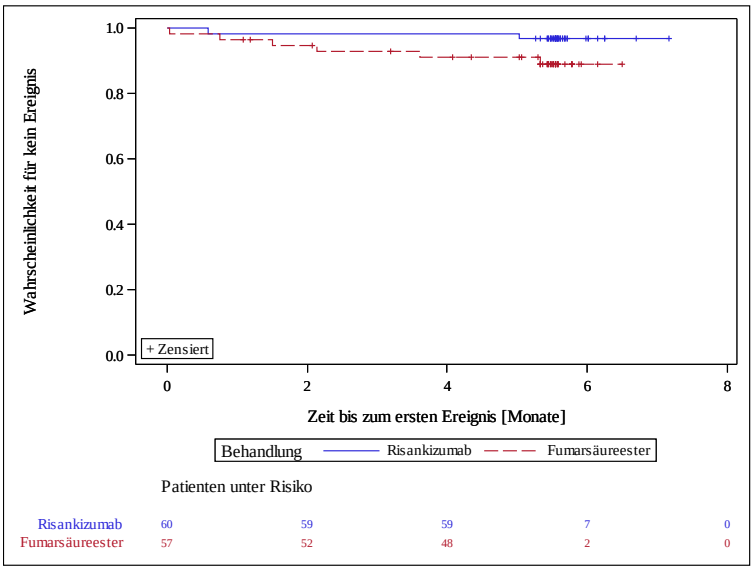
Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	56	51	7	0
Fumarsäureester	57	12	10	0	

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

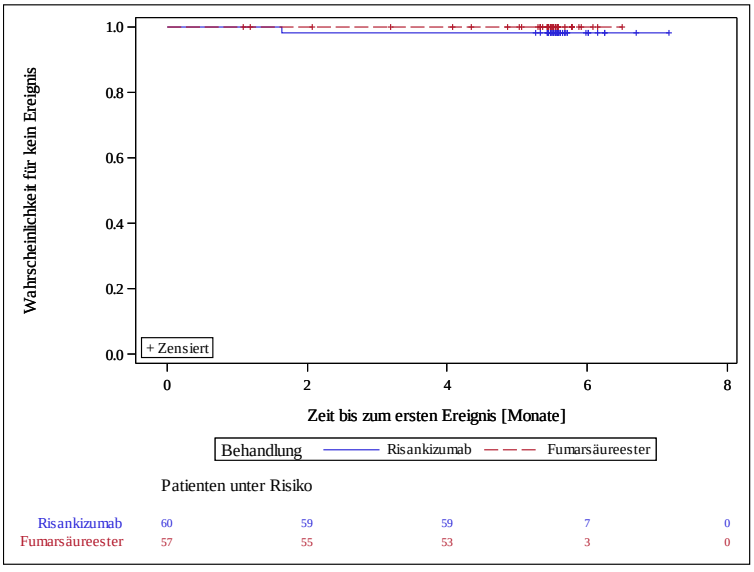
Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC *(Fortsetzung)*

Table 14.3.5.5.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

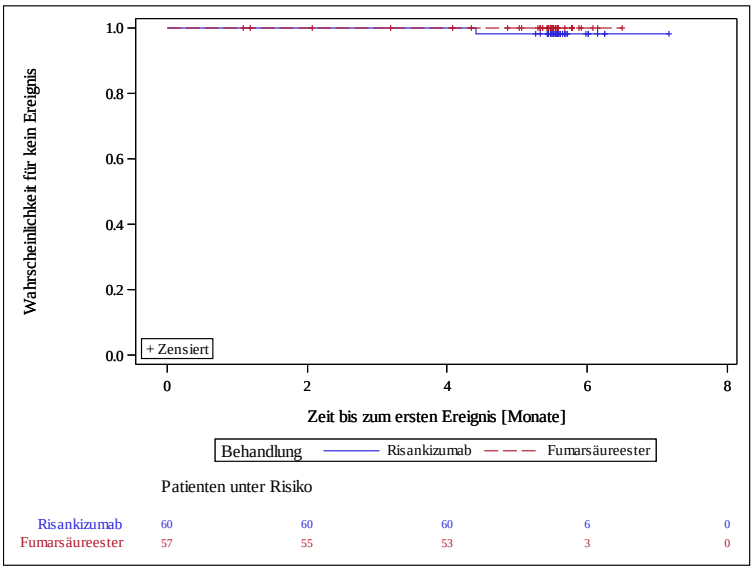
Table 14.3.5.6.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: HEPATOBILIARY DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

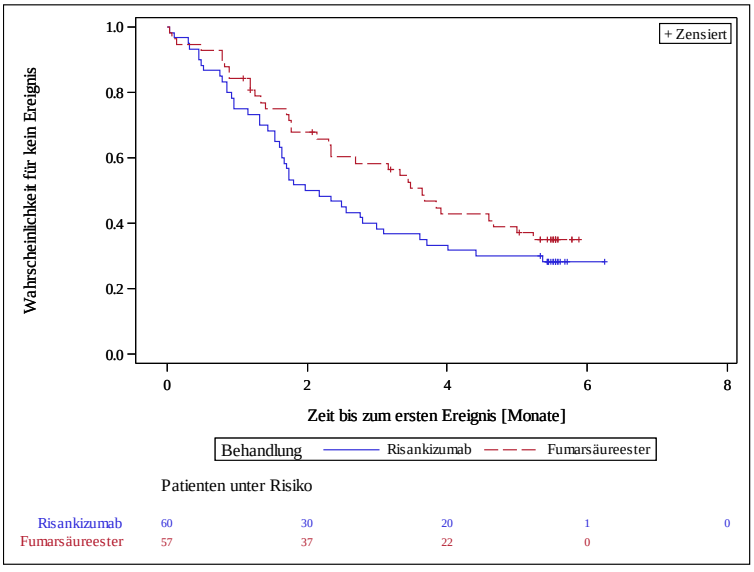
Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC *(Fortsetzung)*

Table 14.3.5.7.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: IMMUNE SYSTEM DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

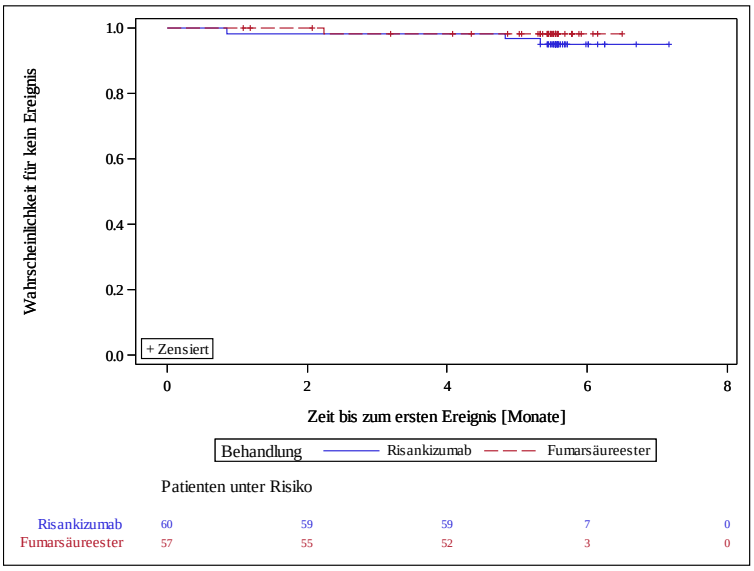
Table 14.3.5.8.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: INFECTIONS AND INFESTATIONS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

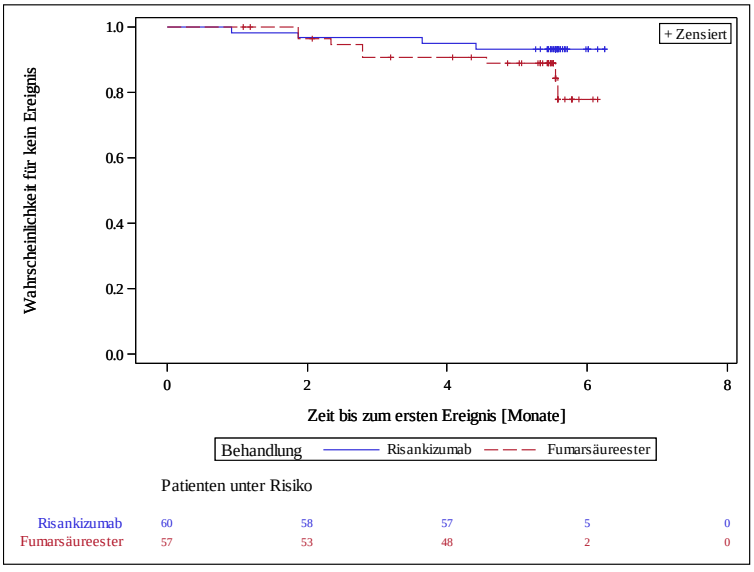
Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC *(Fortsetzung)*

Table 14.3.5.9.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

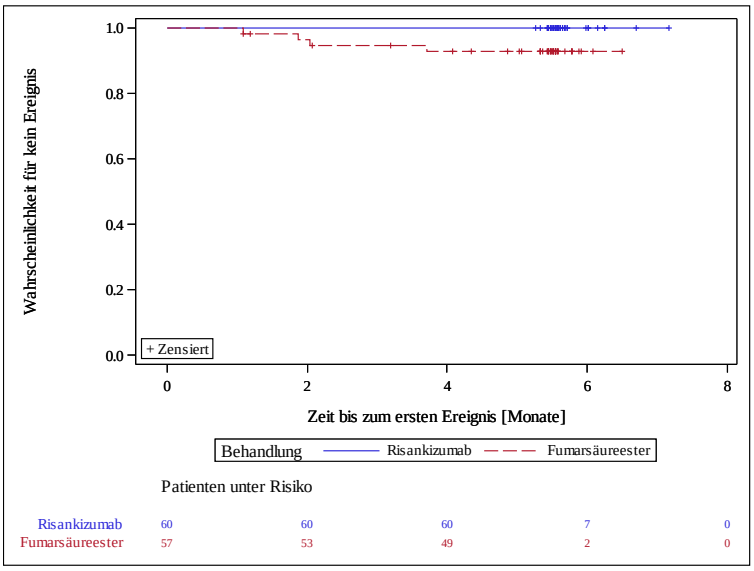
Table 14.3.5.10.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: INVESTIGATIONS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

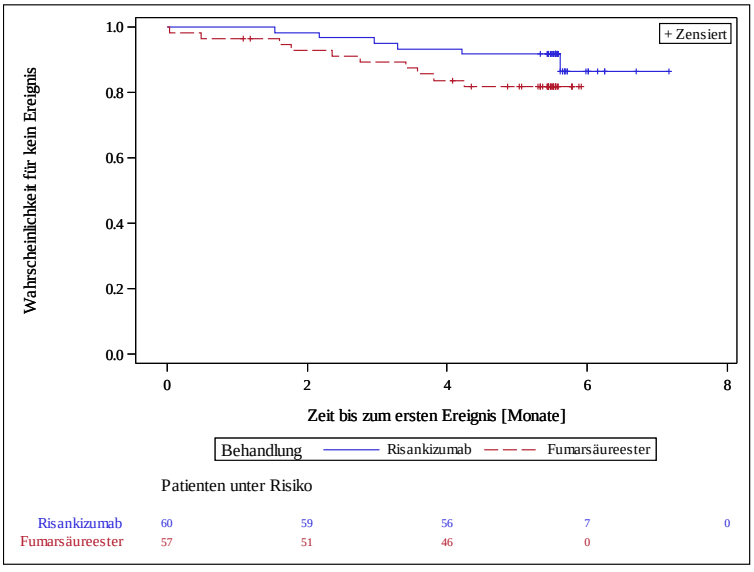
Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC *(Fortsetzung)*

Table 14.3.5.11.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

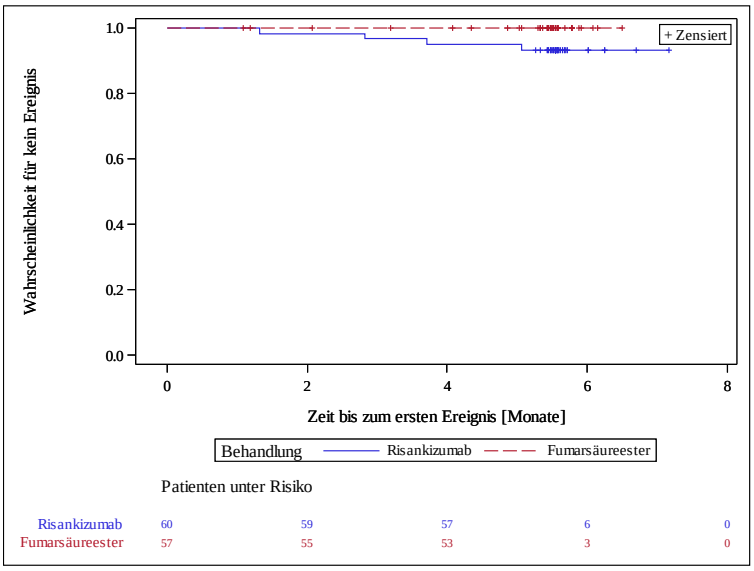
Table 14.3.5.12.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

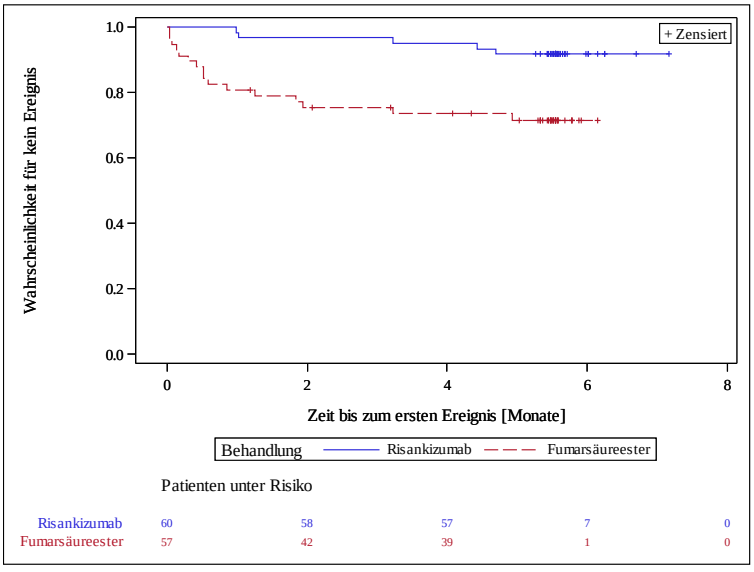
Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC *(Fortsetzung)*

Table 14.3.5.13.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

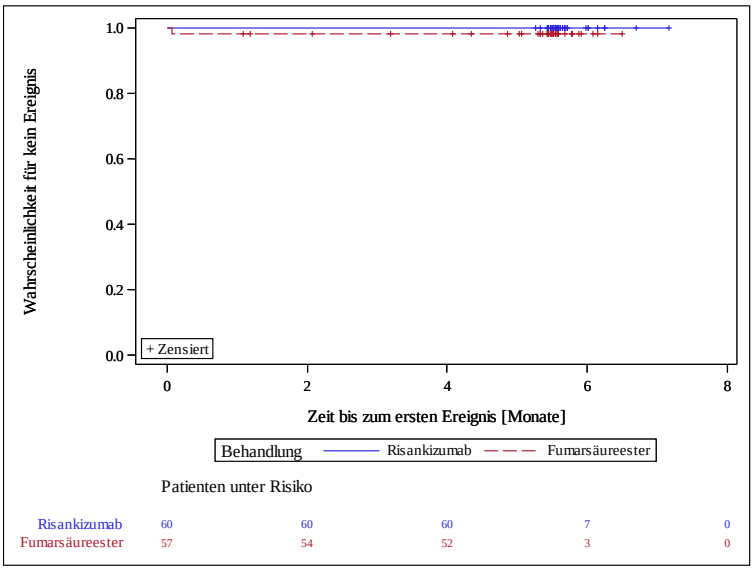
Table 14.3.5.14.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: NERVOUS SYSTEM DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

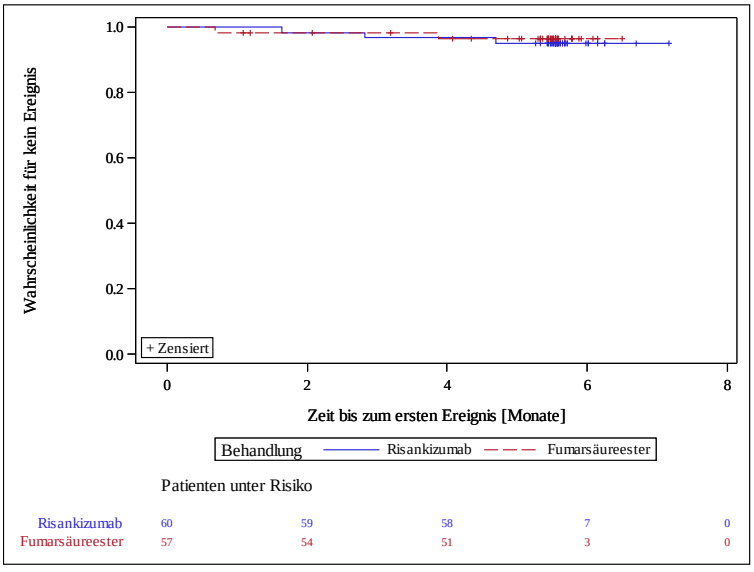
Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC *(Fortsetzung)*

Table 14.3.5.15.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: PSYCHIATRIC DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

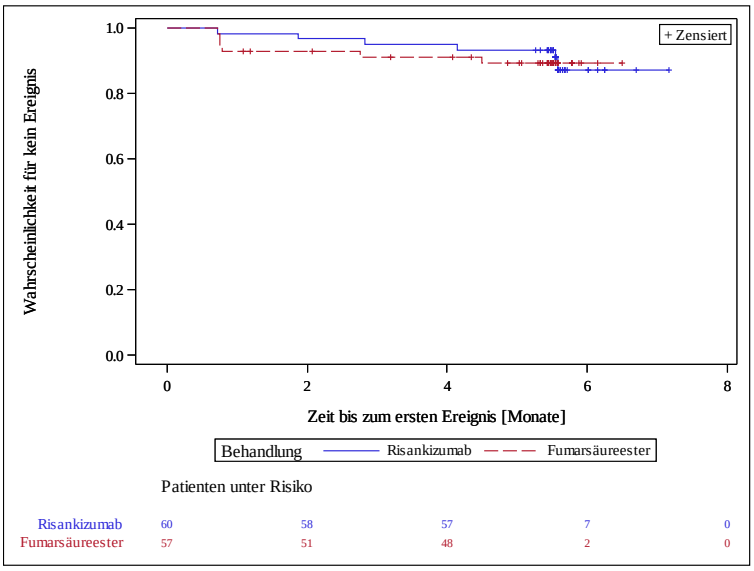
Table 14.3.5.16.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: RENAL AND URINARY DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

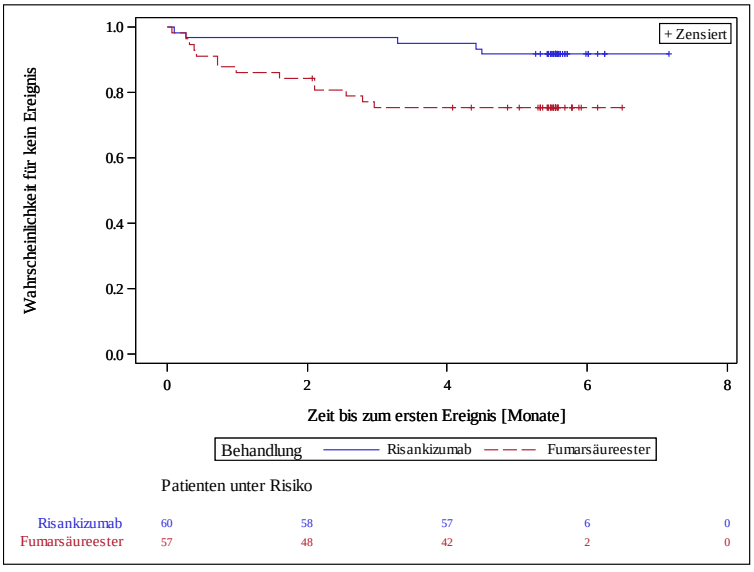
Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC *(Fortsetzung)*

Table 14.3.5.17.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

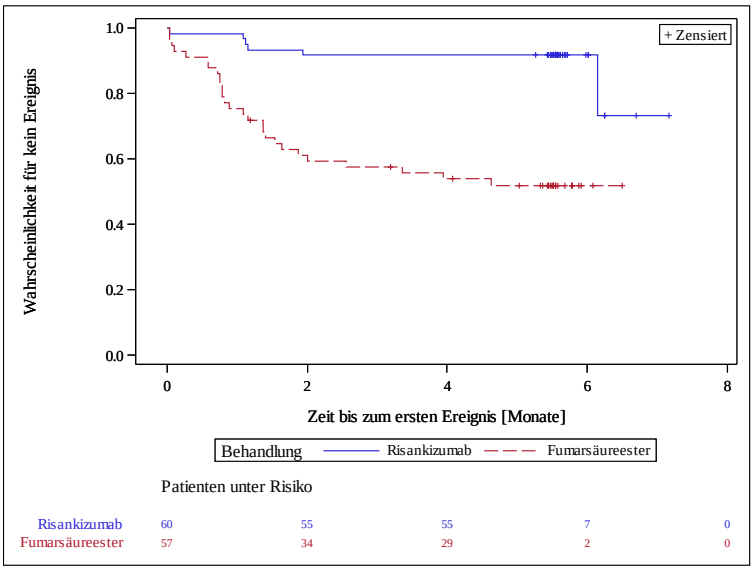
Table 14.3.5.18.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC *(Fortsetzung)*

Table 14.3.5.19.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: VASCULAR DISORDERS
SAFETY POPULATION

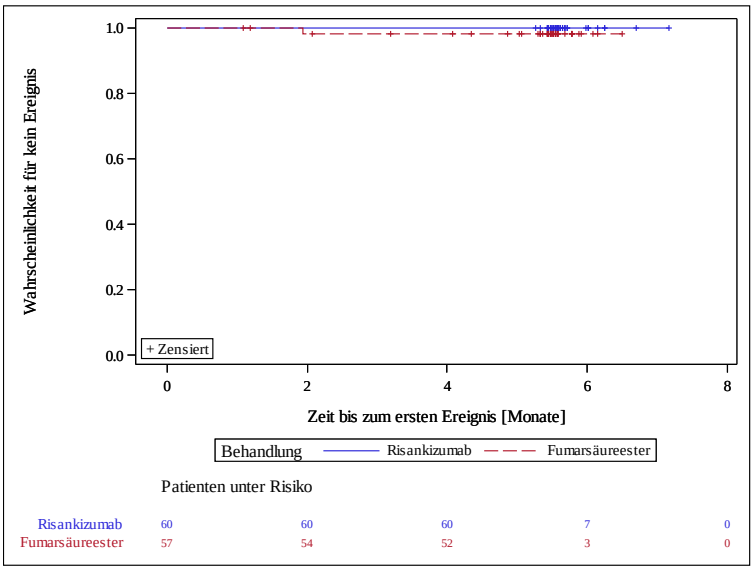


IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 2 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC *(Fortsetzung)*

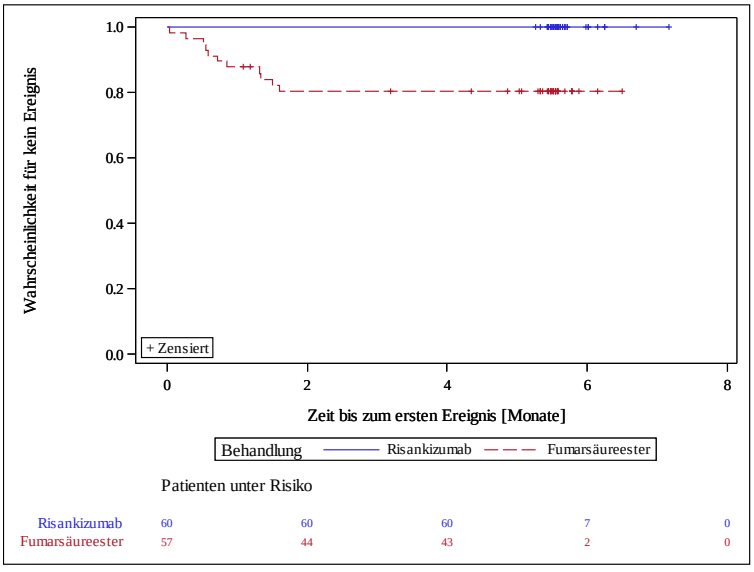
Anhang 4-G3: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT

Table 14.3.7.1.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: ABDOMINAL DISTENSION
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

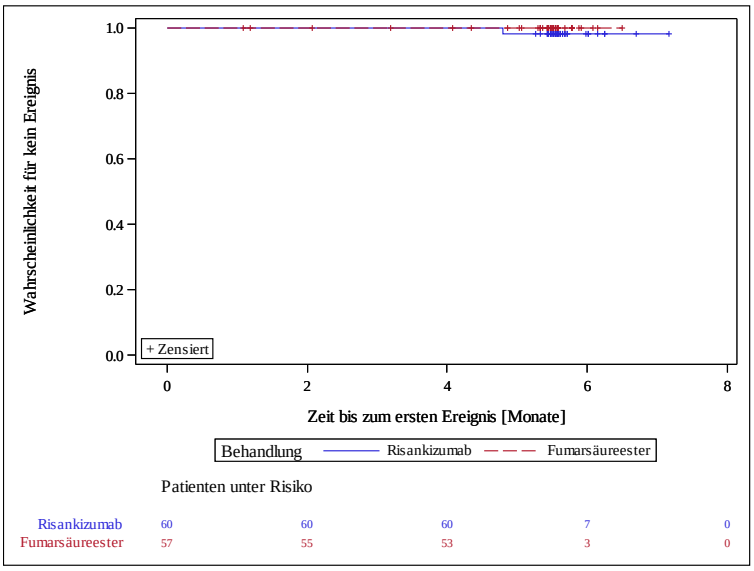
Table 14.3.7.2.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: ABDOMINAL PAIN
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

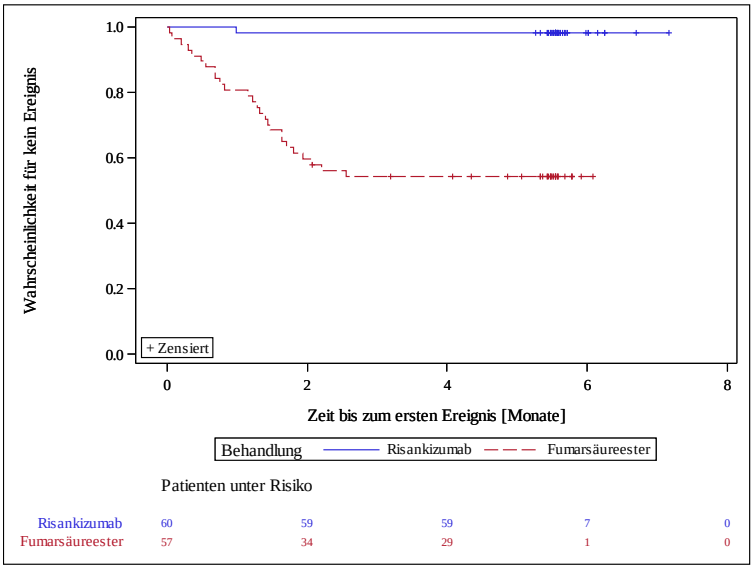
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT

Table 14.3.7.3.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: ABDOMINAL PAIN LOWER
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

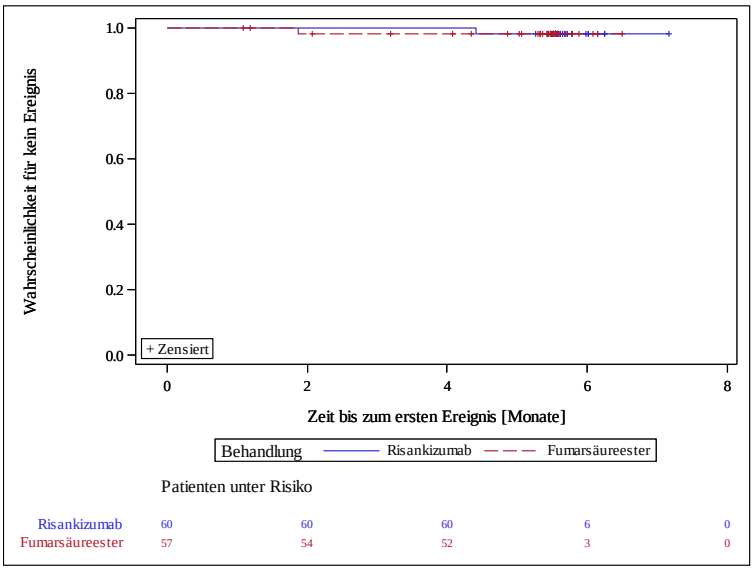
Table 14.3.7.4.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: ABDOMINAL PAIN UPPER
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.5.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED
SAFETY POPULATION

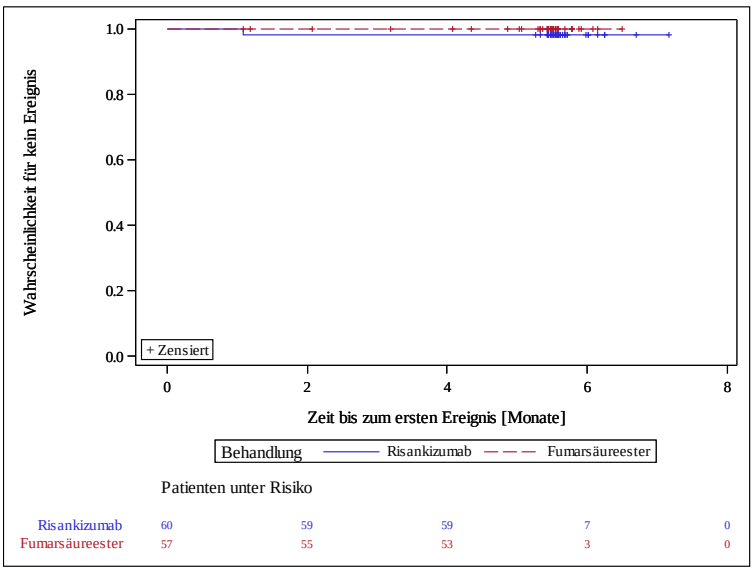


Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	60	60	6	0
Fumarsäureester	57	54	52	3	0

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Table 14.3.7.6.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: ALLERGIC COUGH
SAFETY POPULATION



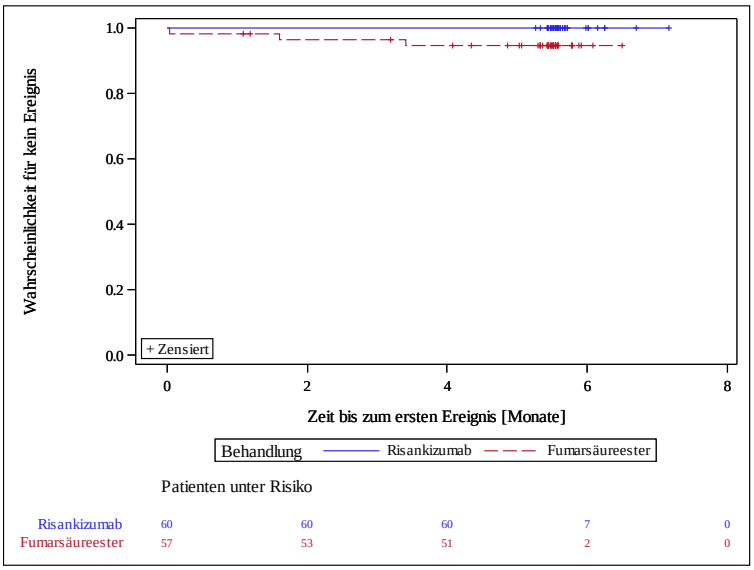
Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	59	59	7	0
Fumarsäureester	57	55	53	3	0

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

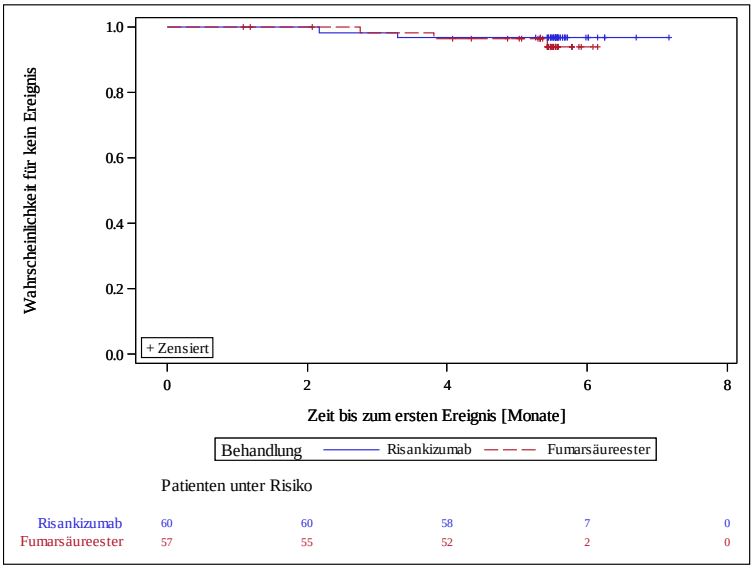
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.7.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: ARTHRALGIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

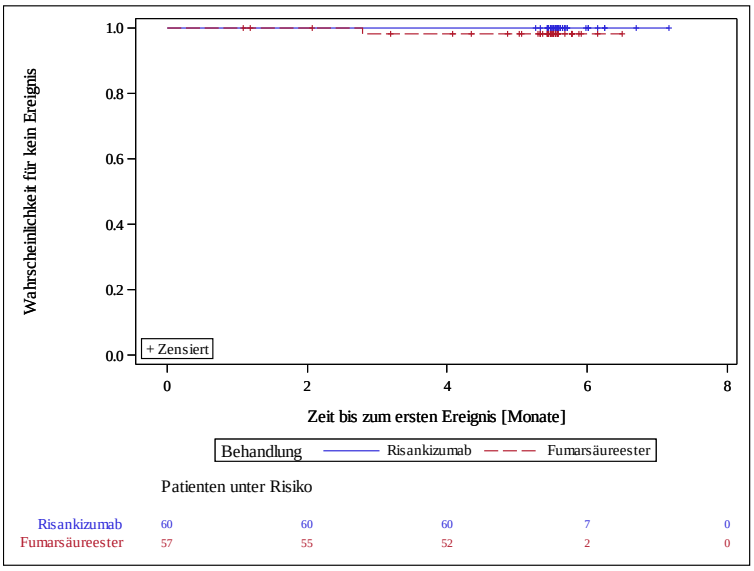
Table 14.3.7.8.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: BACK PAIN
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

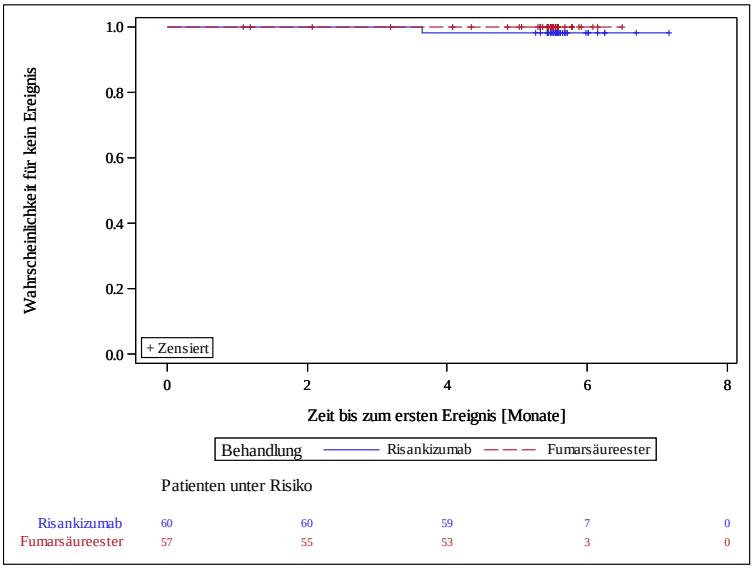
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.9.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: BLISTER
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

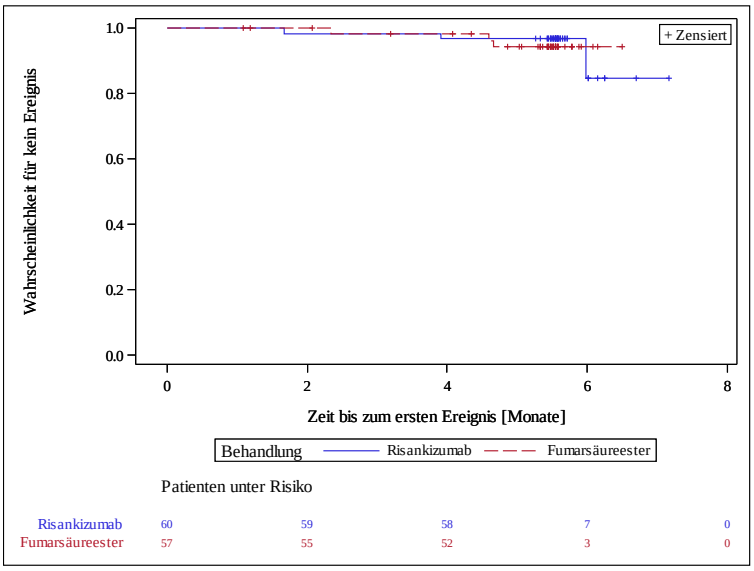
Table 14.3.7.10.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

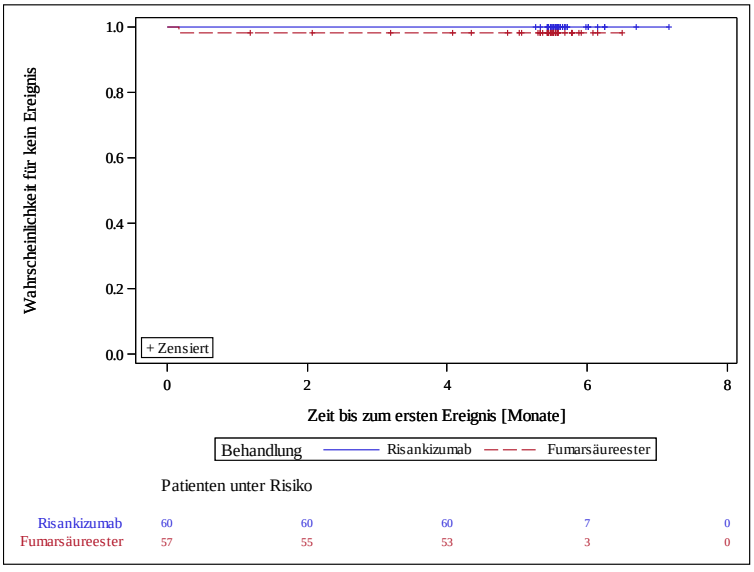
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.11.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: BRONCHITIS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

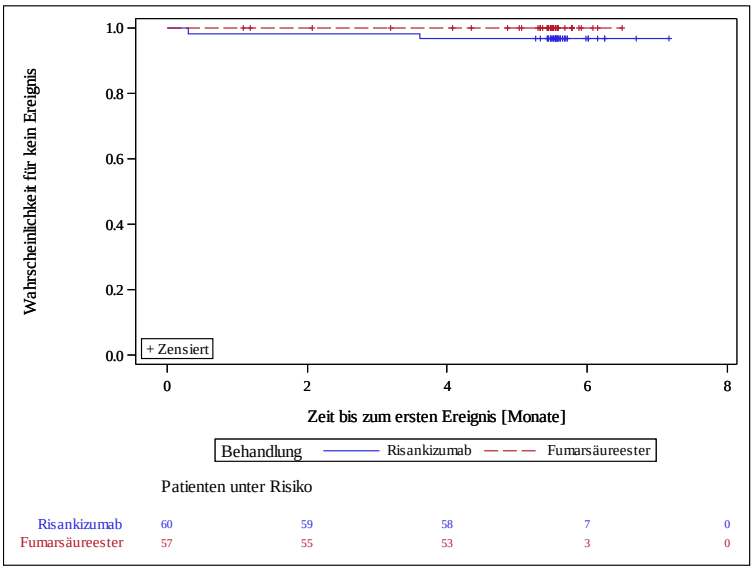
Table 14.3.7.12.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: BURNING SENSATION
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

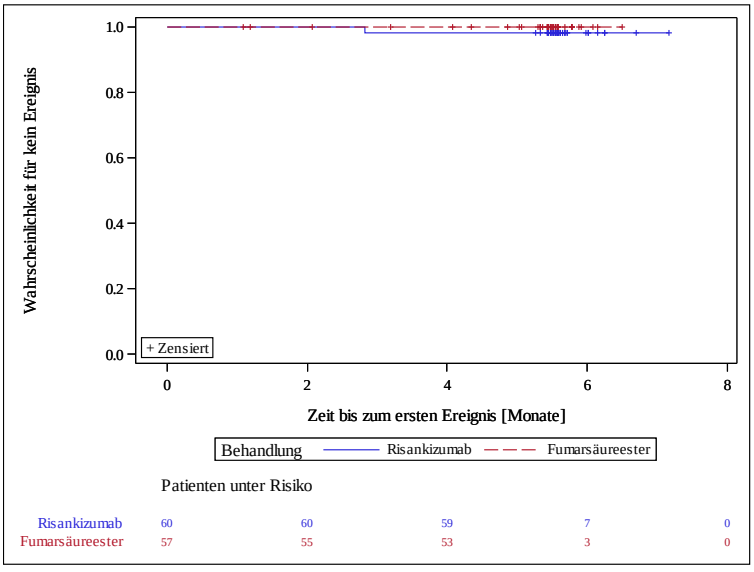
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.13.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: CANDIDA INFECTION
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

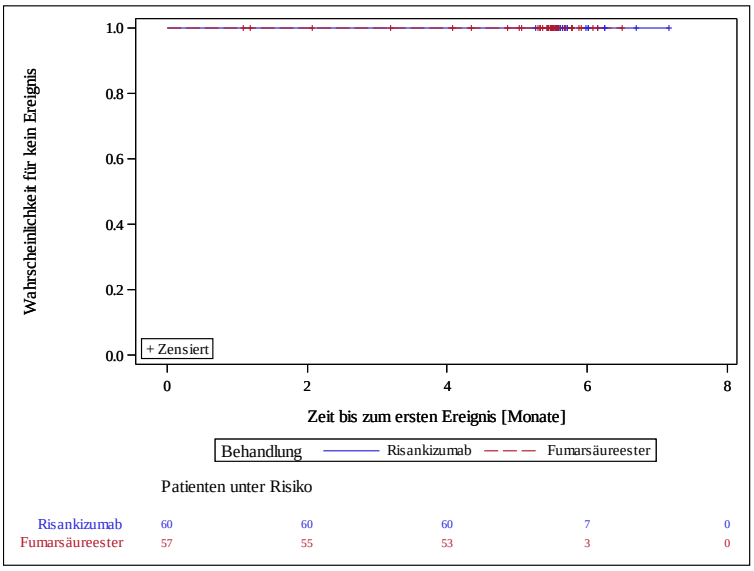
Table 14.3.7.14.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

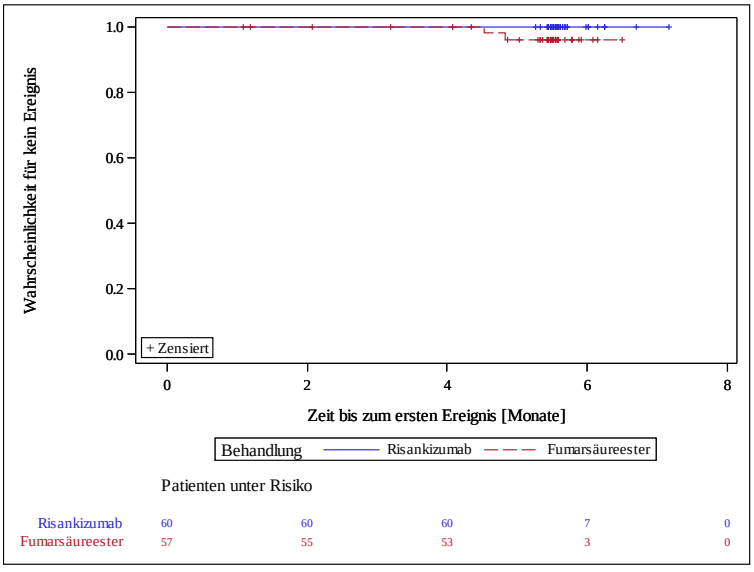
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.15.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: CLAVICLE FRACTURE
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

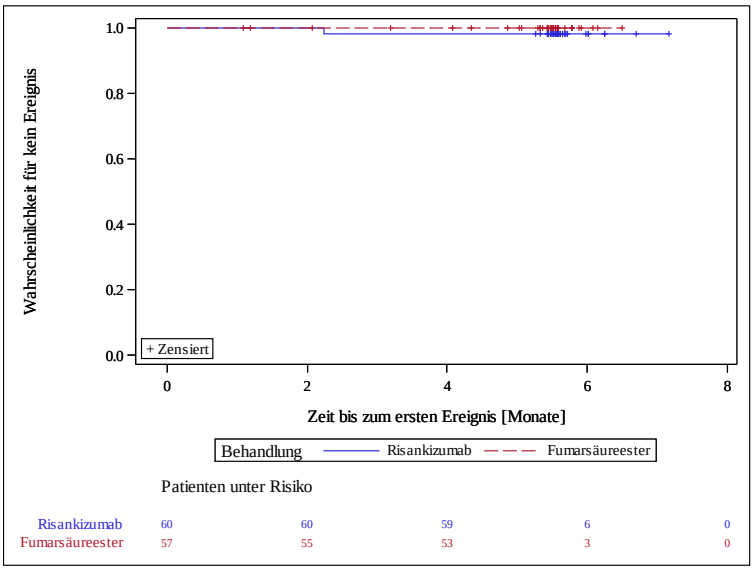
Table 14.3.7.16.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: CONJUNCTIVITIS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

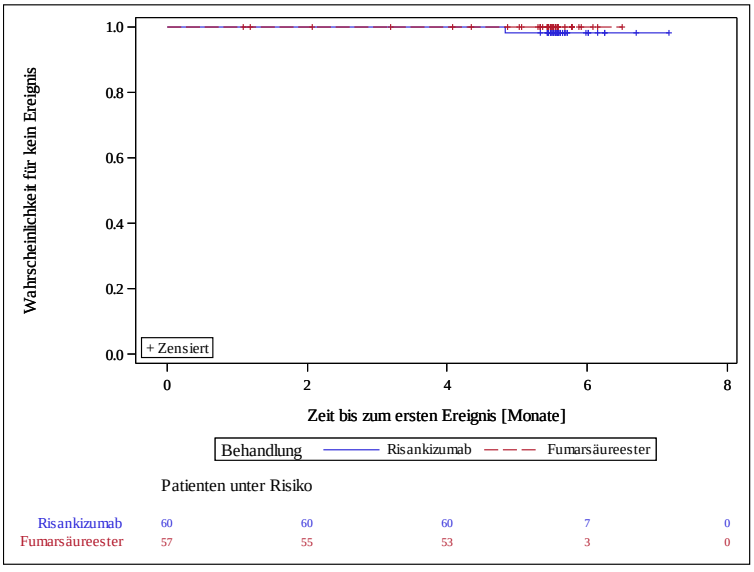
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.17.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: CONJUNCTIVITIS BACTERIAL
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

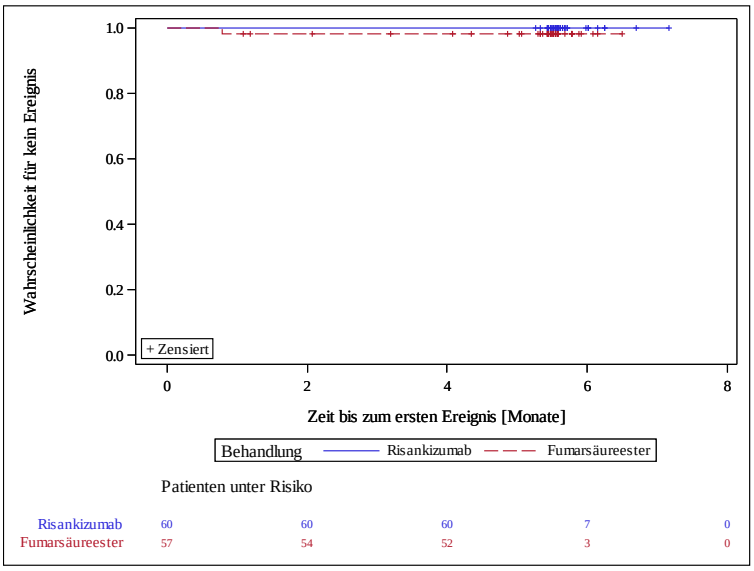
Table 14.3.7.18.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: CONTUSION
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

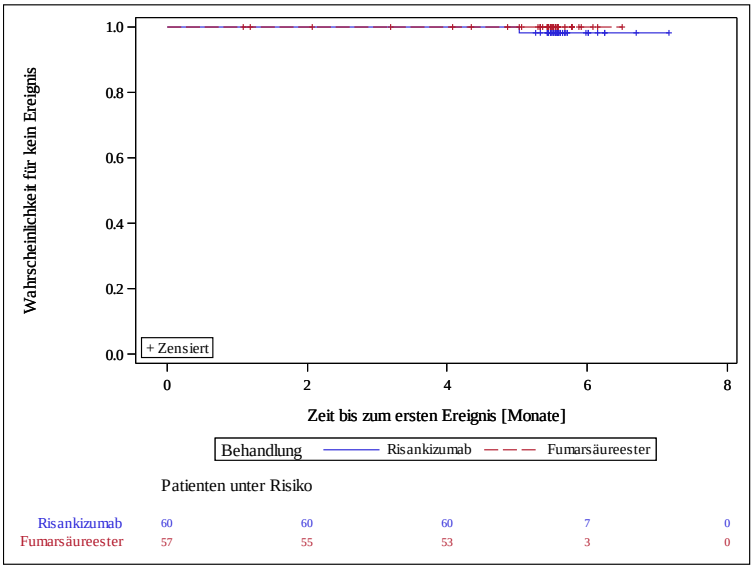
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.19.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: COUGH
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

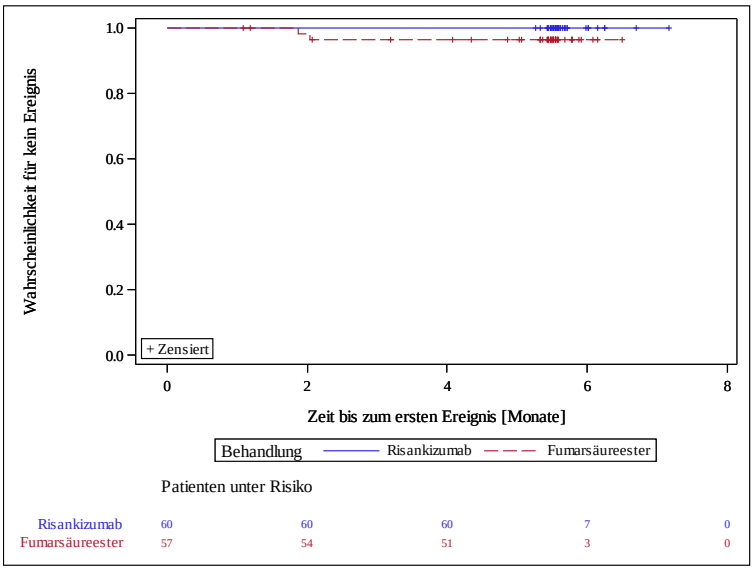
Table 14.3.7.20.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: CYST
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

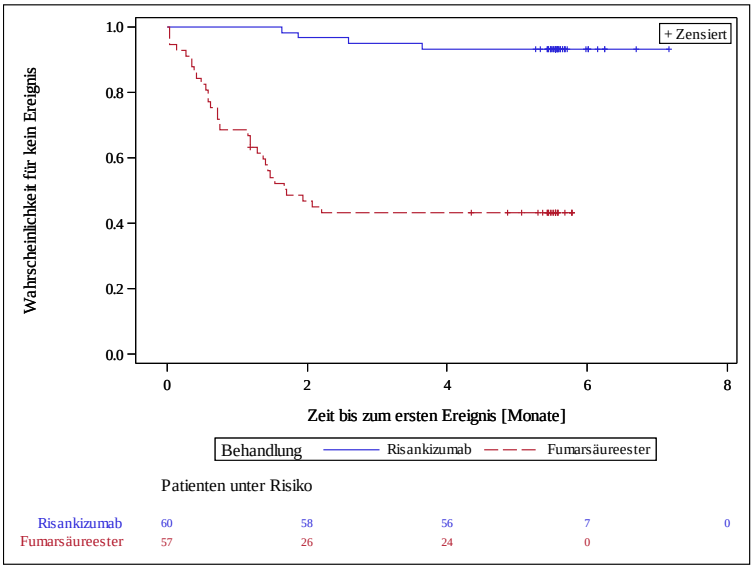
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.21.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: DECREASED APPETITE
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

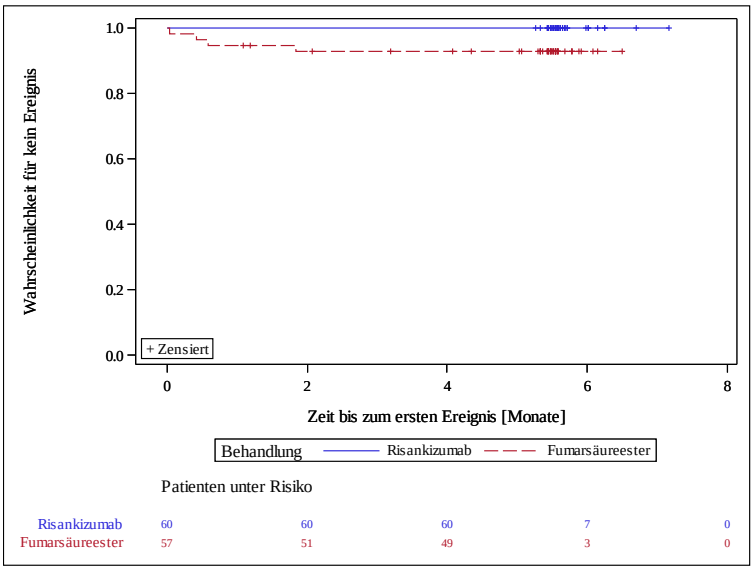
Table 14.3.7.22.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: DIARRHOEA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

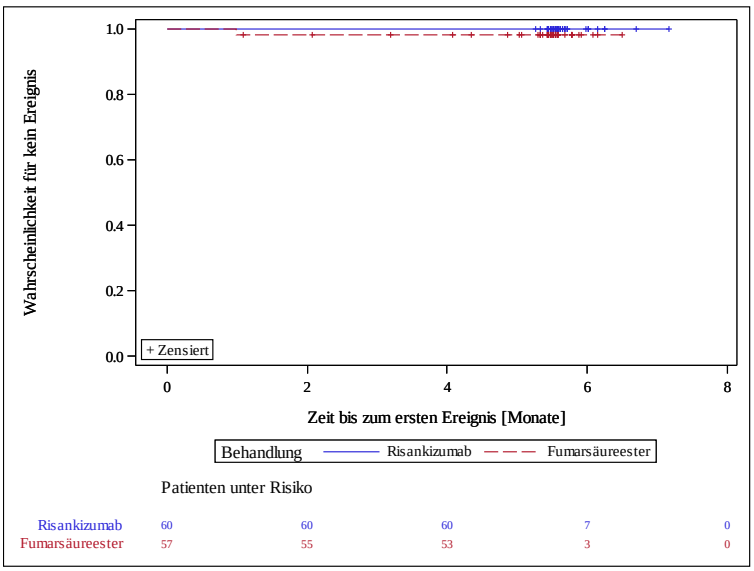
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.23.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: DIZZINESS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

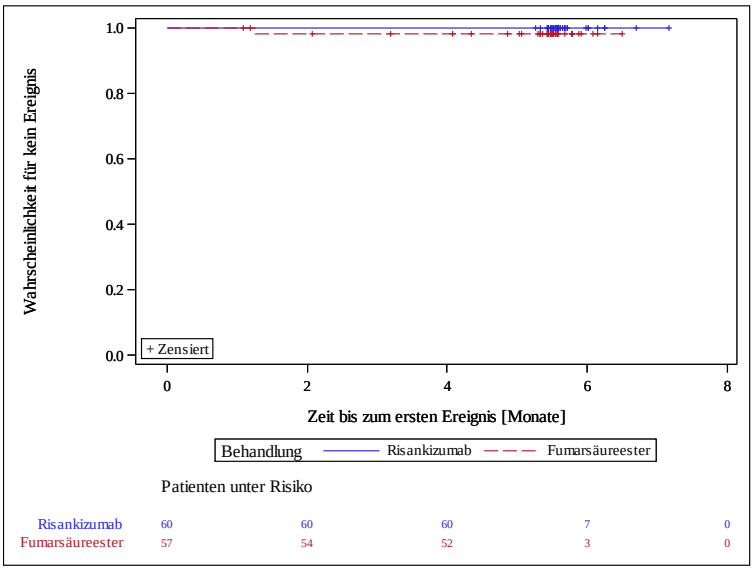
Table 14.3.7.24.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: DRUG ERUPTION
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

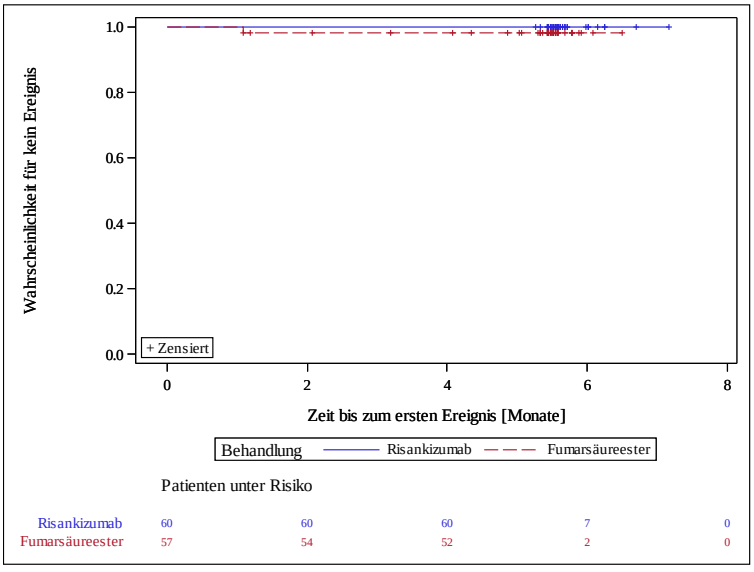
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.25.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: DYSGEUSIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

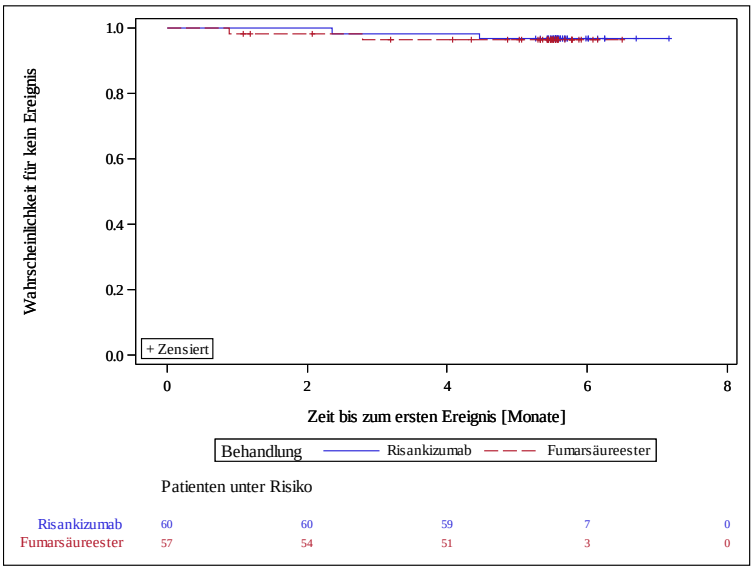
Table 14.3.7.26.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: DYSLIPIDAEMIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

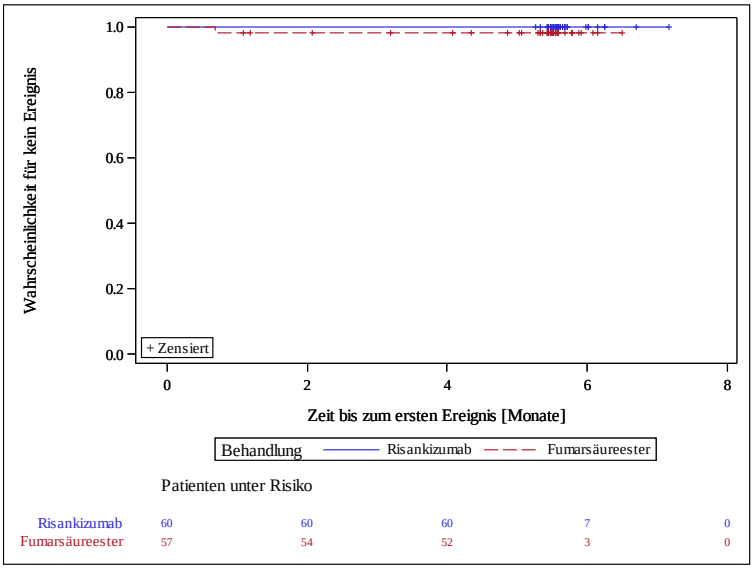
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.27.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: DYSPEPSIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

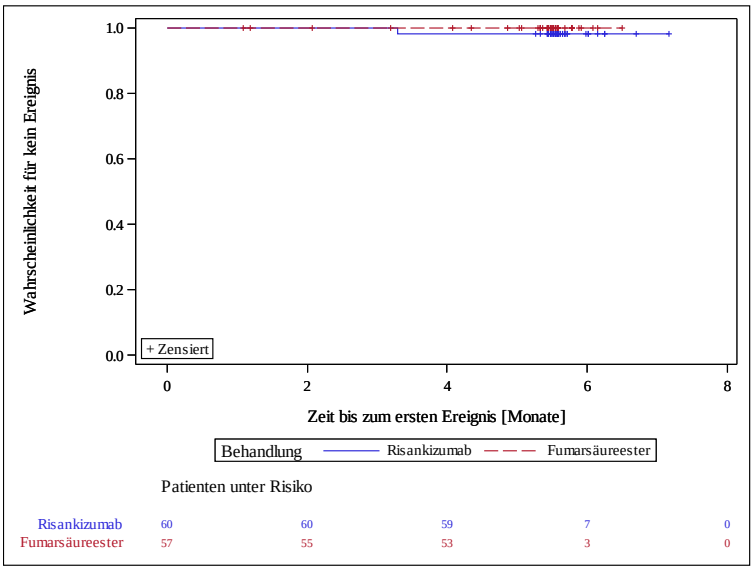
Table 14.3.7.28.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: DYSURIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

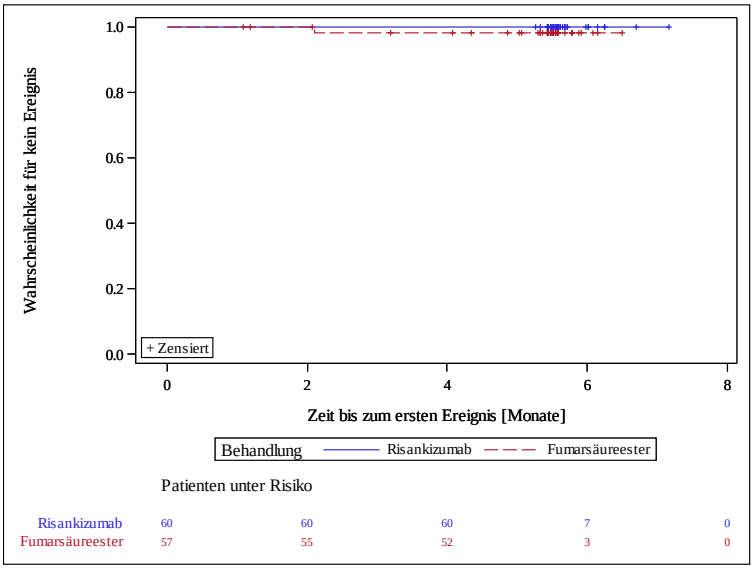
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.29.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: EAR INFECTION
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

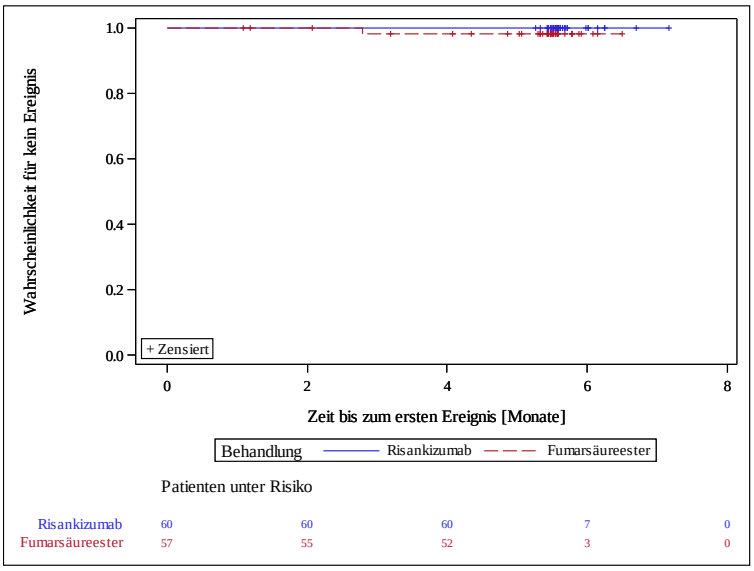
Table 14.3.7.30.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: ECZEMA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

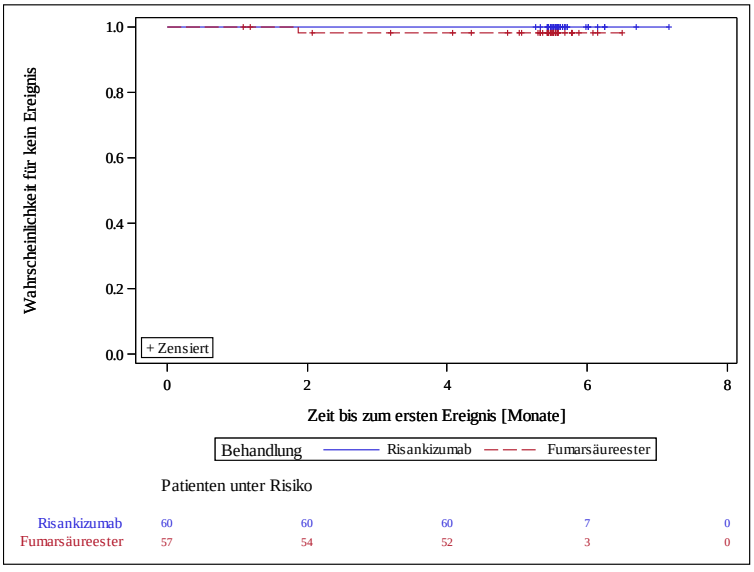
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.31.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: EOSINOPHIL COUNT INCREASED
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

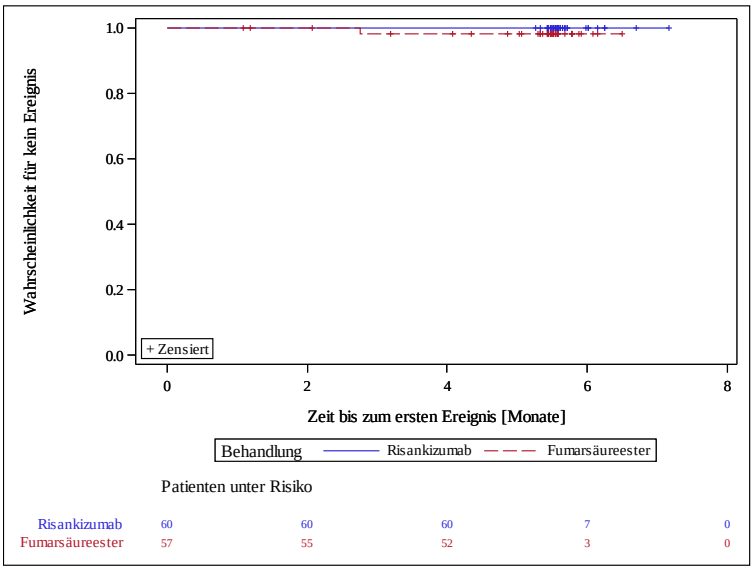
Table 14.3.7.32.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: EOSINOPHILIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

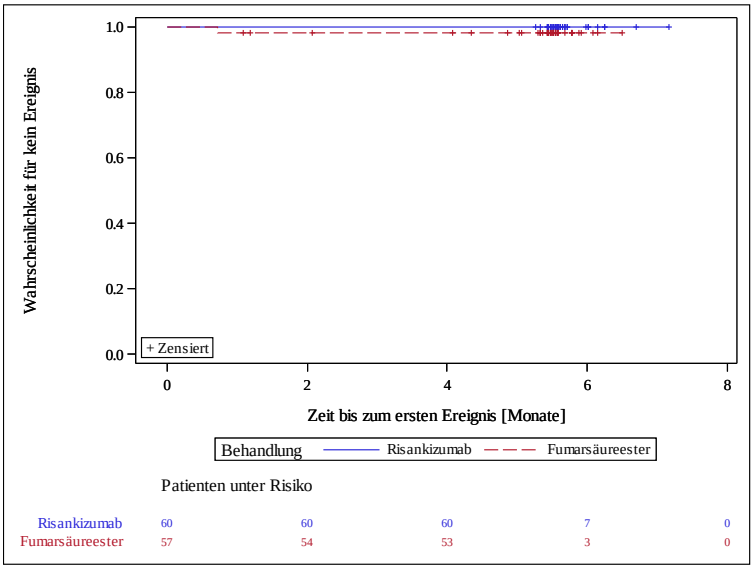
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.33.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: EPISTAXIS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

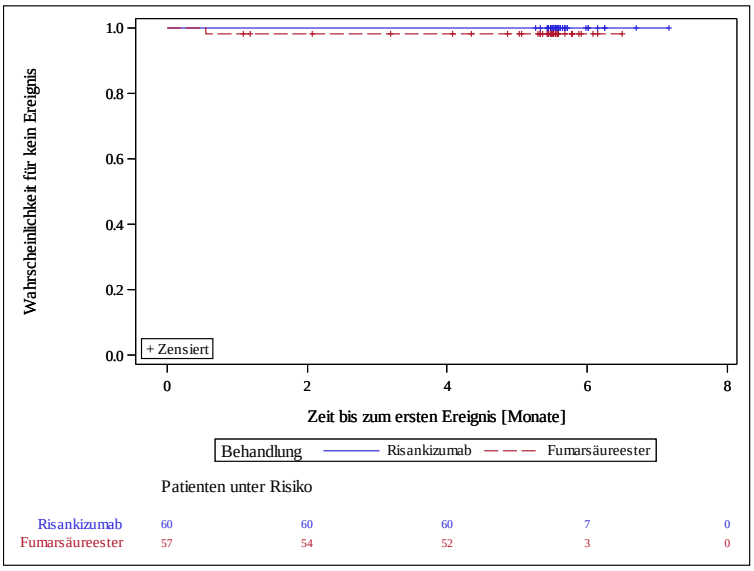
Table 14.3.7.34.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: ERYTHEMA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

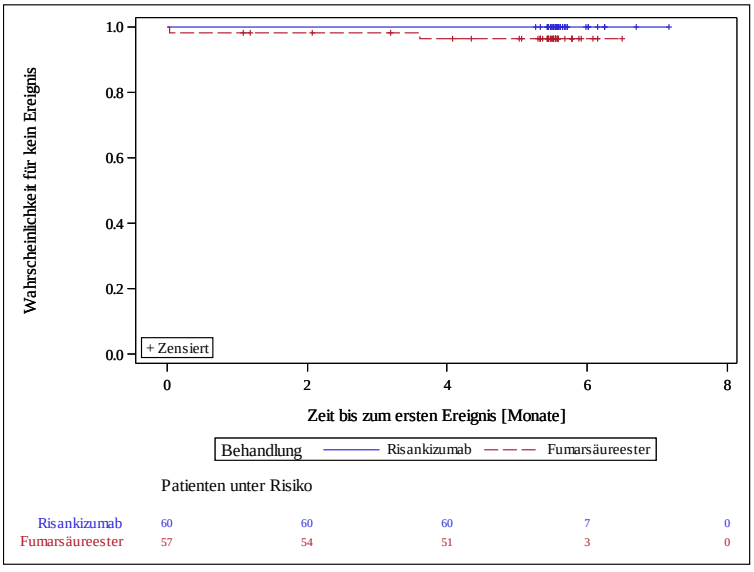
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.35.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: FAECES SOFT
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

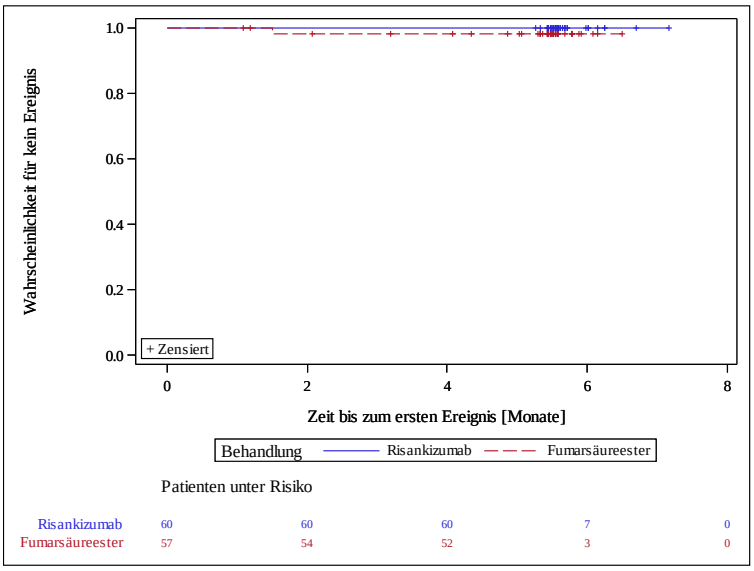
Table 14.3.7.36.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: FATIGUE
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

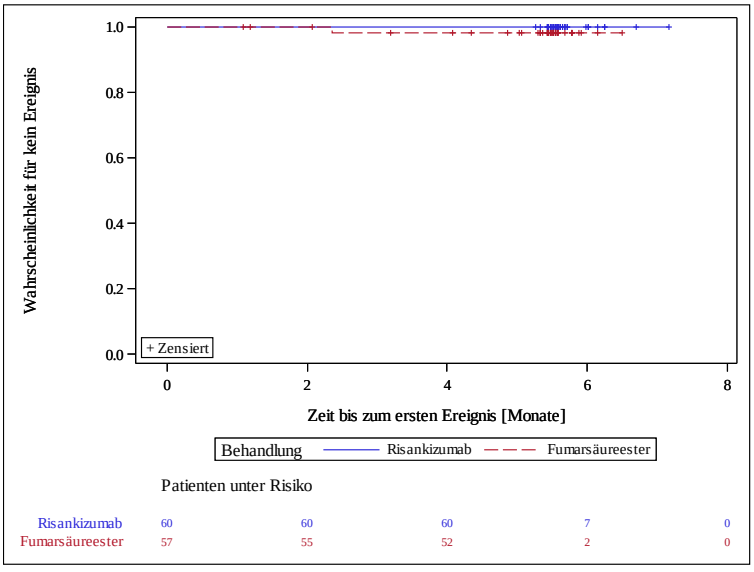
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.37.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: FEELING HOT
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

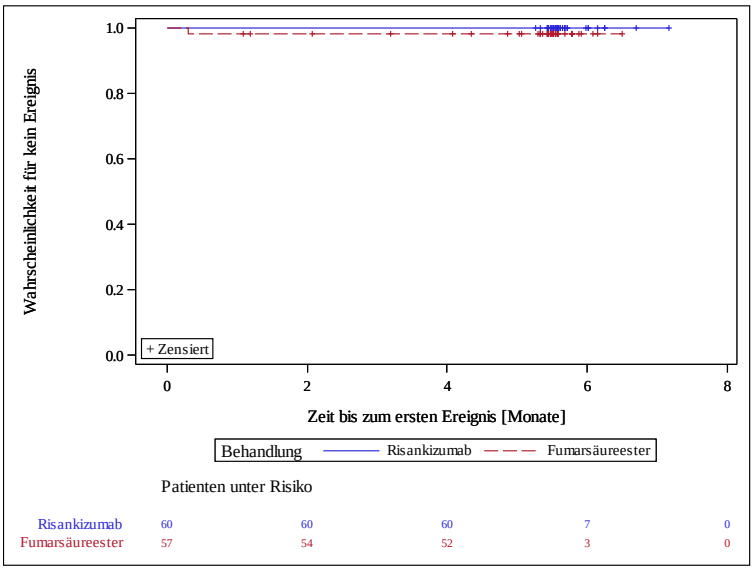
Table 14.3.7.38.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: FLANK PAIN
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

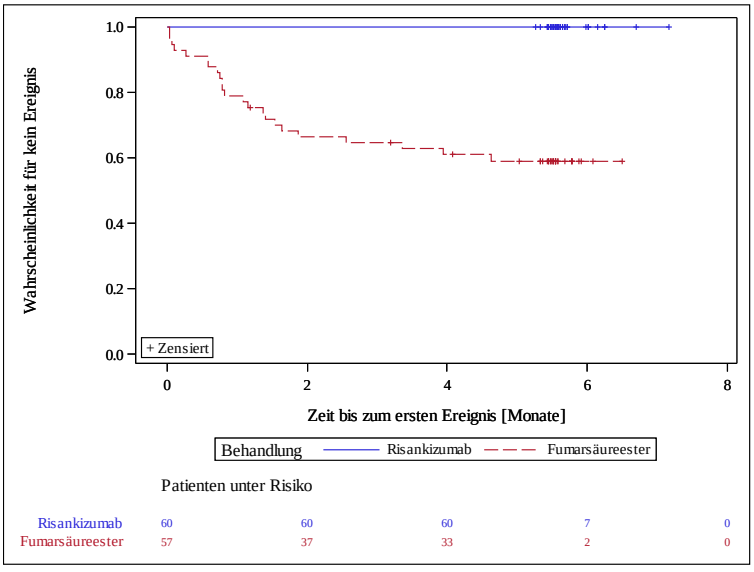
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.39.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: FLATULENCE
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

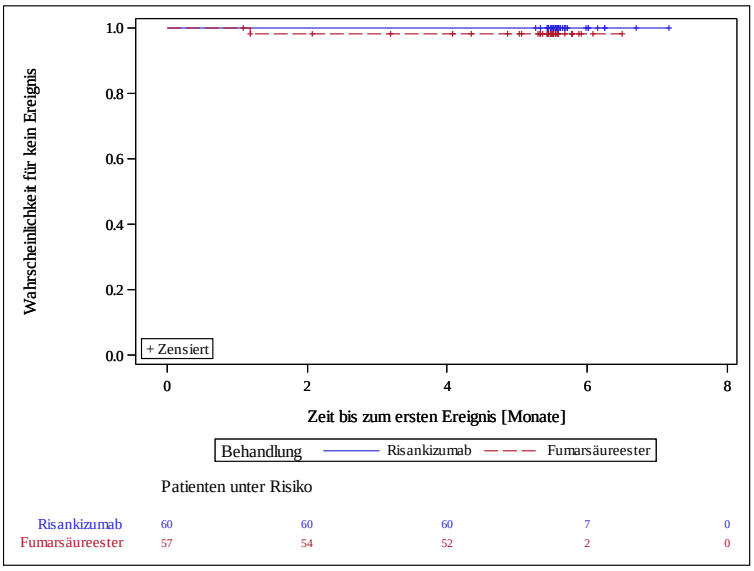
Table 14.3.7.40.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: FLUSHING
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

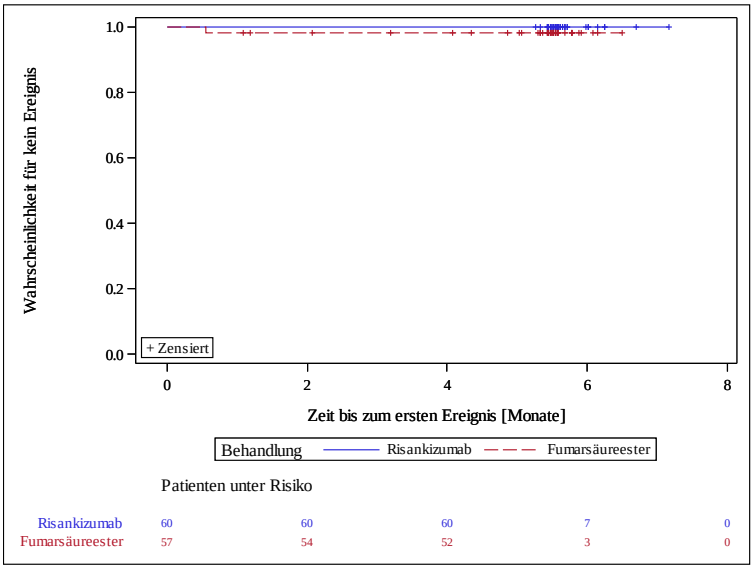
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.41.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: FOLATE DEFICIENCY
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

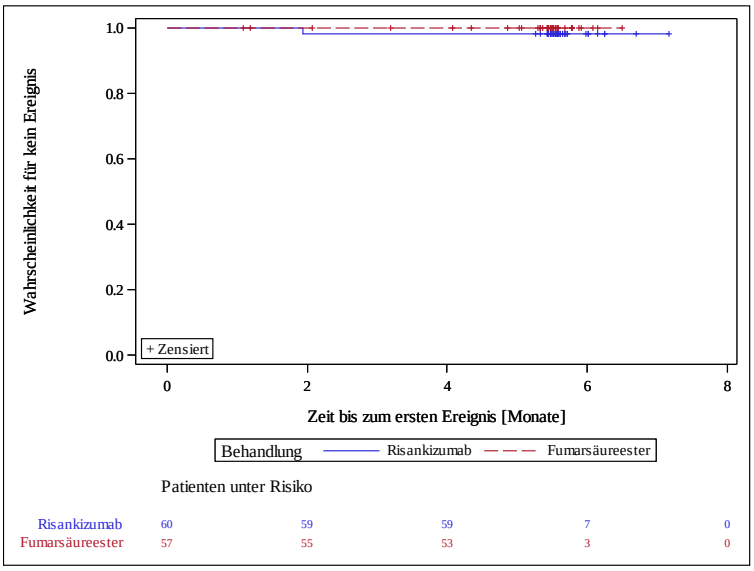
Table 14.3.7.42.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: FREQUENT BOWEL MOVEMENTS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

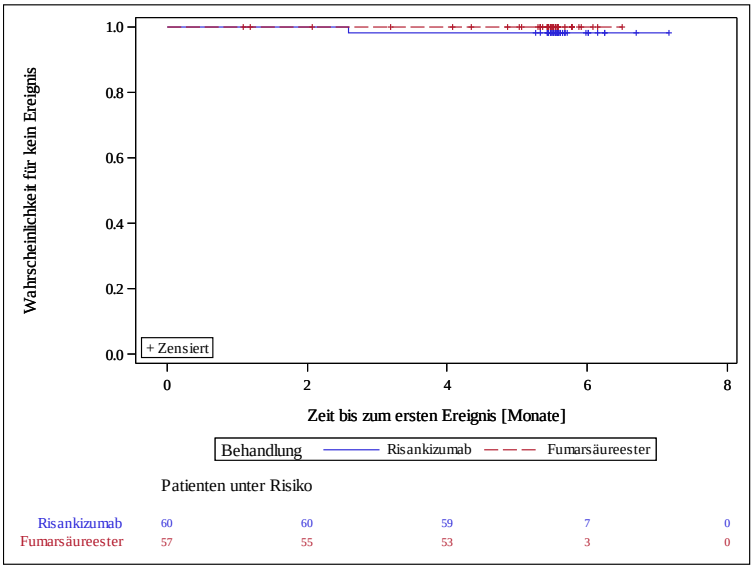
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.43.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

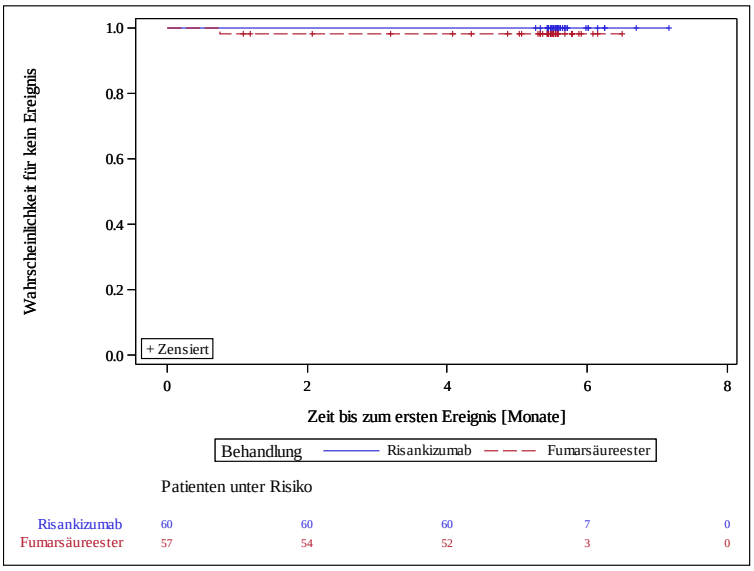
Table 14.3.7.44.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: GASTRIC DISORDER
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

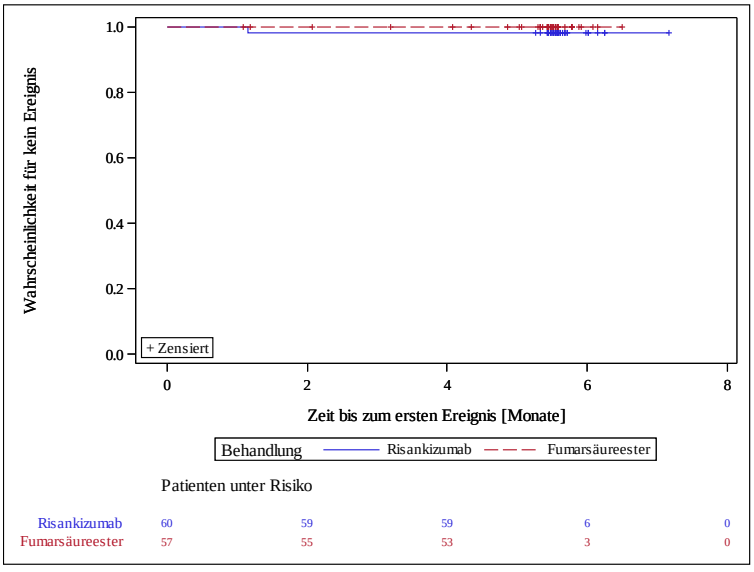
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.45.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: GASTRITIS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

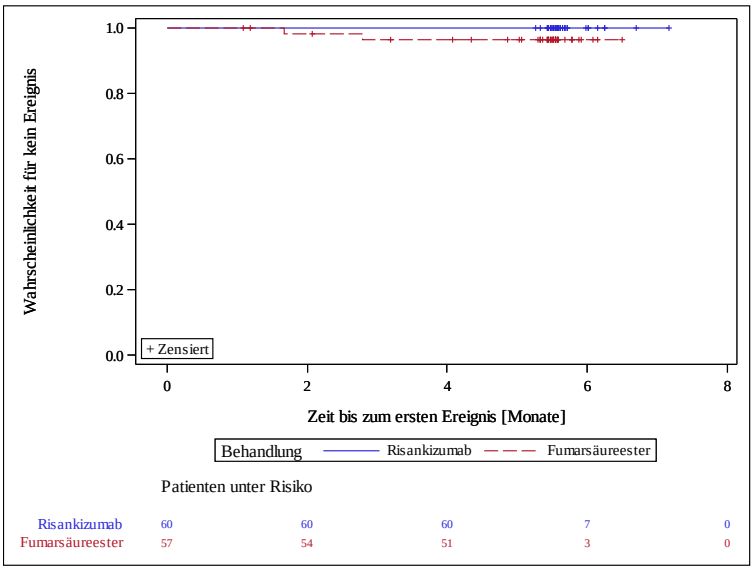
Table 14.3.7.46.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: GASTROENTERITIS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

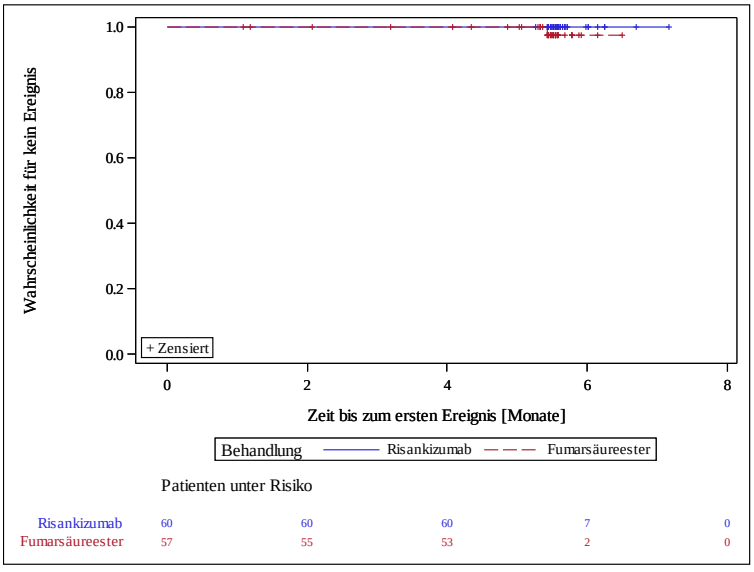
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.47.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: GASTROINTESTINAL DISORDER
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

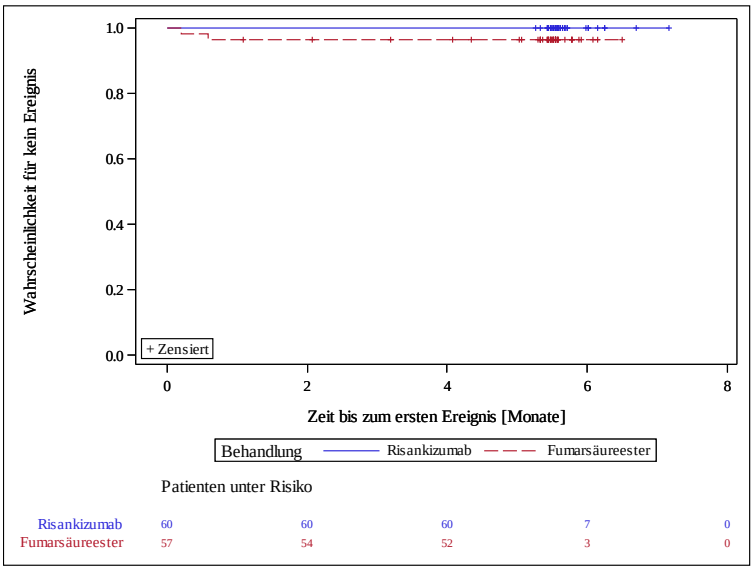
Table 14.3.7.48.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: GASTROINTESTINAL INFECTION
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

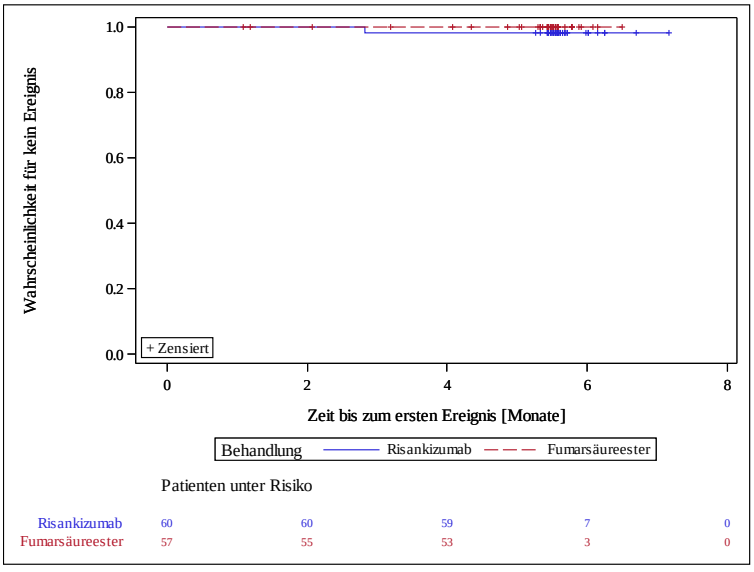
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.49.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

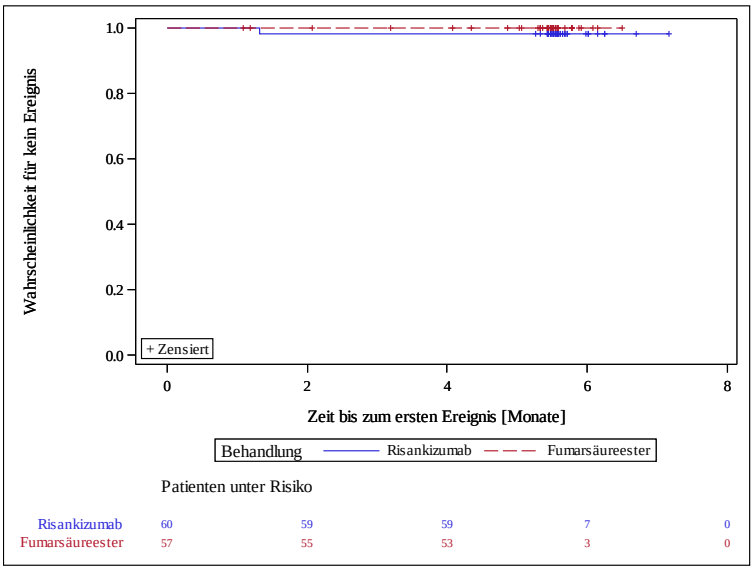
Table 14.3.7.50.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: GLYCOSURIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

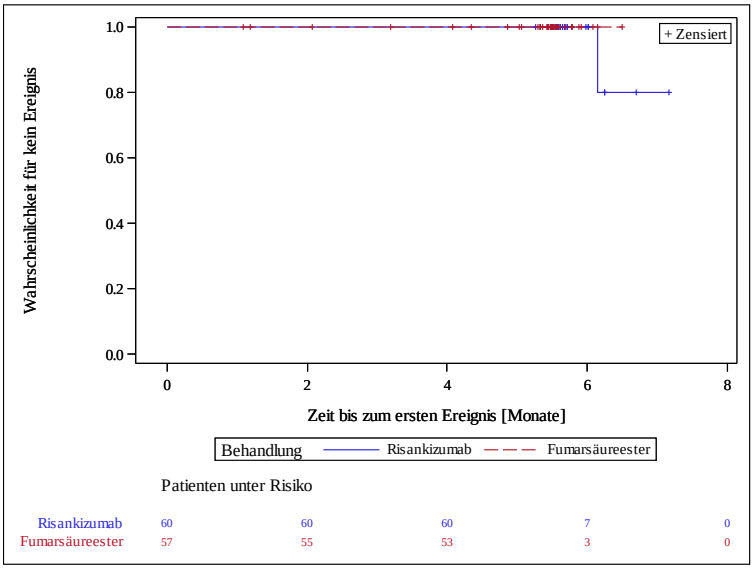
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.51.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: HAEMANGIOMA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

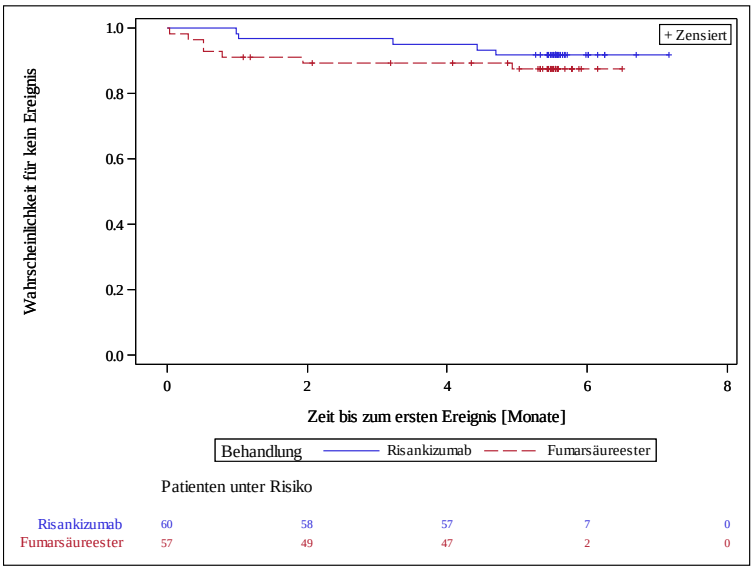
Table 14.3.7.52.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: HAEMATOMA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

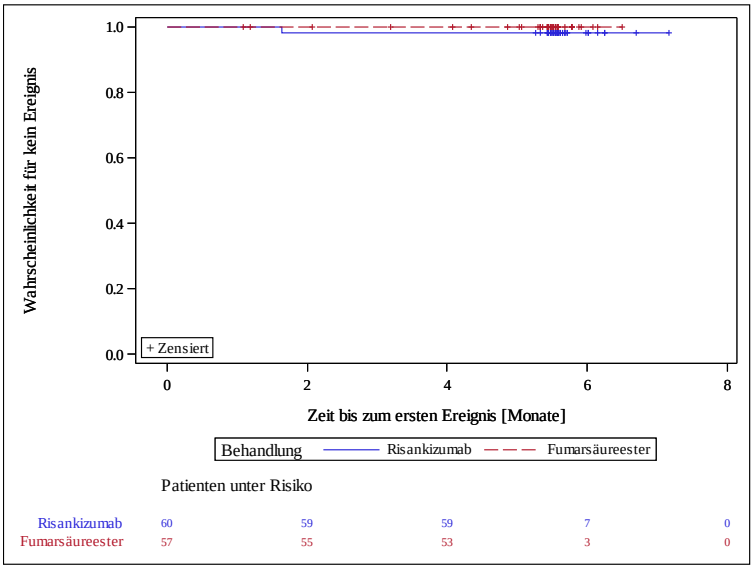
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.53.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: HEADACHE
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

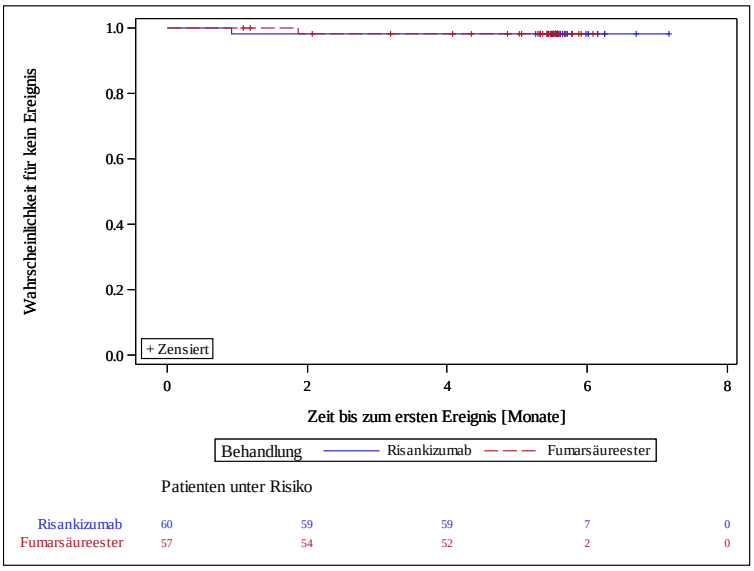
Table 14.3.7.54.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: HEPATIC CYST
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

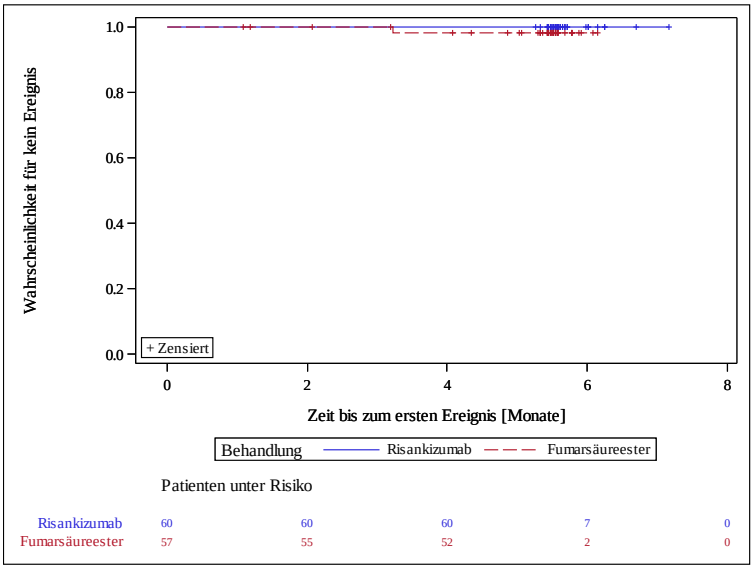
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.55.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: HEPATIC ENZYME INCREASED
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

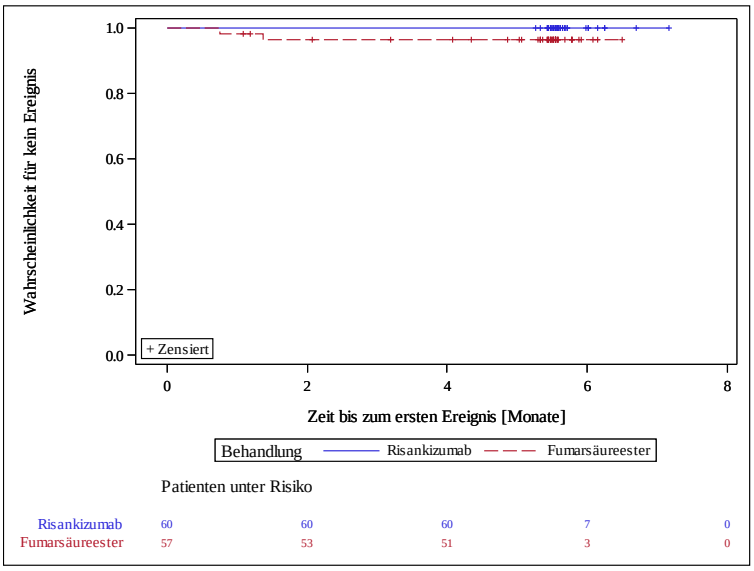
Table 14.3.7.56.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: HORDEOLUM
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

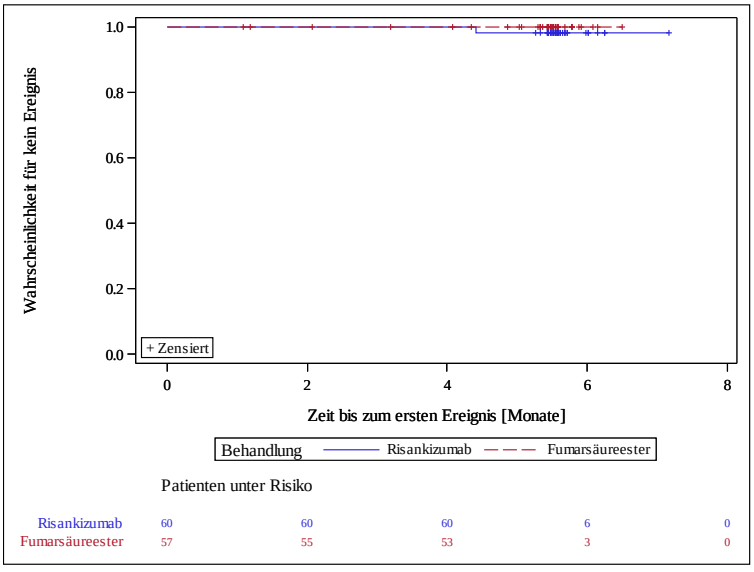
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.57.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: HOT FLUSH
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

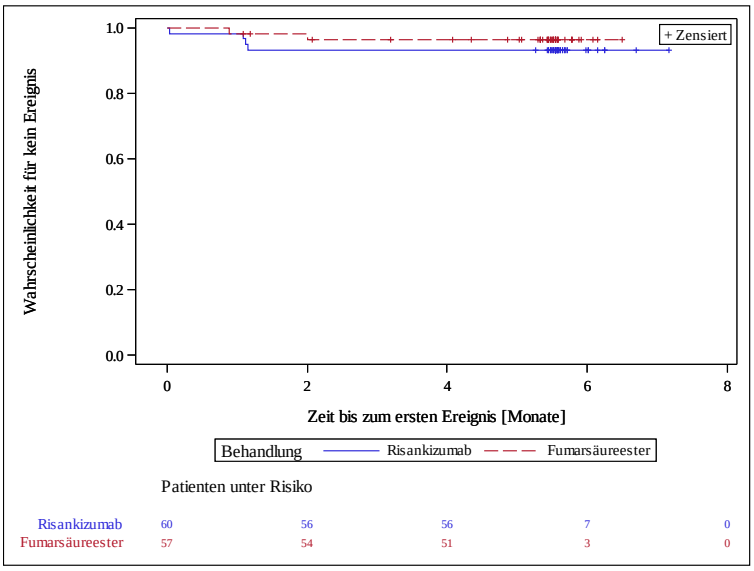
Table 14.3.7.58.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: HYPERHIDROSIS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

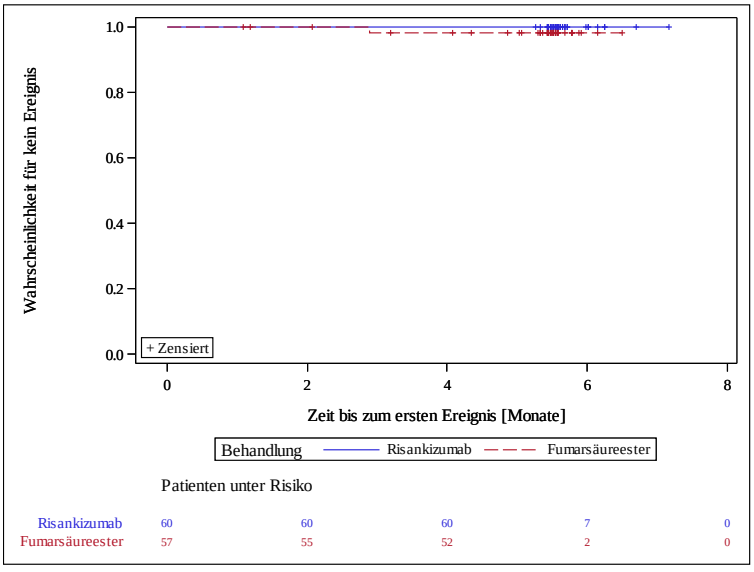
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.59.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: HYPERTENSION
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

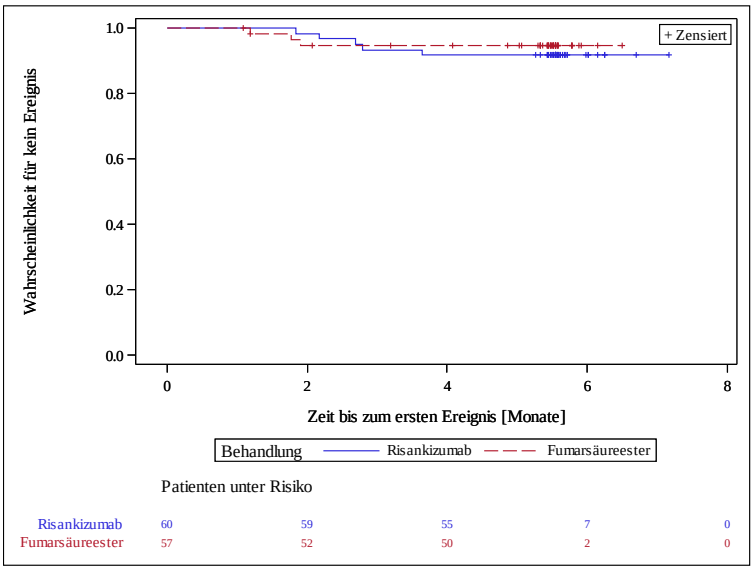
Table 14.3.7.60.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: IMPETIGO
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

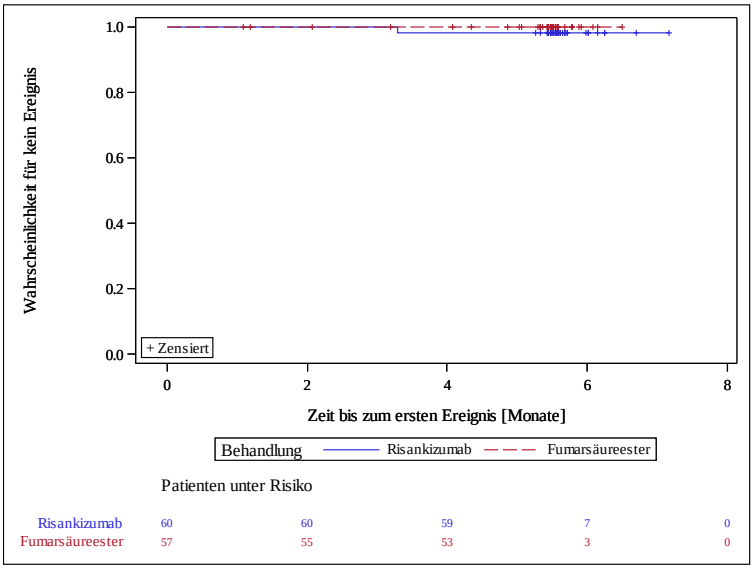
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.61.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: INFLUENZA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

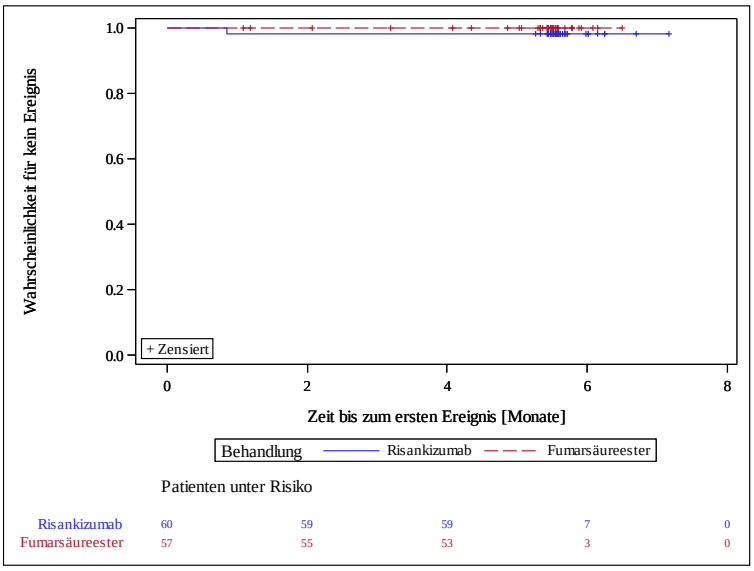
Table 14.3.7.62.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: INTERTRIGO
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

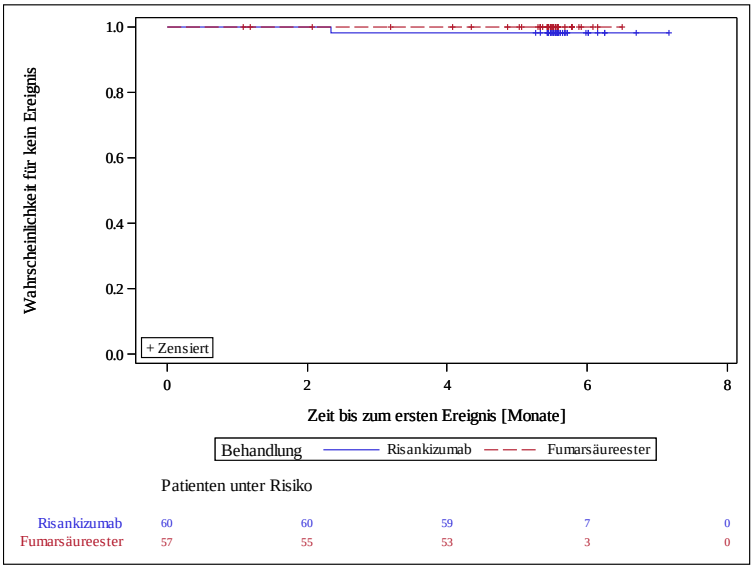
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.63.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: LACERATION
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

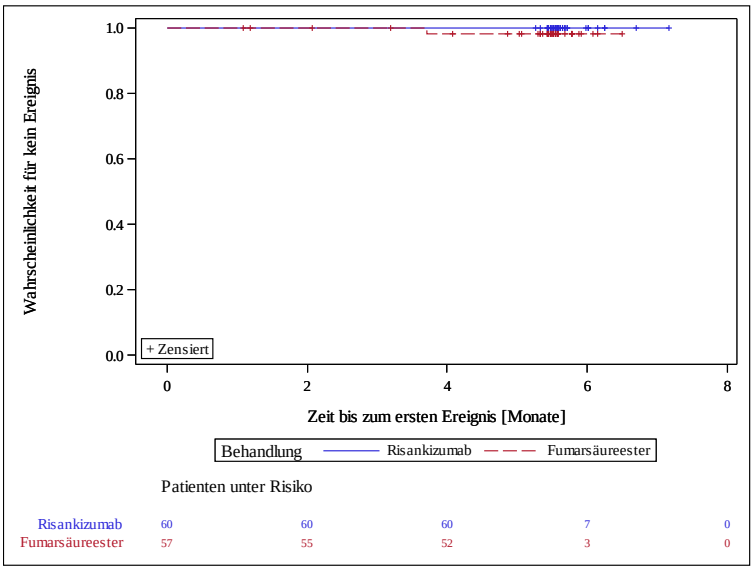
Table 14.3.7.64.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: LARGE INTESTINE POLYP
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

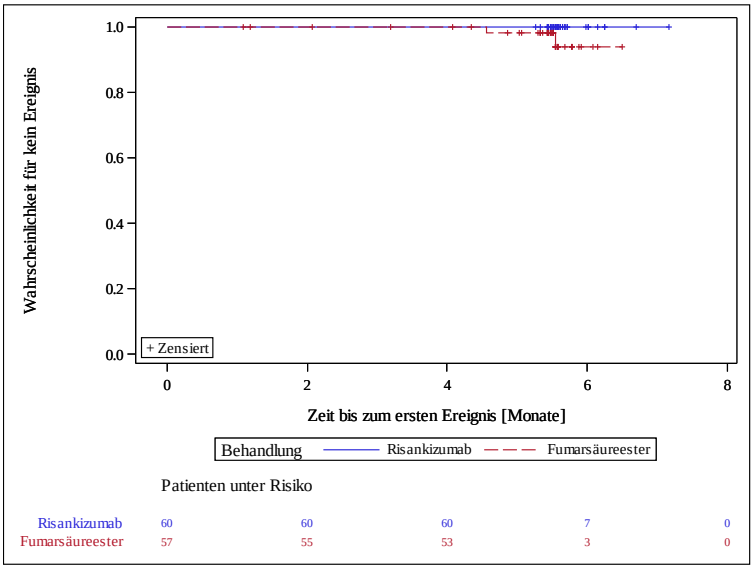
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.65.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: LEUKOPENIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

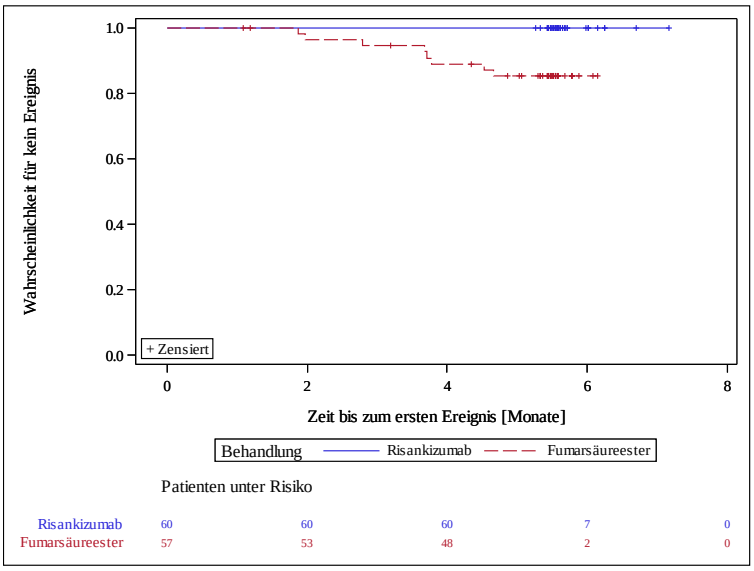
Table 14.3.7.66.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: LYMPHOCYTE COUNT DECREASED
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

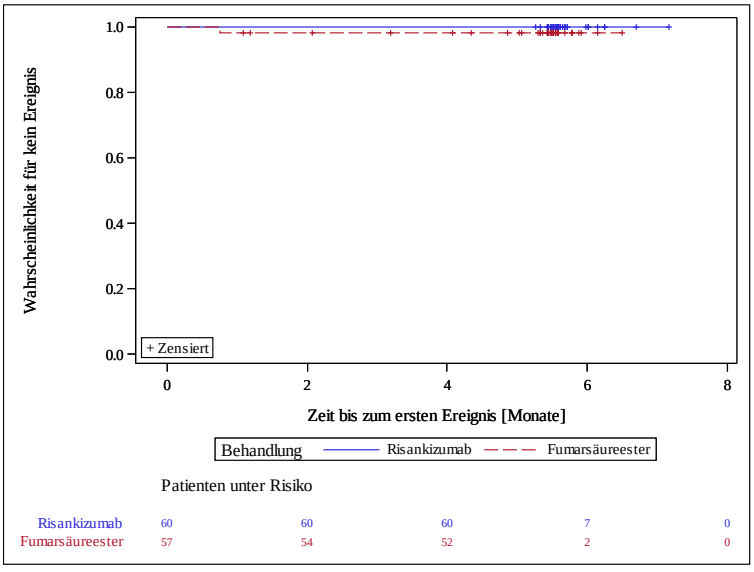
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.67.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: LYMPHOPENIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

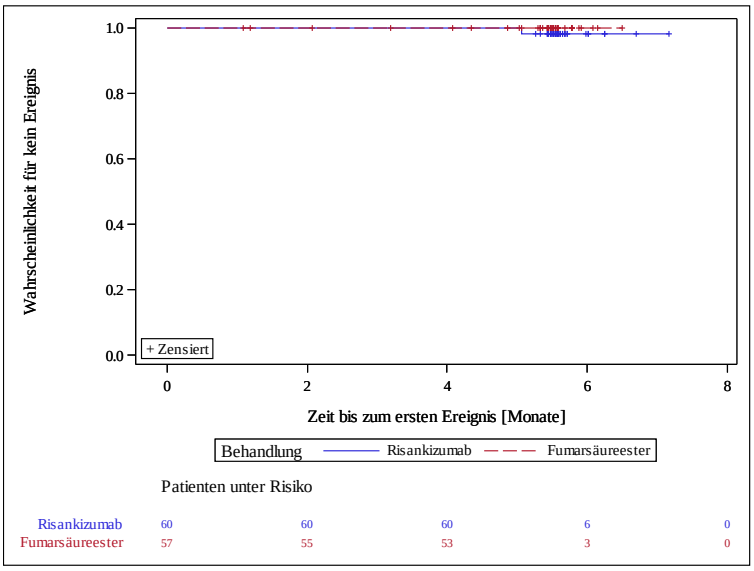
Table 14.3.7.68.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: MALAISE
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

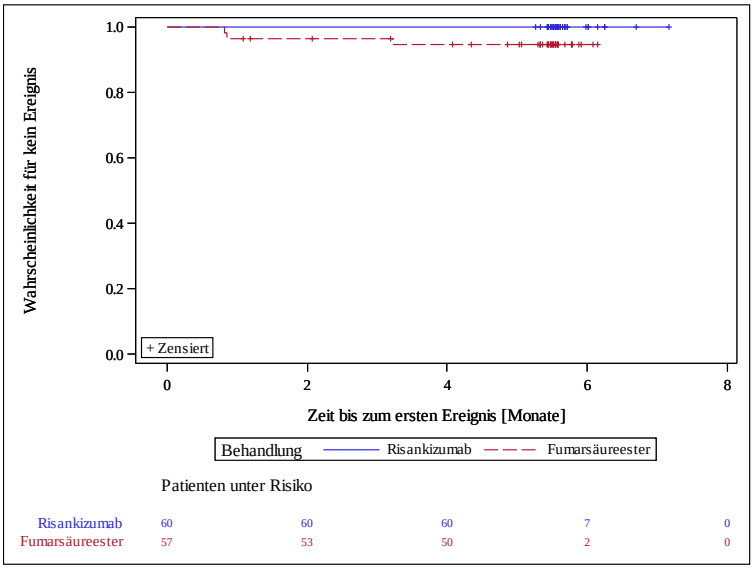
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.69.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: MELANOCYTIC NAEVUS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

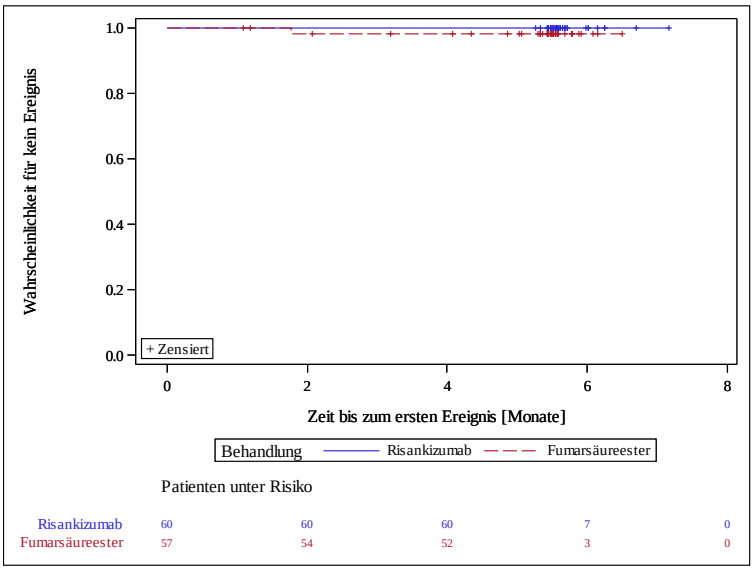
Table 14.3.7.70.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: MIGRAINE
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

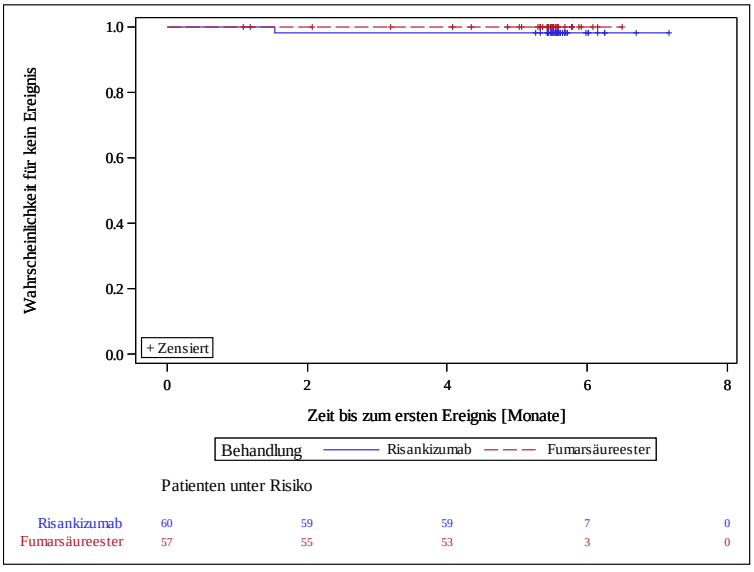
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.71.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: MUSCLE SPASMS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

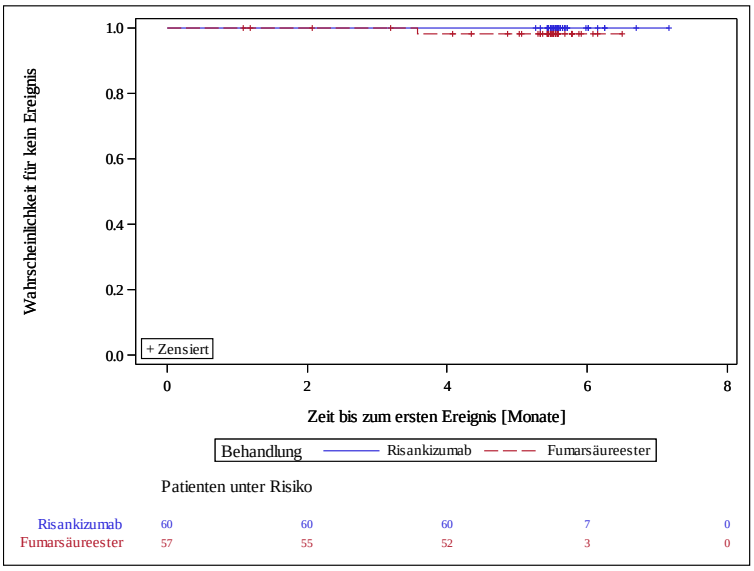
Table 14.3.7.72.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: MUSCLE TIGHTNESS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

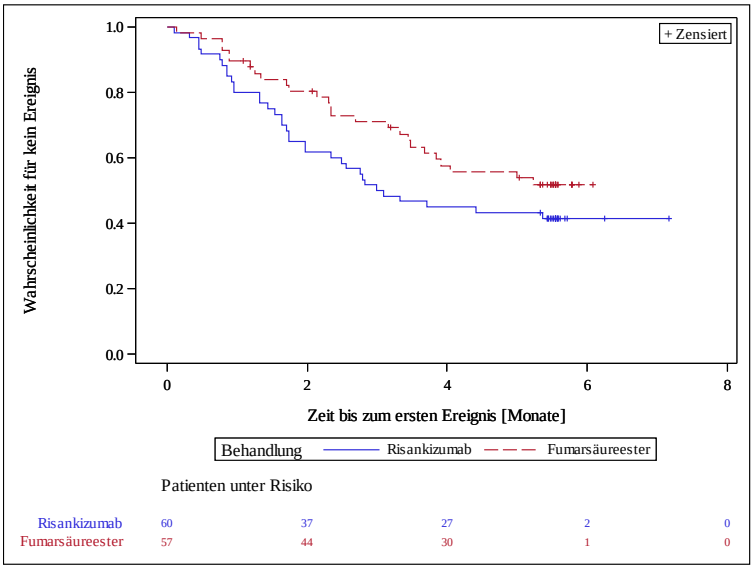
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.73.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: MUSCULOSKELETAL PAIN
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

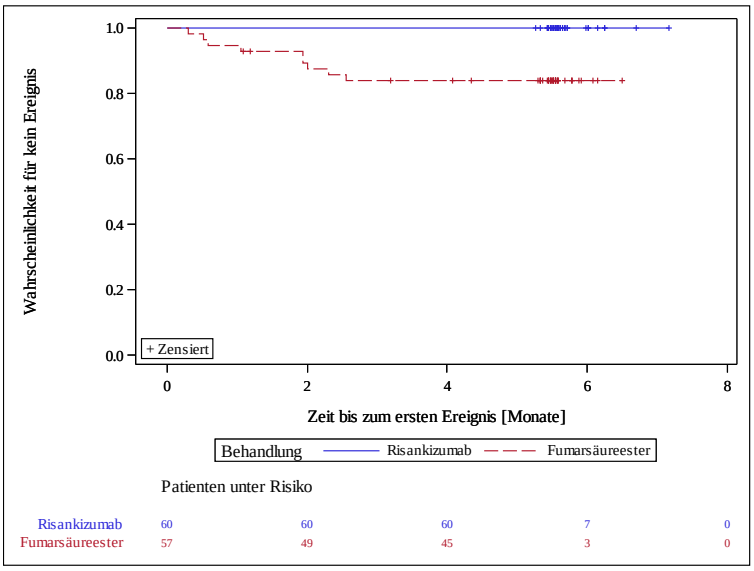
Table 14.3.7.74.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: NASOPHARYNGITIS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

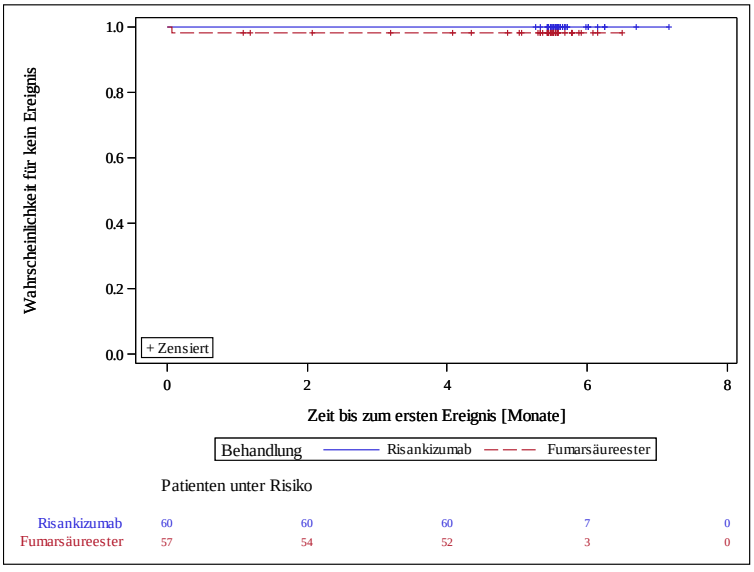
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.75.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: NAUSEA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

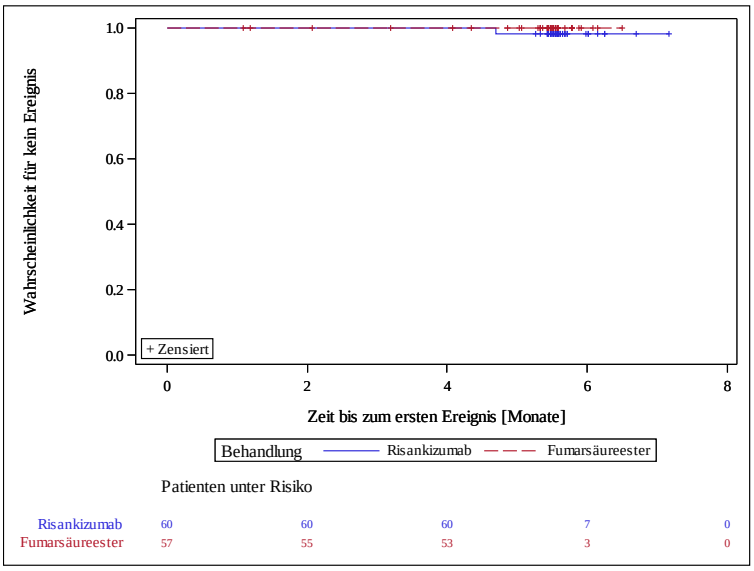
Table 14.3.7.76.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: NERVOUSNESS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

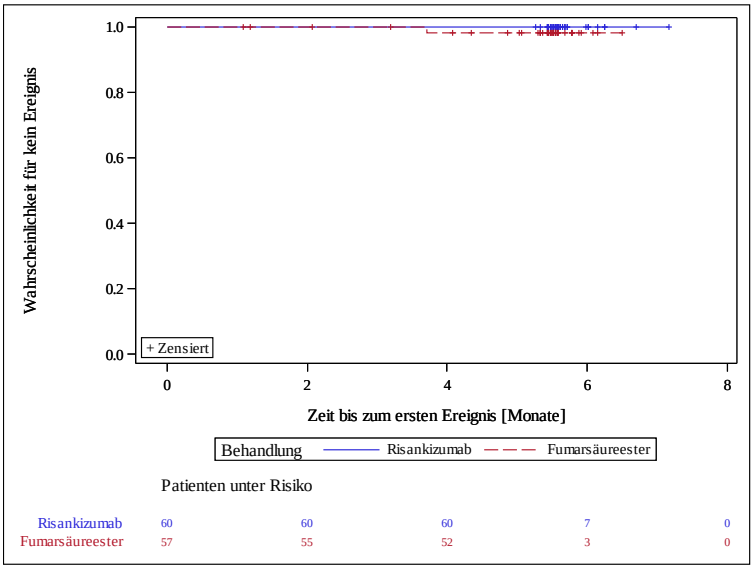
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.77.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: NOCTURIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

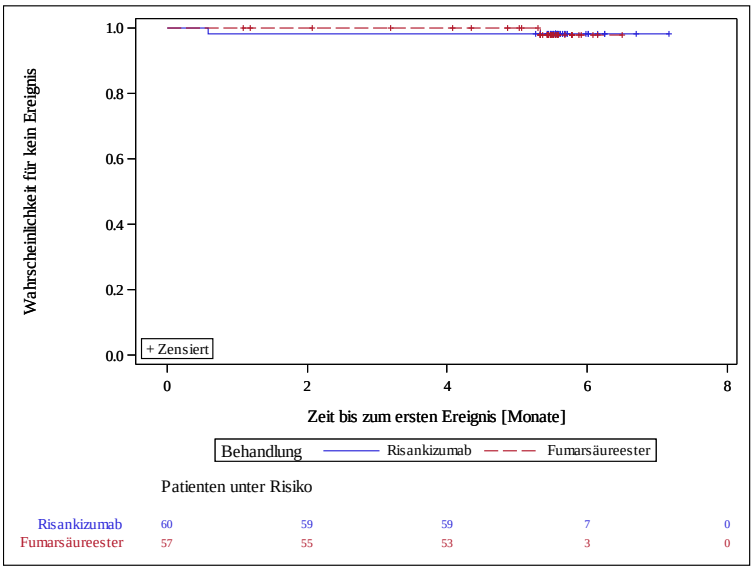
Table 14.3.7.78.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: OBESITY
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

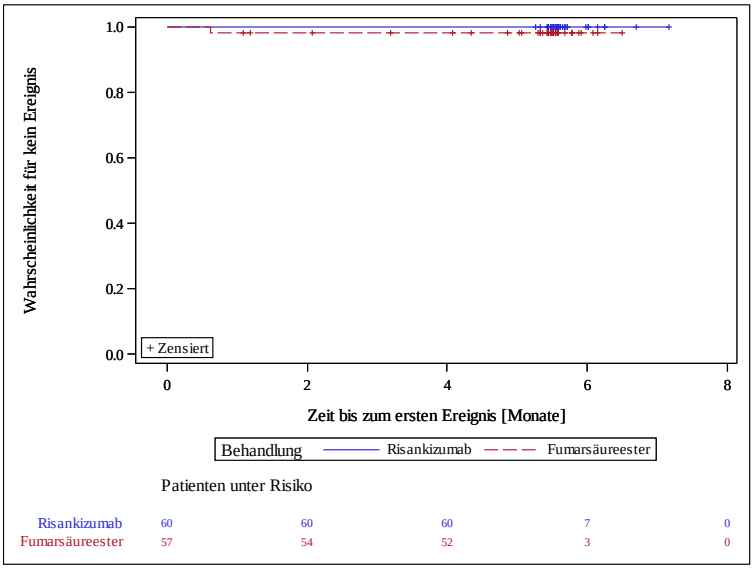
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.79.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: OEDEMA PERIPHERAL
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

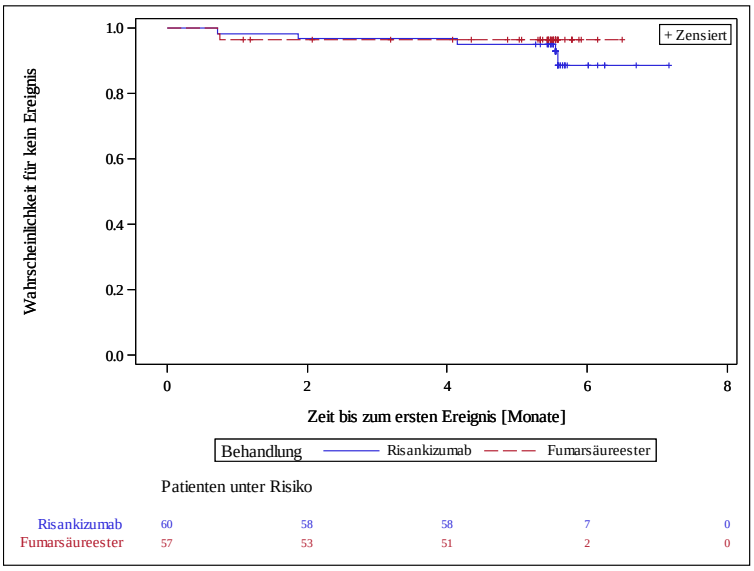
Table 14.3.7.80.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: ORAL HERPES
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

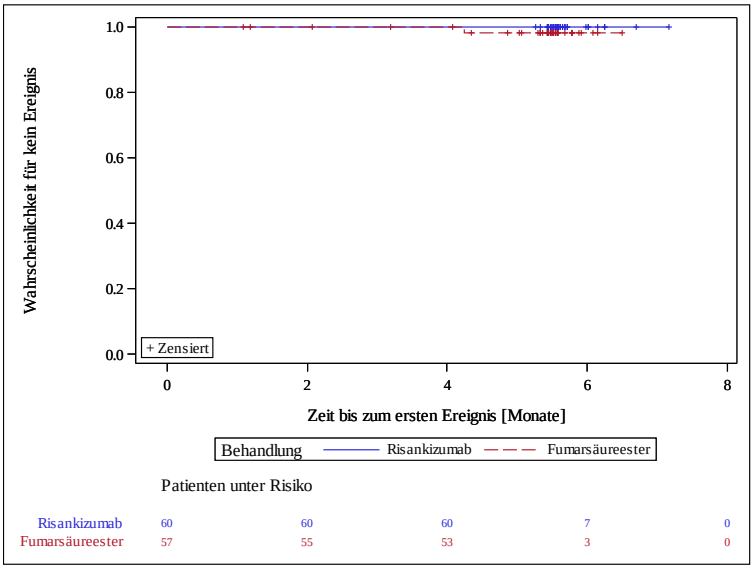
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.81.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: OROPHARYNGEAL PAIN
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

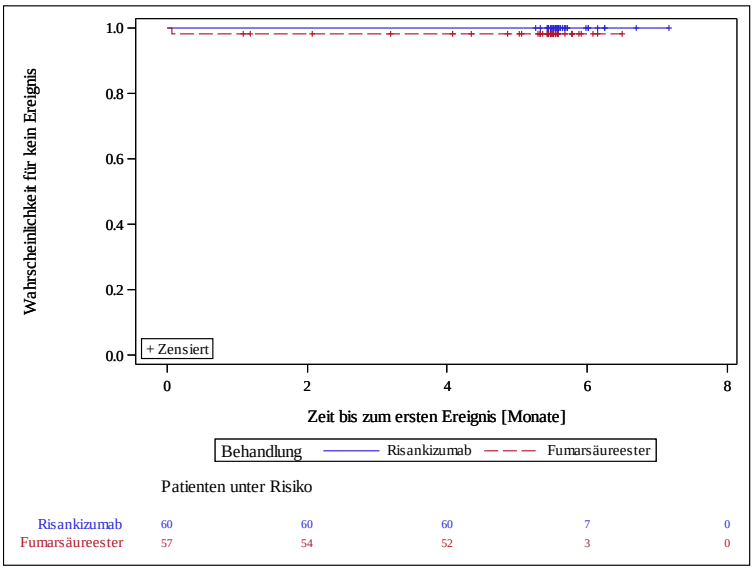
Table 14.3.7.82.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: OSTEOARTHRITIS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

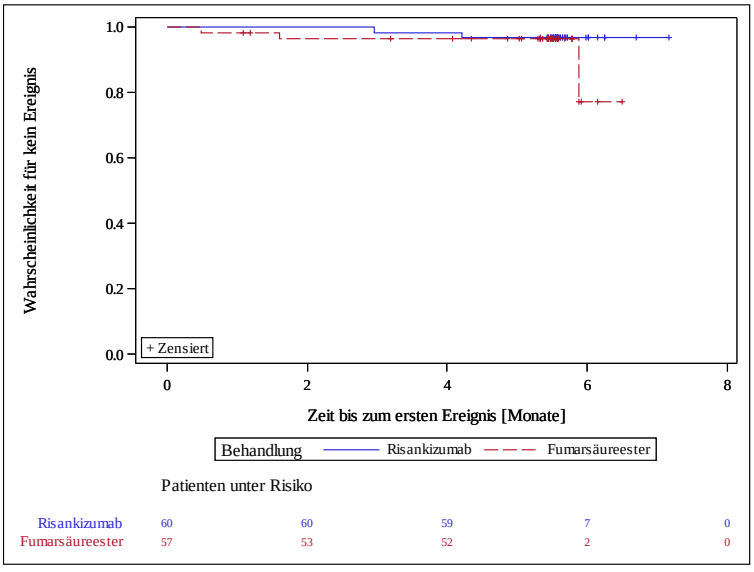
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.83.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: OTITIS MEDIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

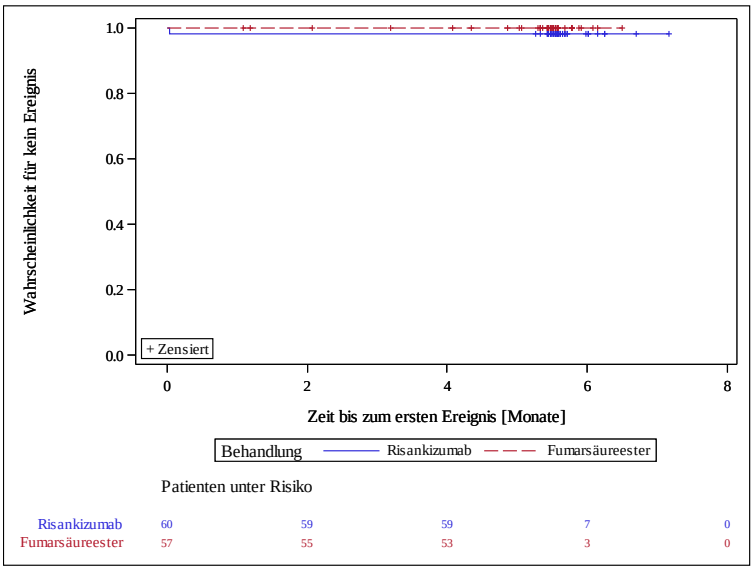
Table 14.3.7.84.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: PAIN IN EXTREMITY
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

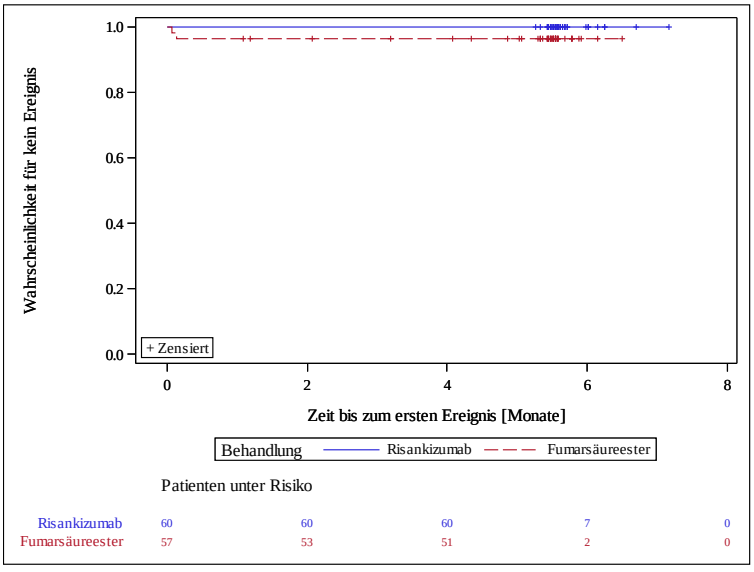
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.85.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: PALPITATIONS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

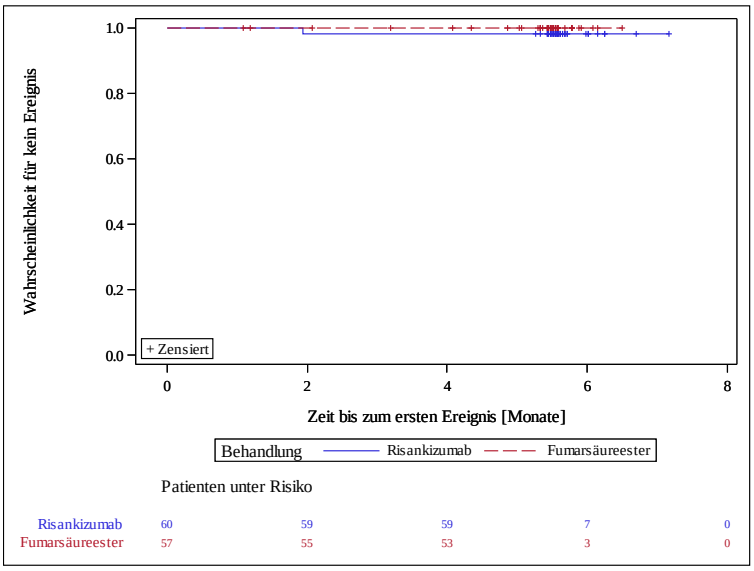
Table 14.3.7.86.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: PARAESTHESIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

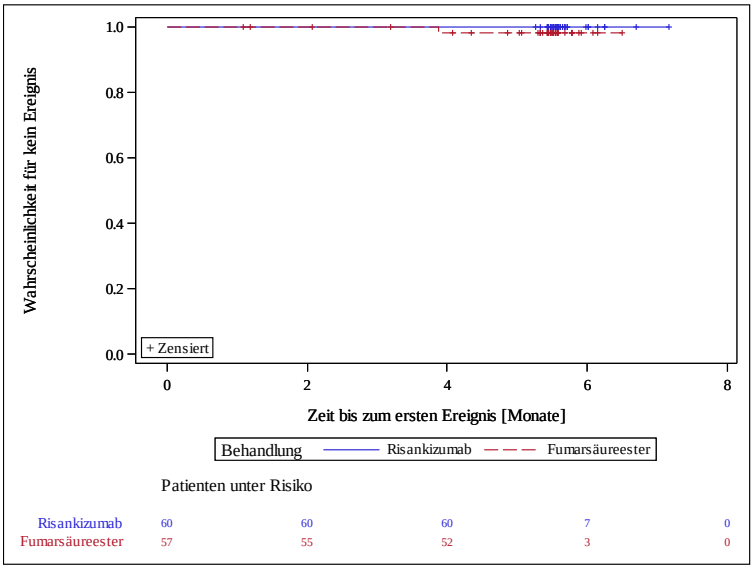
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.87.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

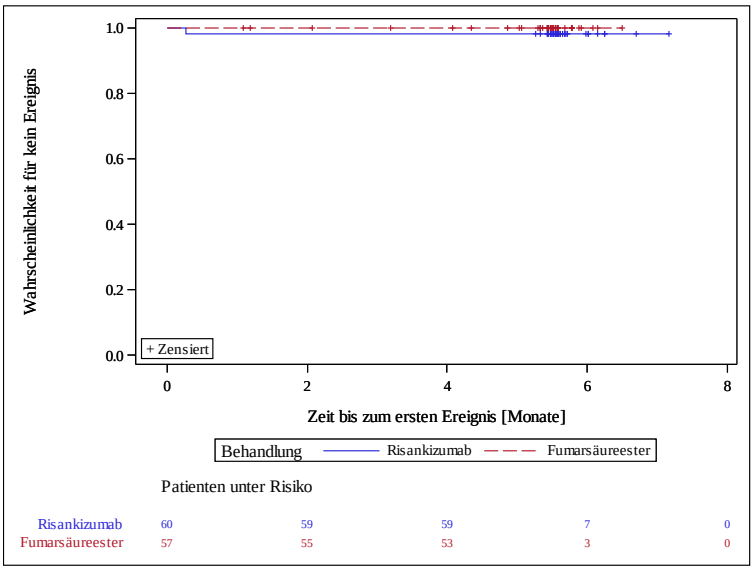
Table 14.3.7.88.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: PROTEINURIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

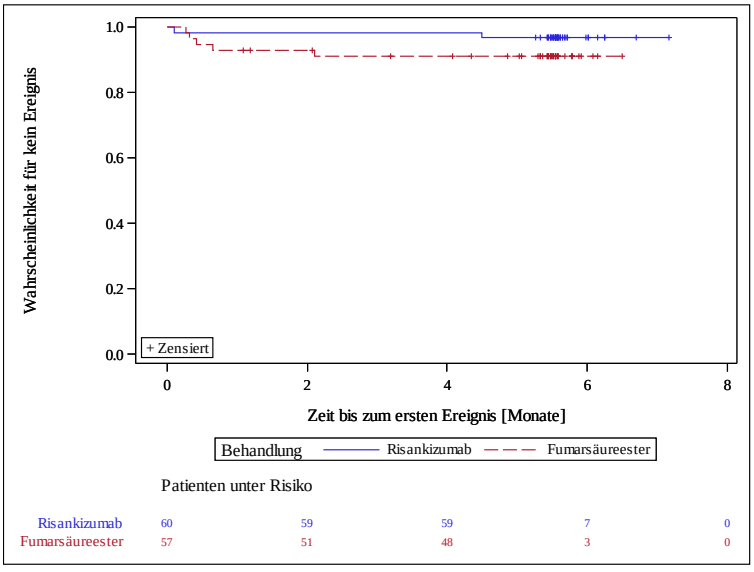
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.89.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: PRURIGO
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

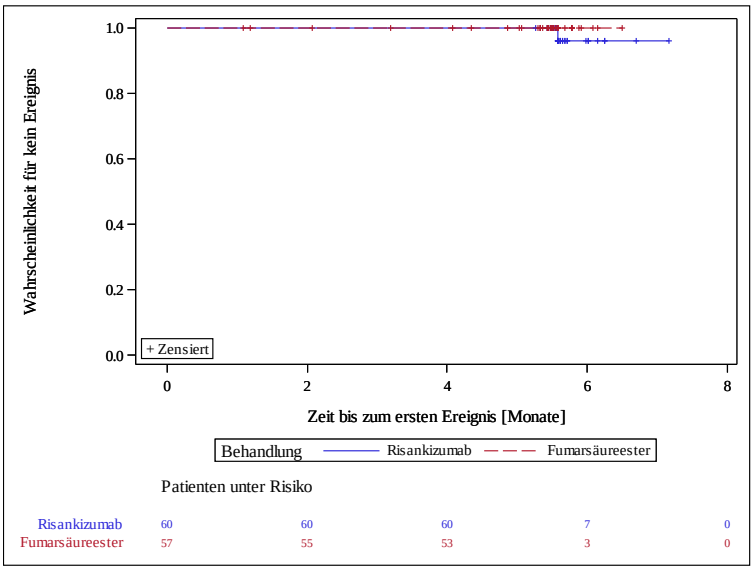
Table 14.3.7.90.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: PRURITUS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

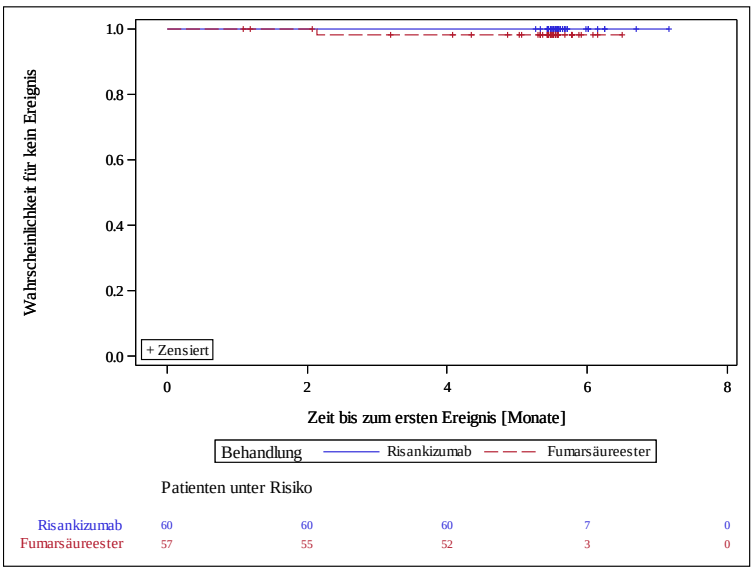
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.91.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: PULPITIS DENTAL
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

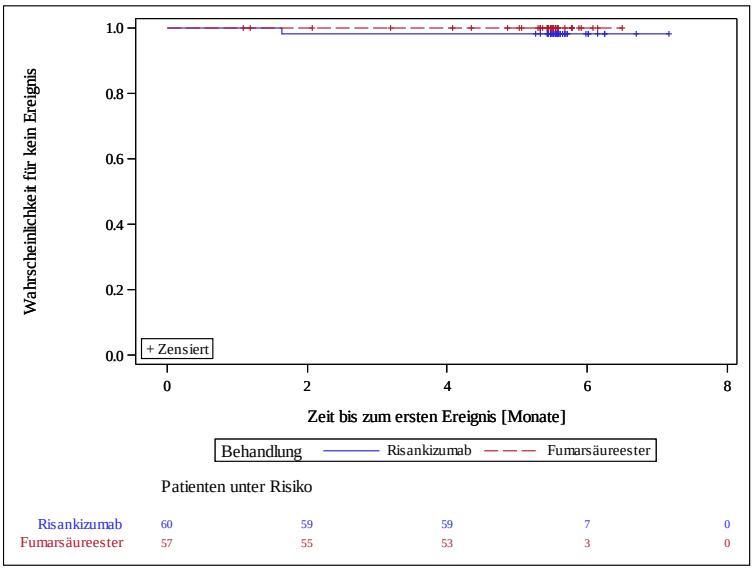
Table 14.3.7.92.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: PYREXIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

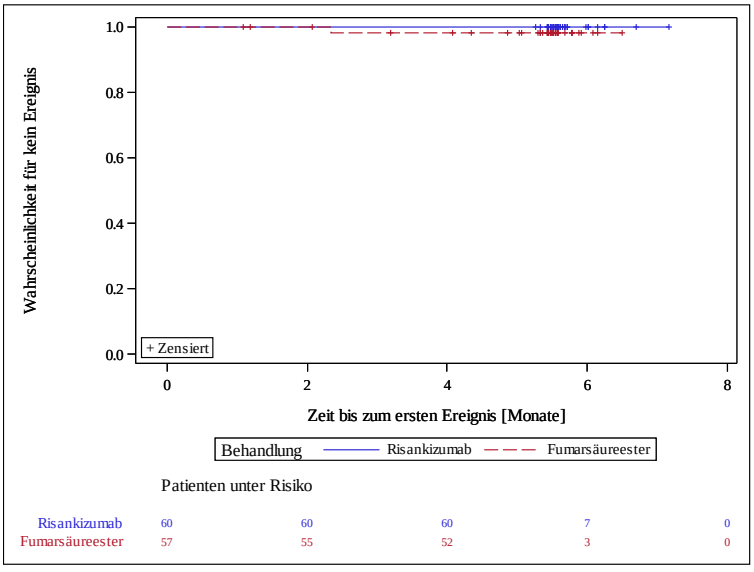
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.93.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: RENAL CYST
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

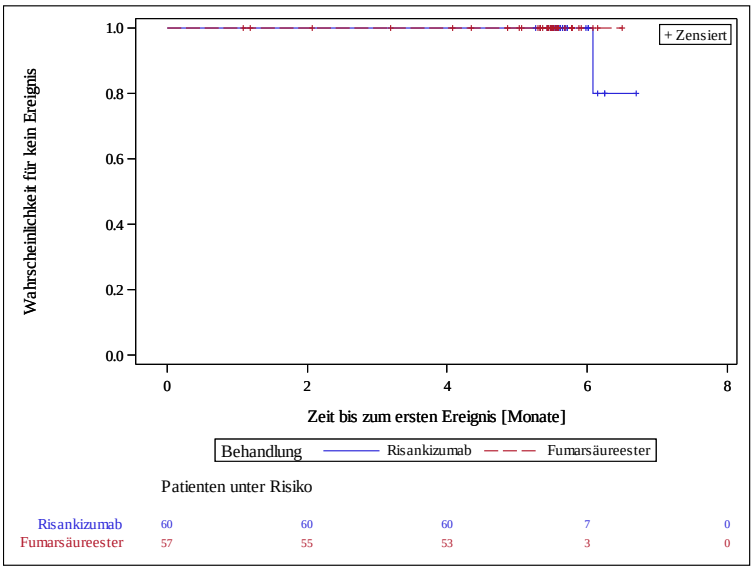
Table 14.3.7.94.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: RESIDUAL URINE VOLUME INCREASED
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.95.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: RESPIRATORY TRACT INFECTION
SAFETY POPULATION

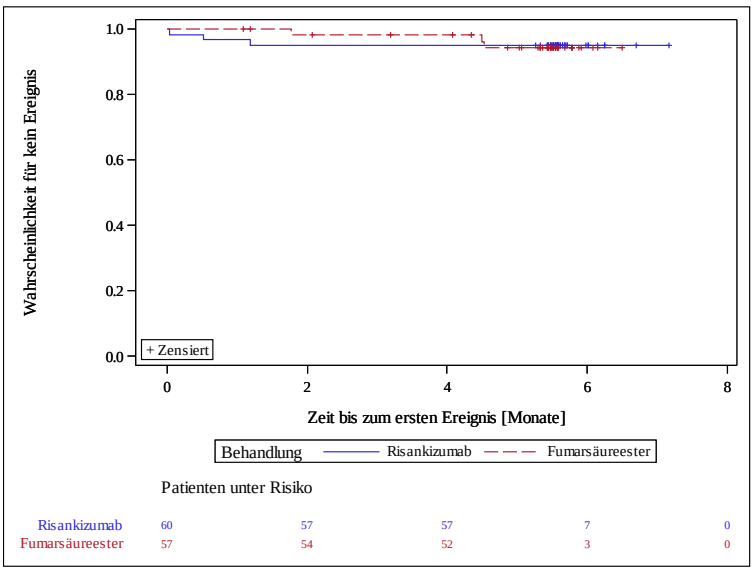


Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	60	60	7	0
Fumarsäureester	57	55	53	3	0

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Table 14.3.7.96.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: RHINITIS
SAFETY POPULATION



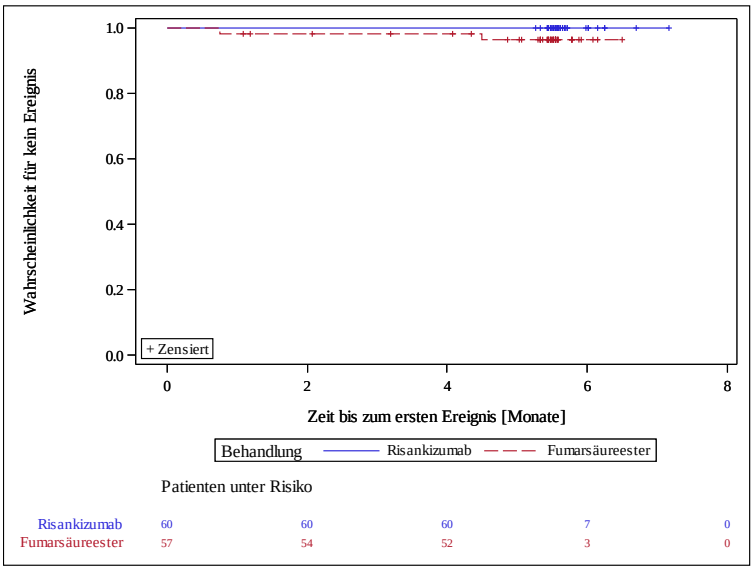
Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	57	57	7	0
Fumarsäureester	57	54	52	3	0

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

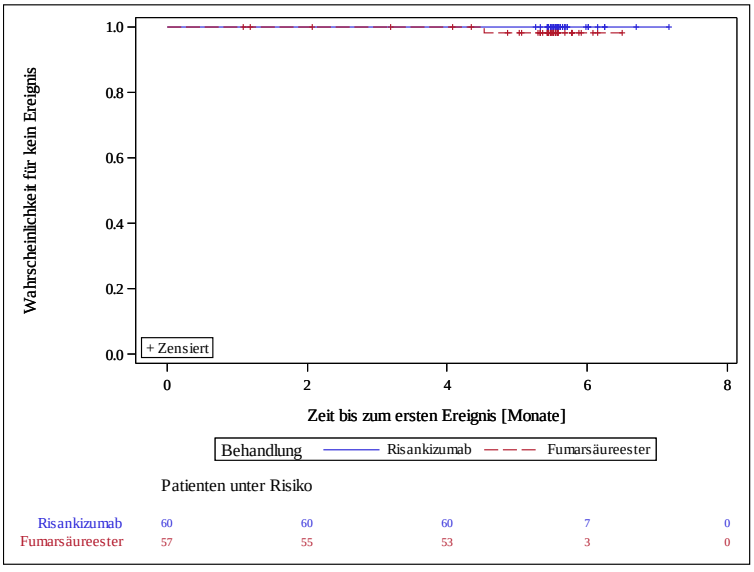
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.97.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: RHINORRHOEA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

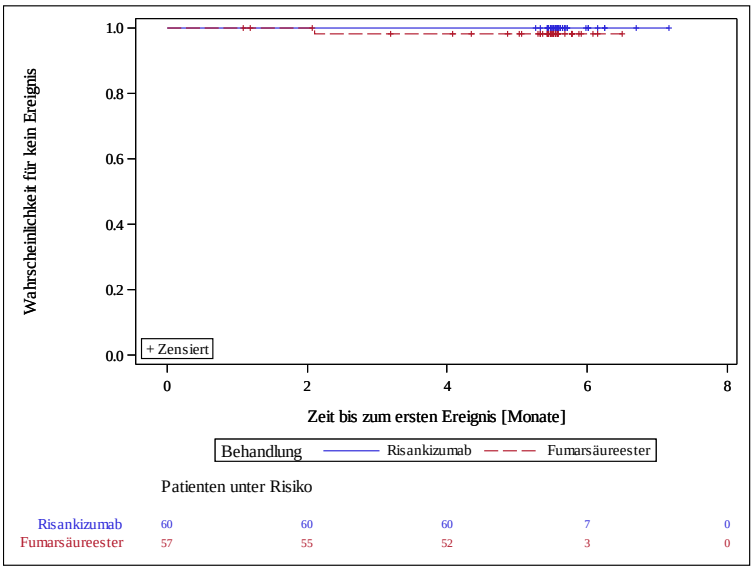
Table 14.3.7.98.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: SCRATCH
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.99.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: SEASONAL AFFECTIVE DISORDER
SAFETY POPULATION

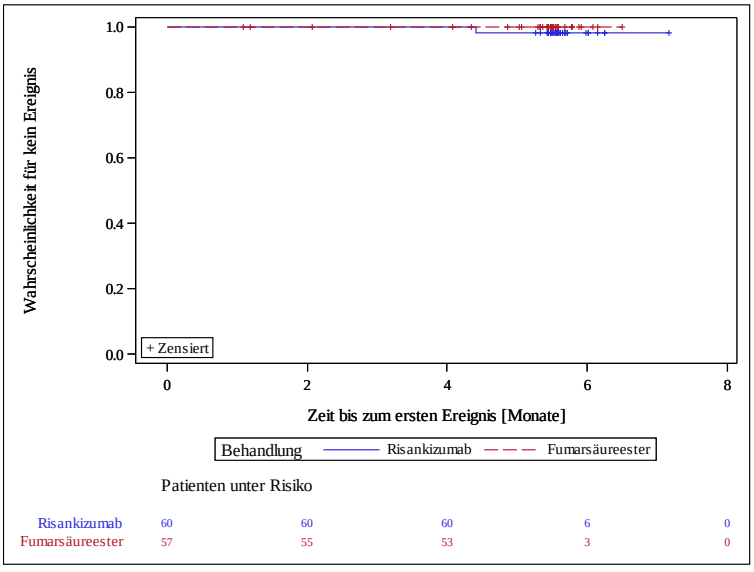


Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	60	60	7	0
Fumarsäureester	57	55	52	3	0

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Table 14.3.7.100.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: SEASONAL ALLERGY
SAFETY POPULATION



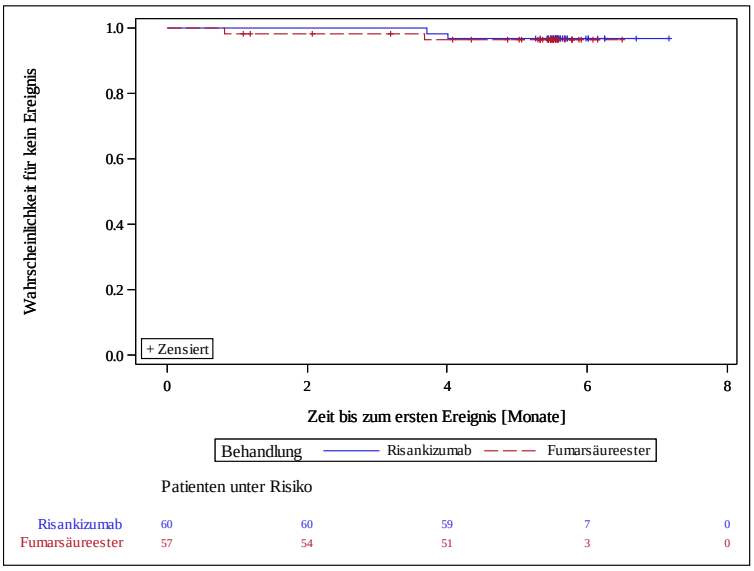
Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	60	60	6	0
Fumarsäureester	57	55	53	3	0

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

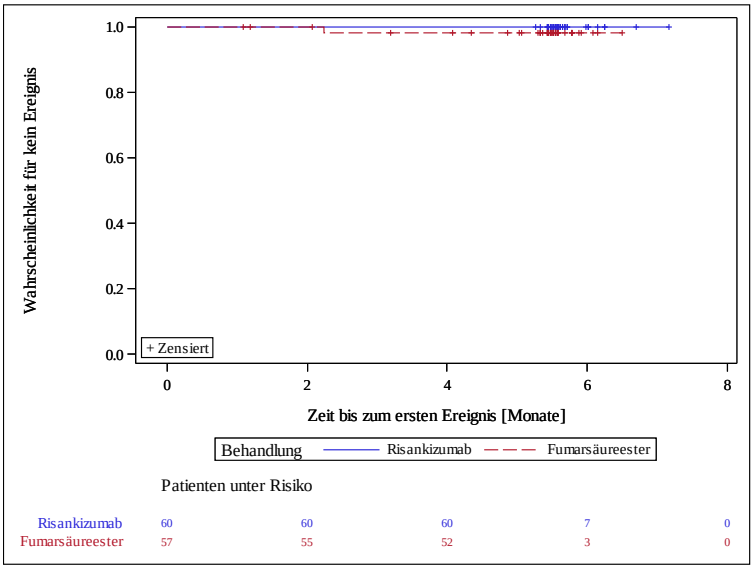
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.101.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: SINUSITIS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

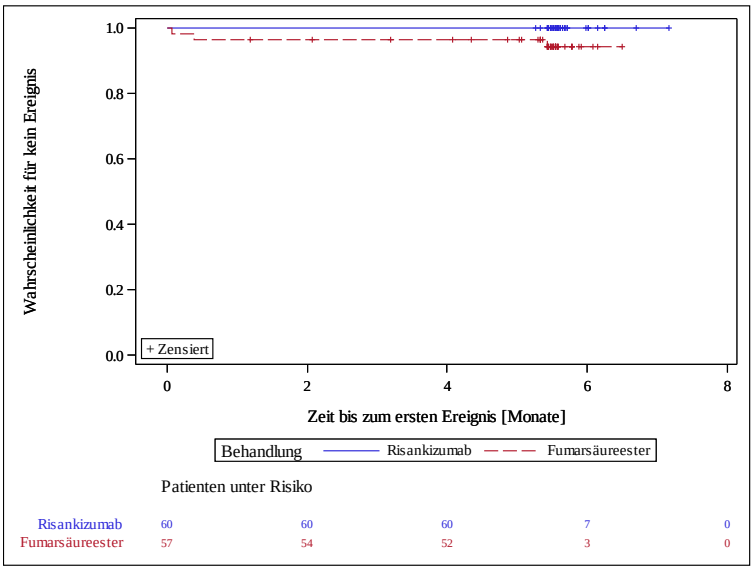
Table 14.3.7.102.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: SKIN ABRASION
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.103.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: SKIN BURNING SENSATION
SAFETY POPULATION

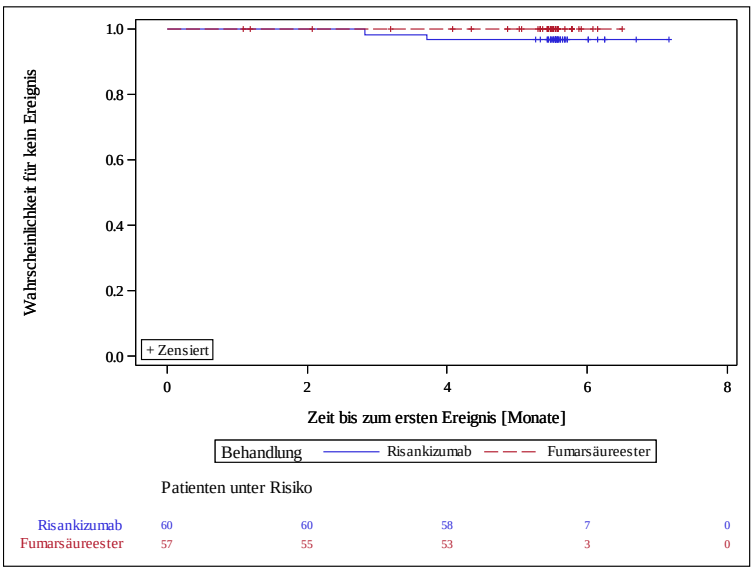


Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	60	60	7	0
Fumarsäureester	57	54	52	3	0

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Table 14.3.7.104.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: SKIN PAPILLOMA
SAFETY POPULATION



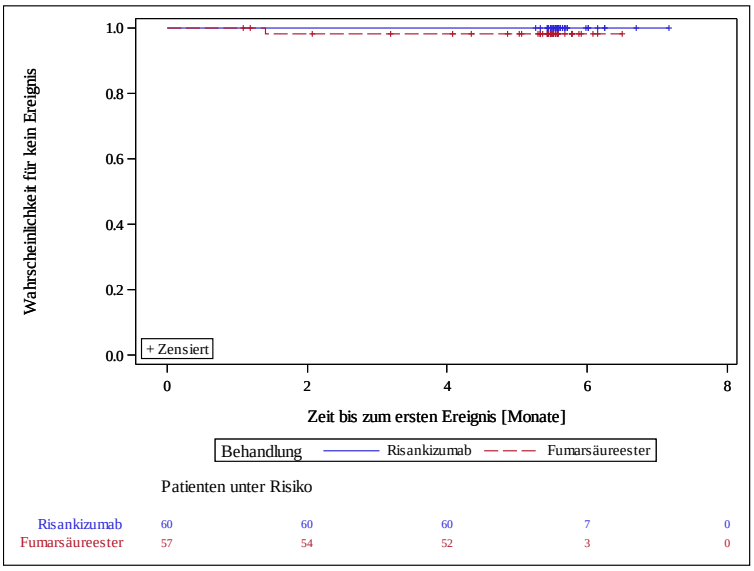
Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	60	58	7	0
Fumarsäureester	57	55	53	3	0

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

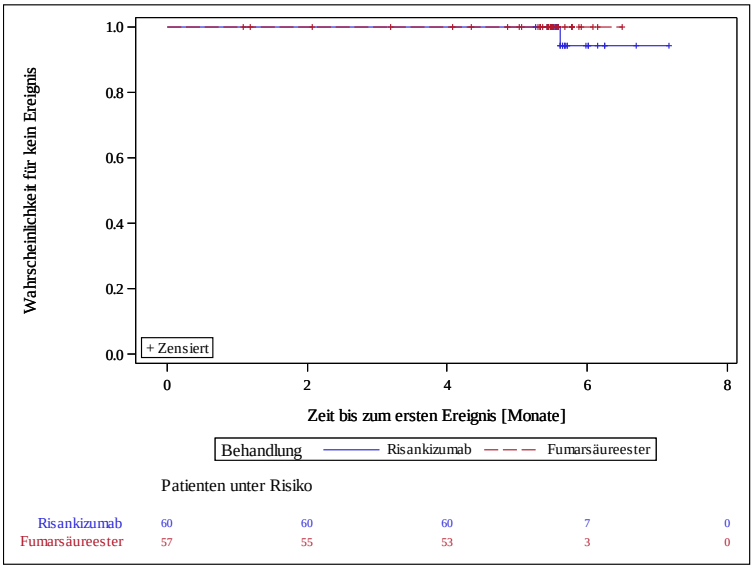
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.105.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: SUBCUTANEOUS ABSCESS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

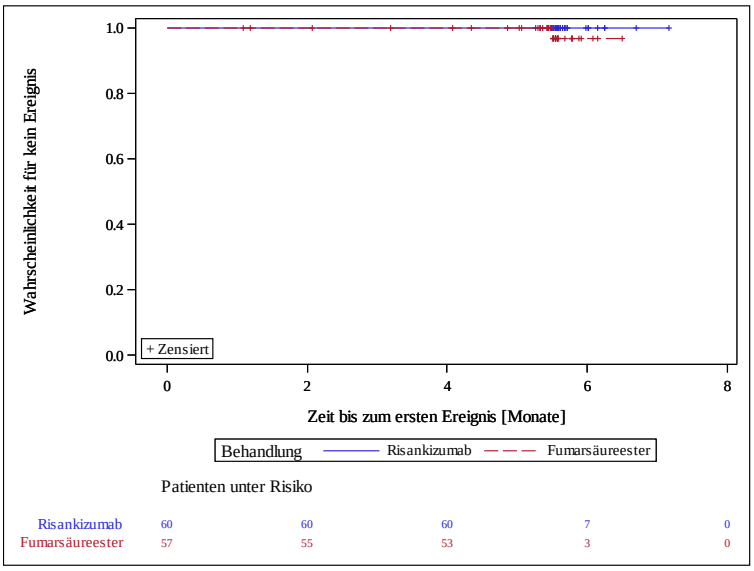
Table 14.3.7.106.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: SYNOVIAL CYST
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

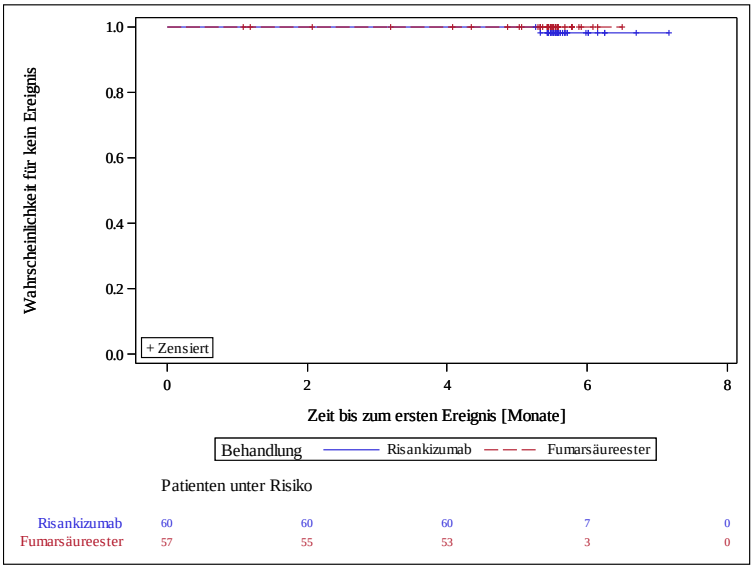
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.107.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: TACHYCARDIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

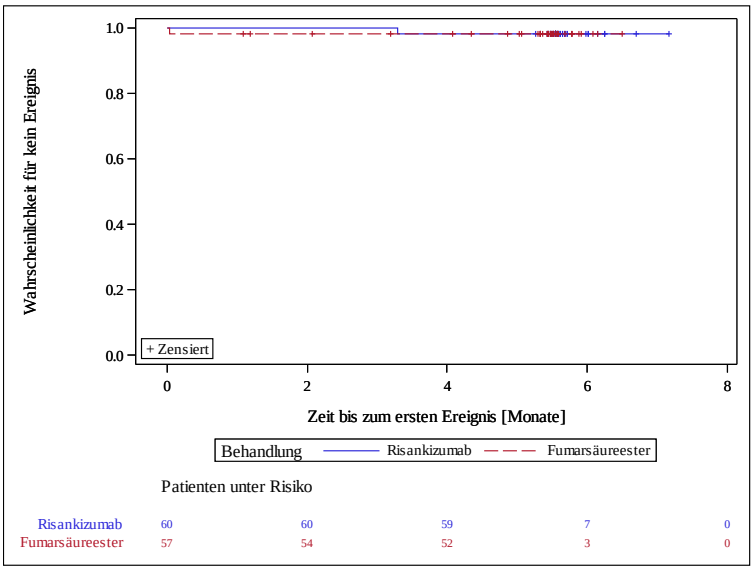
Table 14.3.7.108.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: TENDON RUPTURE
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

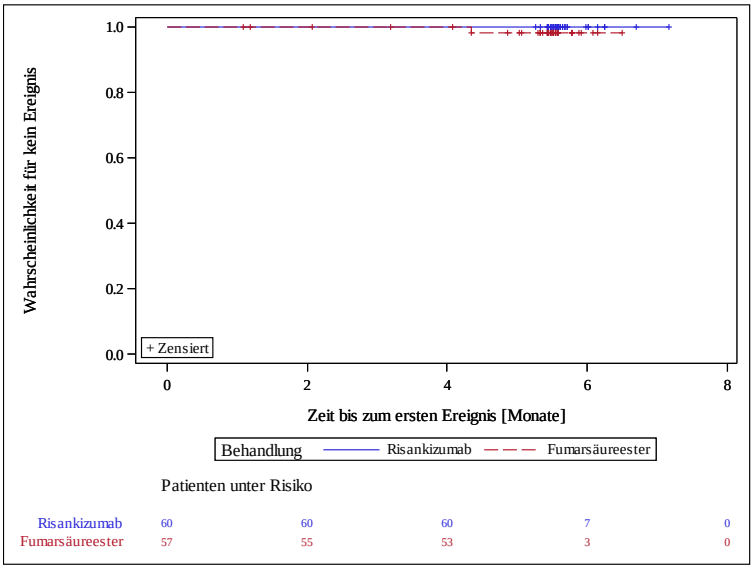
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.109.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: TINEA PEDIS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

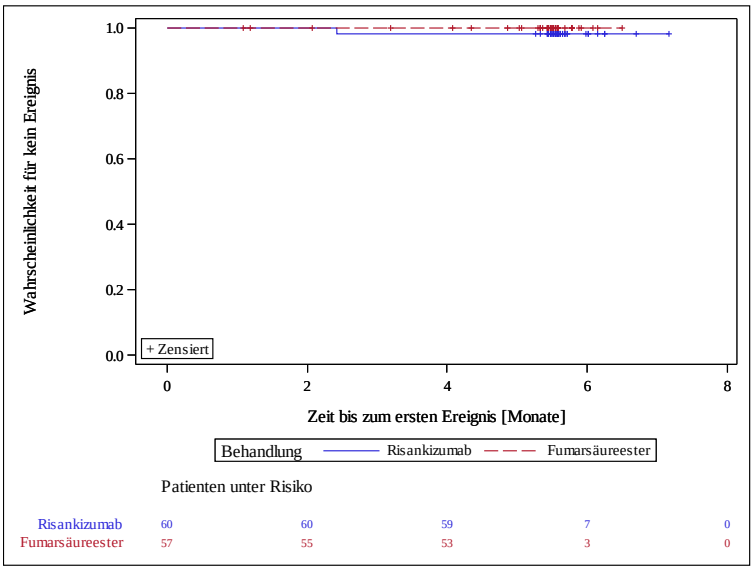
Table 14.3.7.110.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: TINEA VERSICOLOUR
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

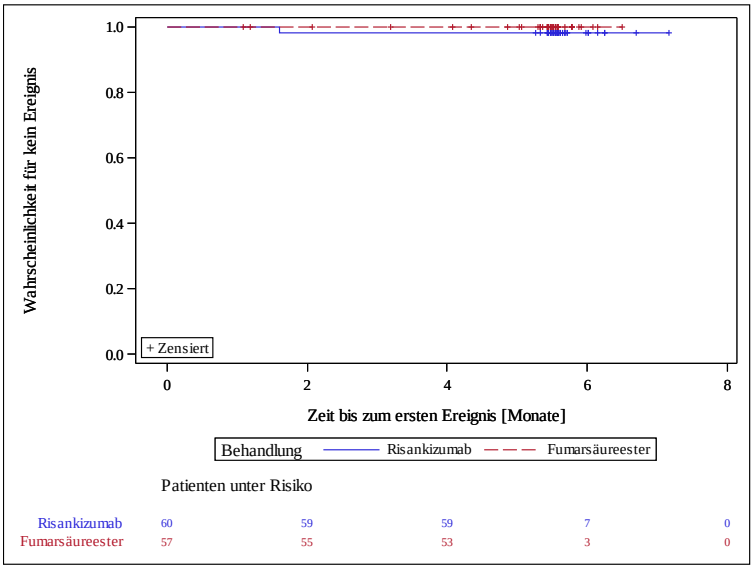
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.111.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: TINNITUS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

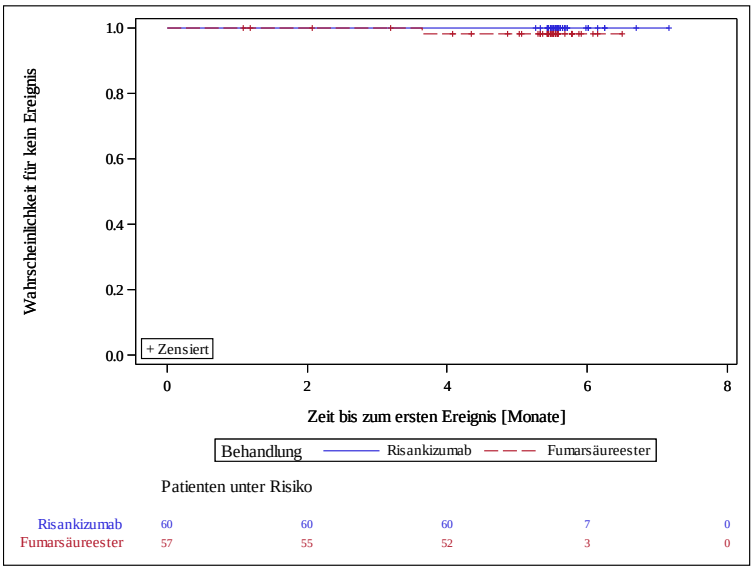
Table 14.3.7.112.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: TONSILLITIS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

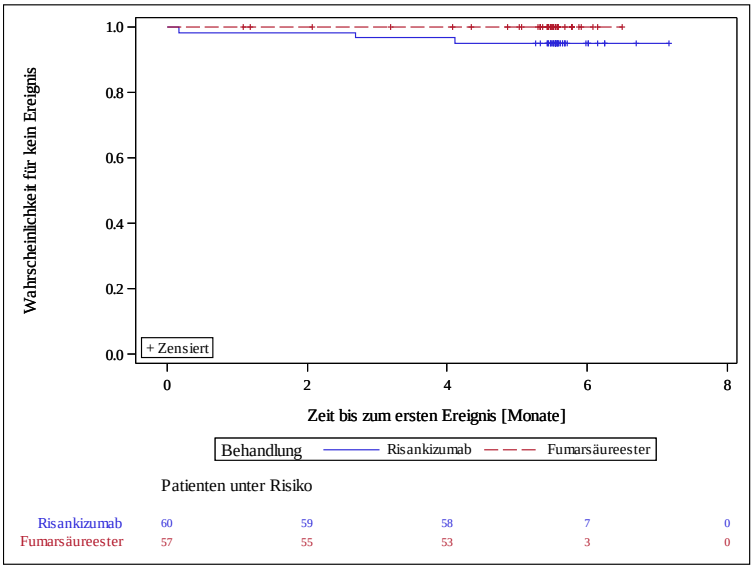
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.113.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: TOOTH ABSCESS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

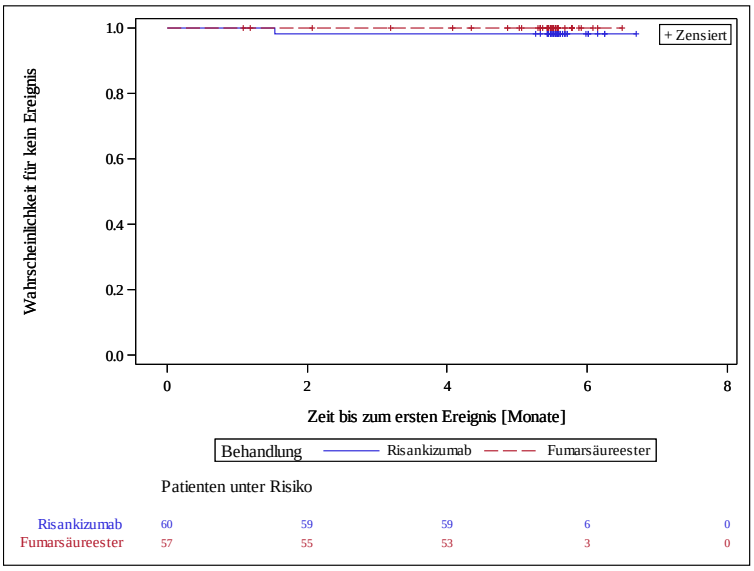
Table 14.3.7.114.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: TOOTHACHE
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.115.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION
SAFETY POPULATION

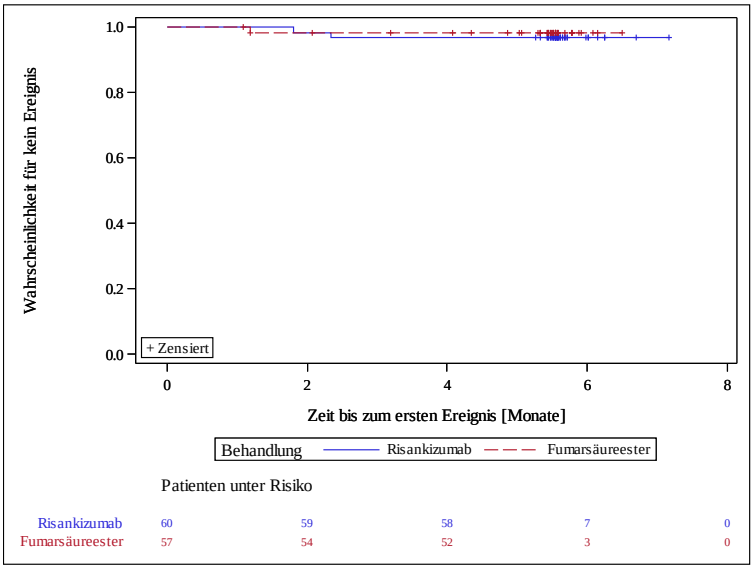


Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	59	59	6	0
Fumarsäureester	57	55	53	3	0

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Table 14.3.7.116.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: URINARY TRACT INFECTION
SAFETY POPULATION



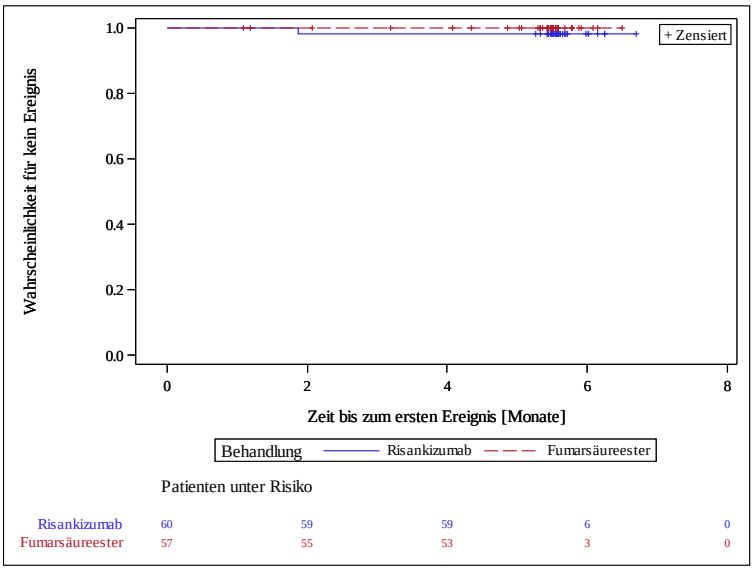
Patienten unter Risiko

Risankizumab	60	59	58	7	0
Fumarsäureester	57	54	52	3	0

IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

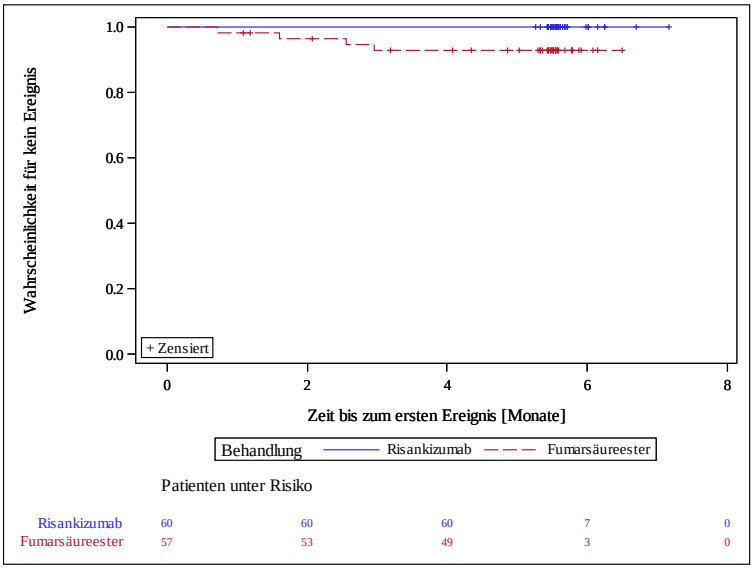
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.117.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: URINE ANALYSIS ABNORMAL
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

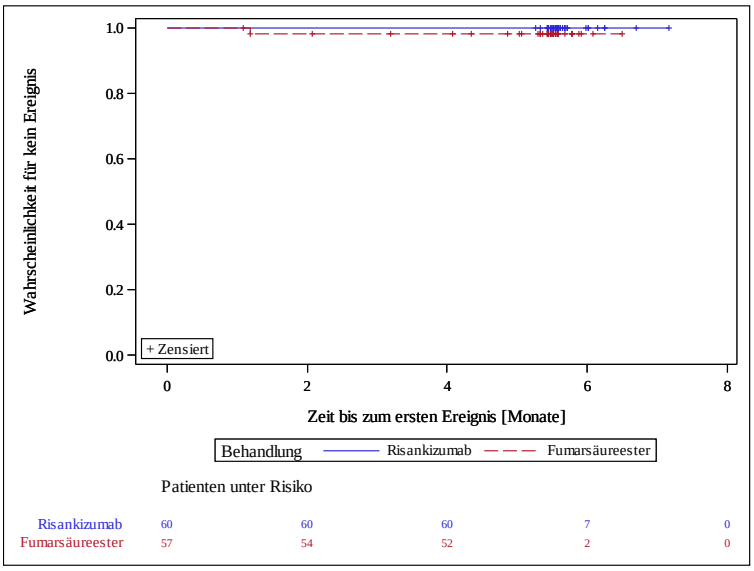
Table 14.3.7.118.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: URTICARIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

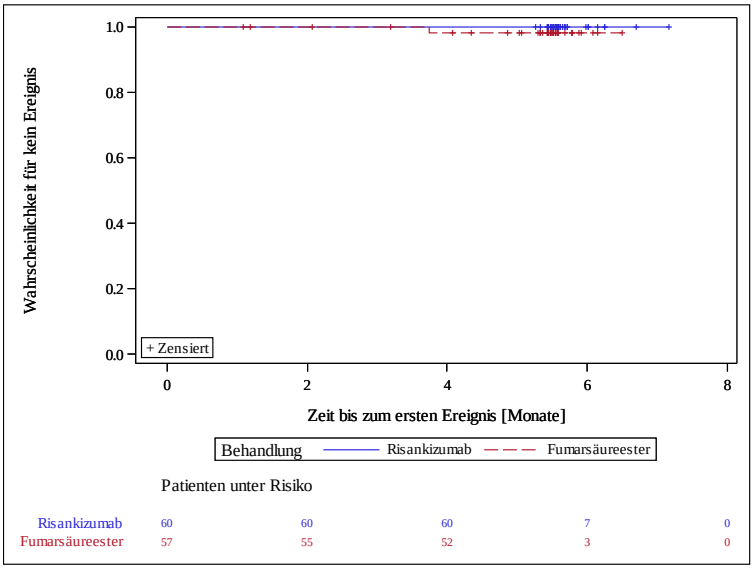
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.119.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: VITAMIN D DEFICIENCY
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

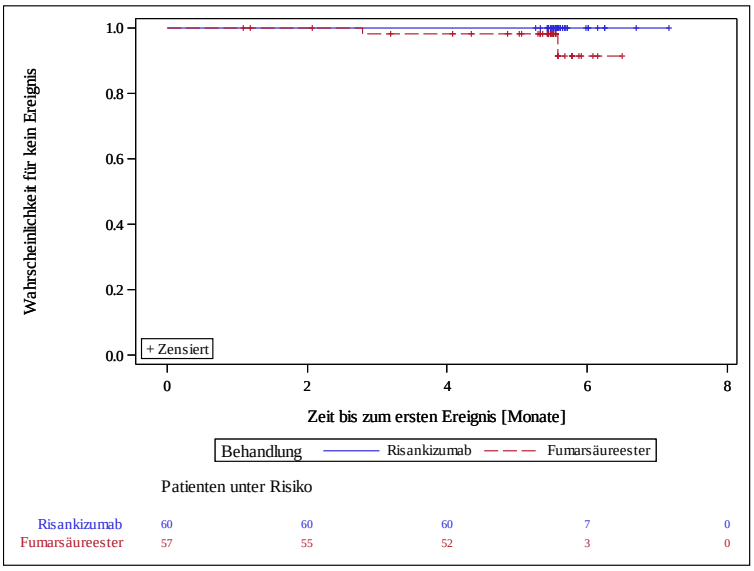
Table 14.3.7.120.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: VOMITING
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

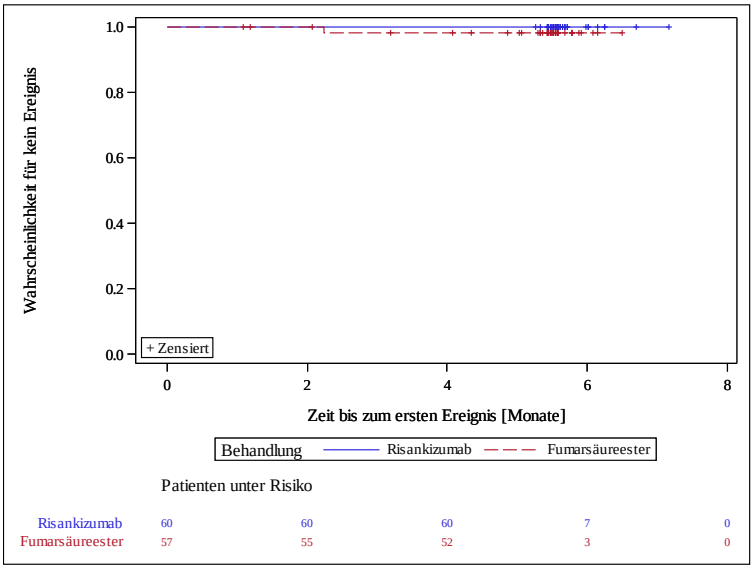
Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

Table 14.3.7.121.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Table 14.3.7.122.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: WOUND
SAFETY POPULATION

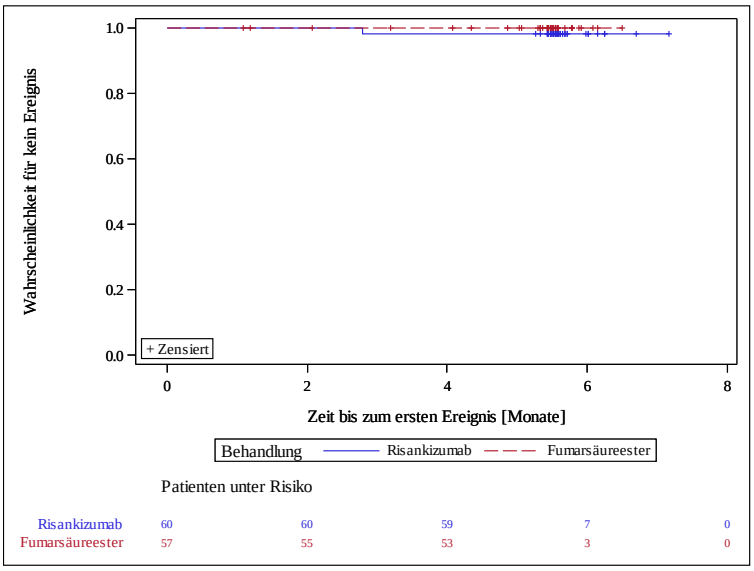


IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 3 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT *(Fortsetzung)*

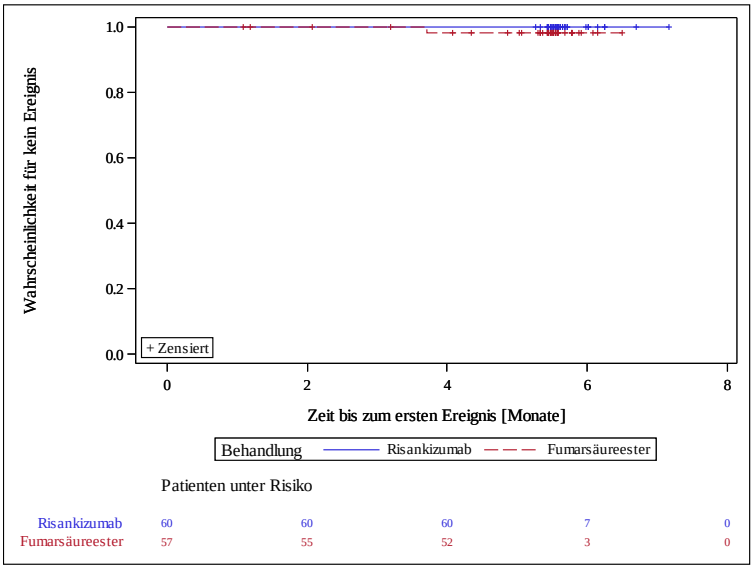
Anhang 4-G4: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach SOC

Table 14.3.9.1.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR SERIOUS TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: INFECTIONS AND INFESTATIONS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

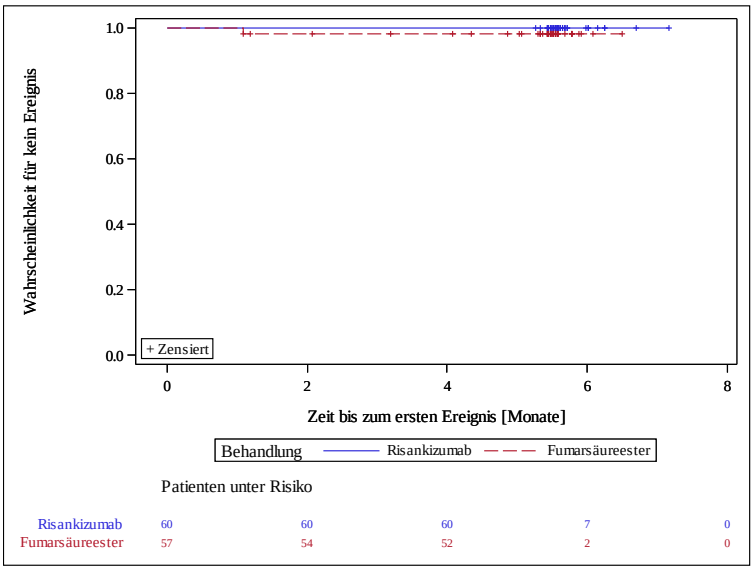
Table 14.3.9.2.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR SERIOUS TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

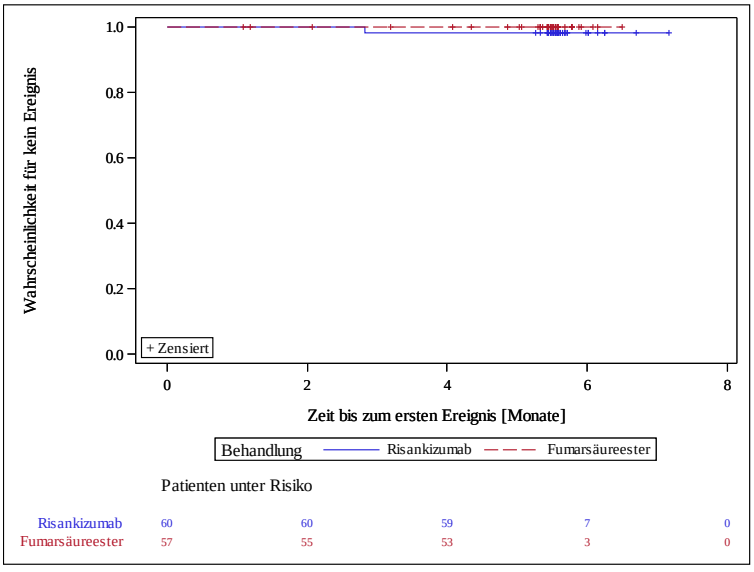
Abbildung 4 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach SOC

Table 14.3.9.3.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR SERIOUS TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Table 14.3.9.4.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR SERIOUS TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - SYSTEM ORGAN CLASS: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS
SAFETY POPULATION

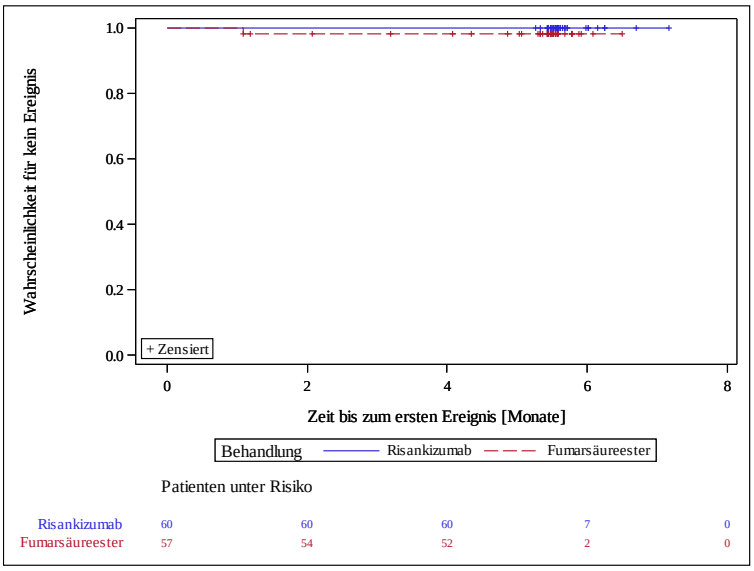


IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 4 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach SOC *(Fortsetzung)*

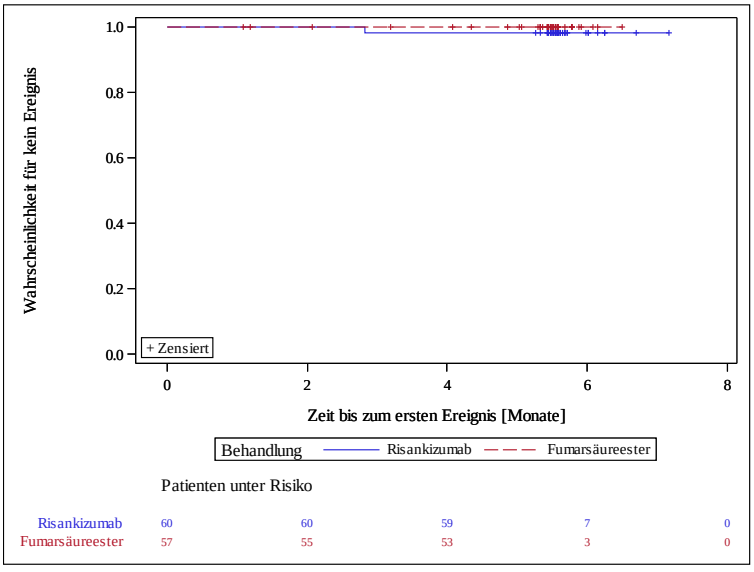
Anhang 4-G5: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach PT

Table 14.3.11.1.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR SERIOUS TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: ARTHRALGIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

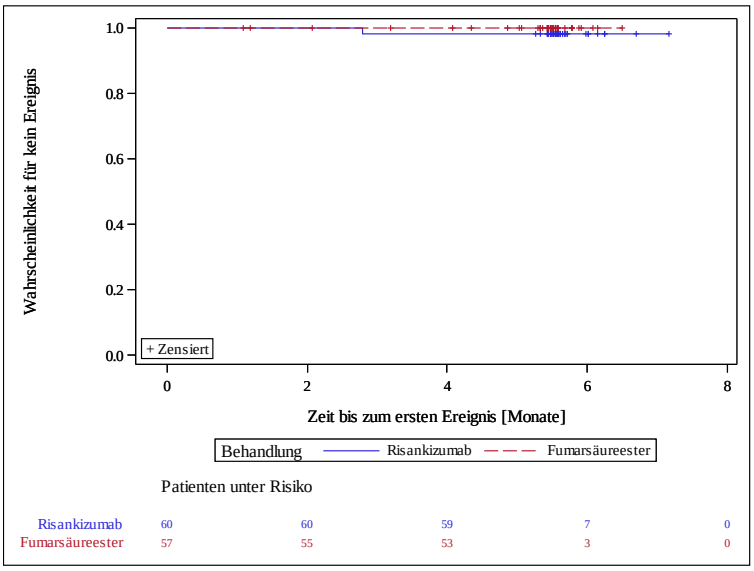
Table 14.3.11.2.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR SERIOUS TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

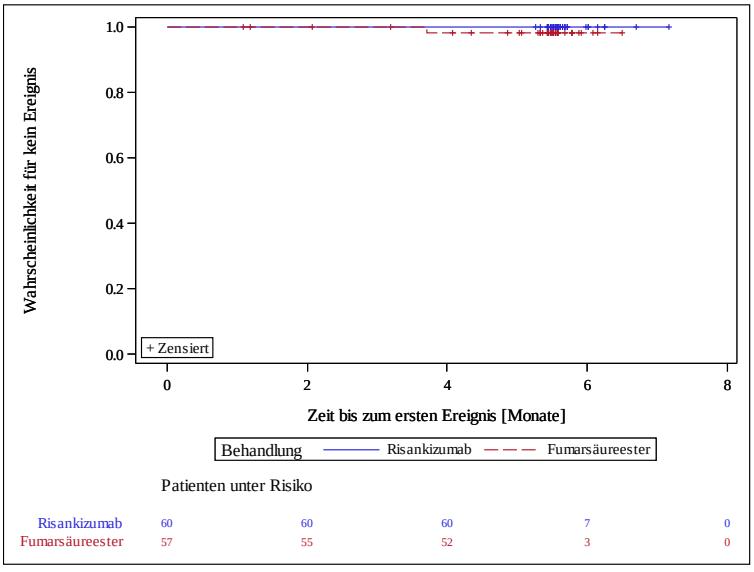
Abbildung 5 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach PT

Table 14.3.11.3.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR SERIOUS TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: INFLUENZA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Table 14.3.11.4.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR SERIOUS TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: OBESITY
SAFETY POPULATION

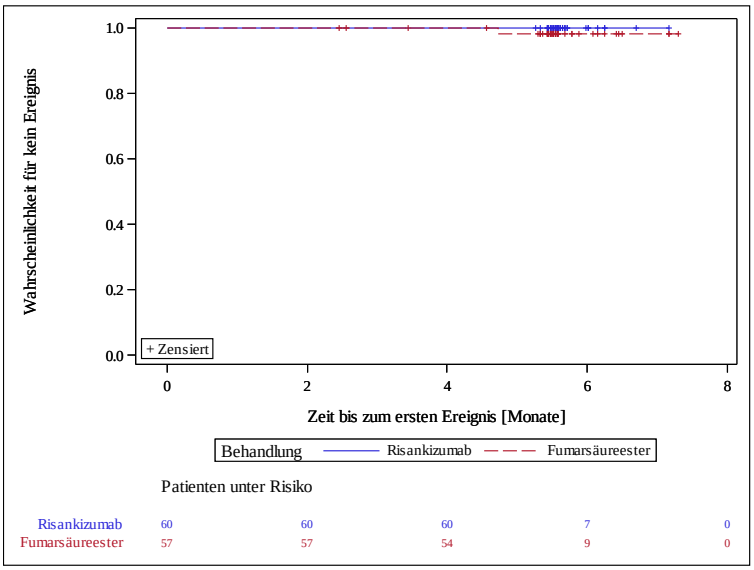


IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 5 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach PT *(Fortsetzung)*

Anhang 4-G6: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach PT (Sensitivitätsanalyse)

Table 14.3.12.3.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR SERIOUS TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 49 DAYS) ADVERSE EVENTS - PREFERRED TERM: CLAVICLE FRACTURE
SAFETY POPULATION

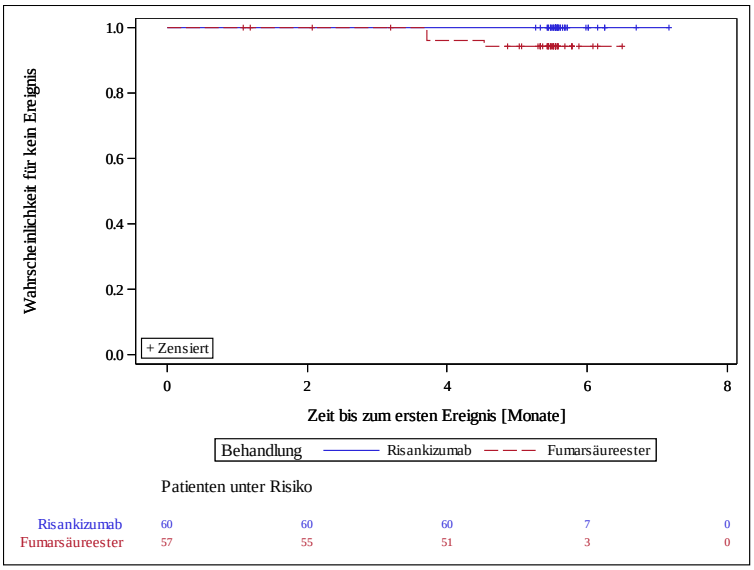


IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/49 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 6 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach PT (Sensitivitätsanalyse)

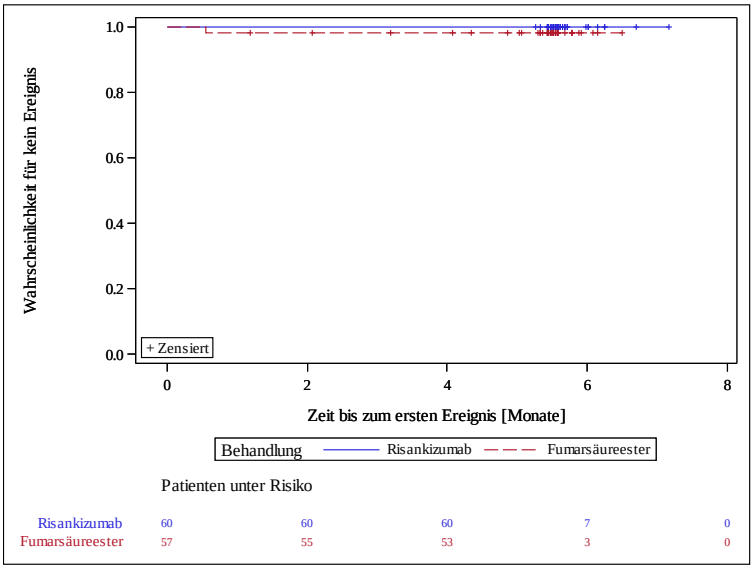
Anhang 4-G7: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC, die zum Therapieabbruch führten

Table 14.3.13.1.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG - SYSTEM ORGAN CLASS: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

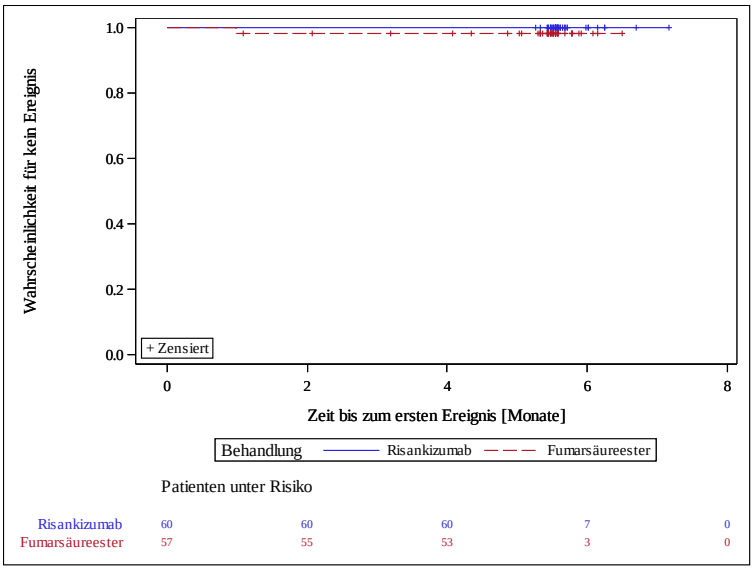
Table 14.3.13.2.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG - SYSTEM ORGAN CLASS: GASTROINTESTINAL DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

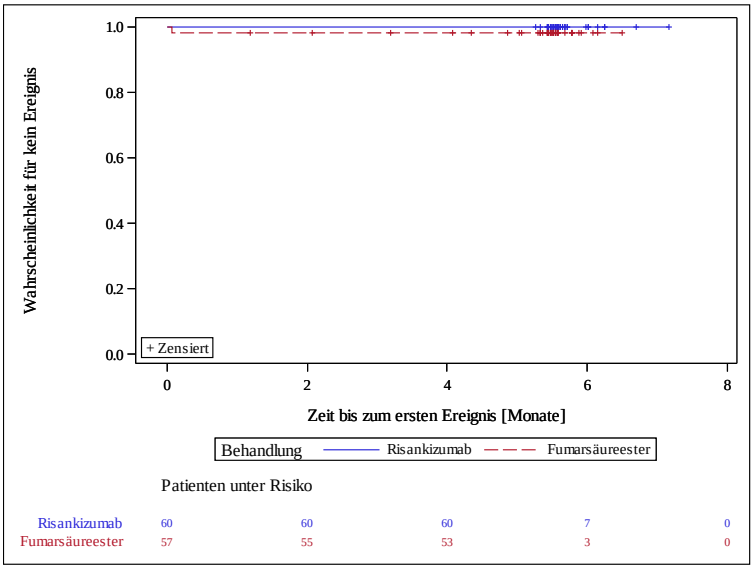
Abbildung 7 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC, die zum Therapieabbruch führten

Table 14.3.13.3.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG - SYSTEM ORGAN CLASS: SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Table 14.3.13.4.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG - SYSTEM ORGAN CLASS: VASCULAR DISORDERS
SAFETY POPULATION

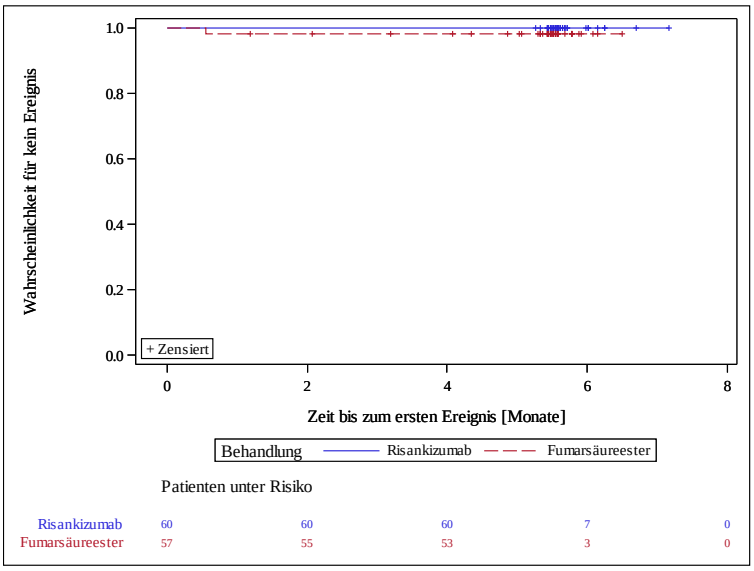


IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 7 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC,die zum Therapieabbruch führten *(Fortsetzung)*

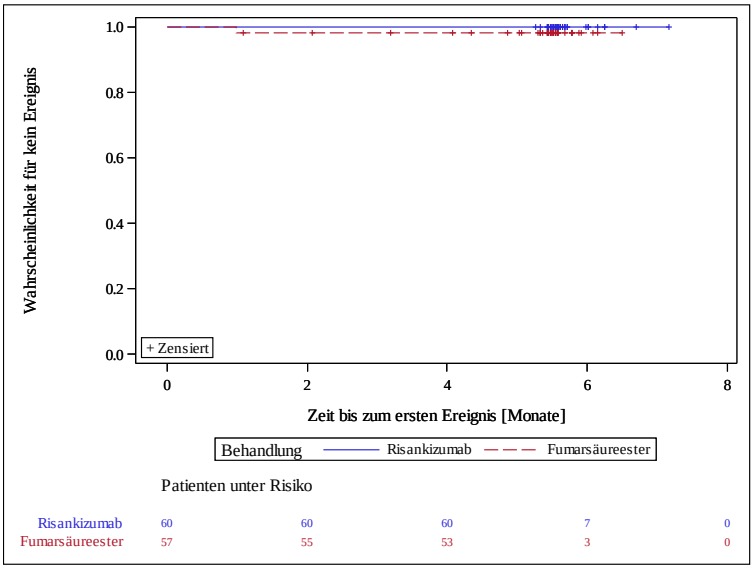
Anhang 4-G8: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten

Table 14.3.15.1.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG - PREFERRED TERM: ABDOMINAL PAIN UPPER
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

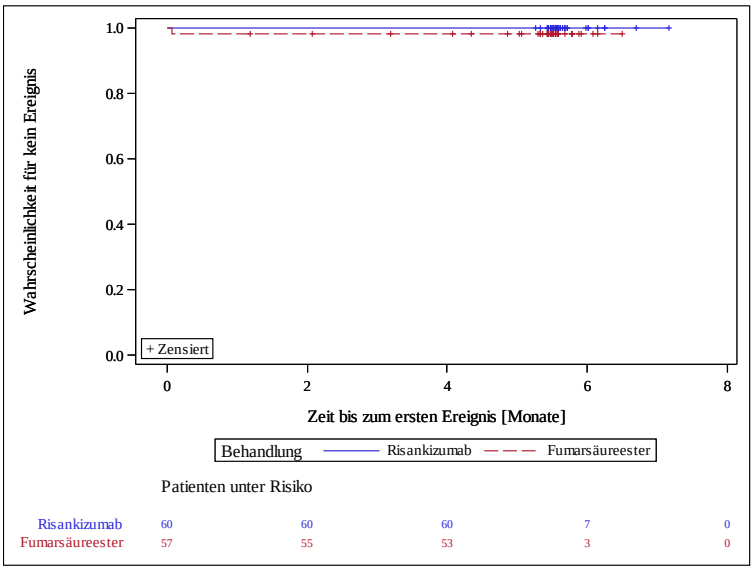
Table 14.3.15.2.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG - PREFERRED TERM: DRUG ERUPTION
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

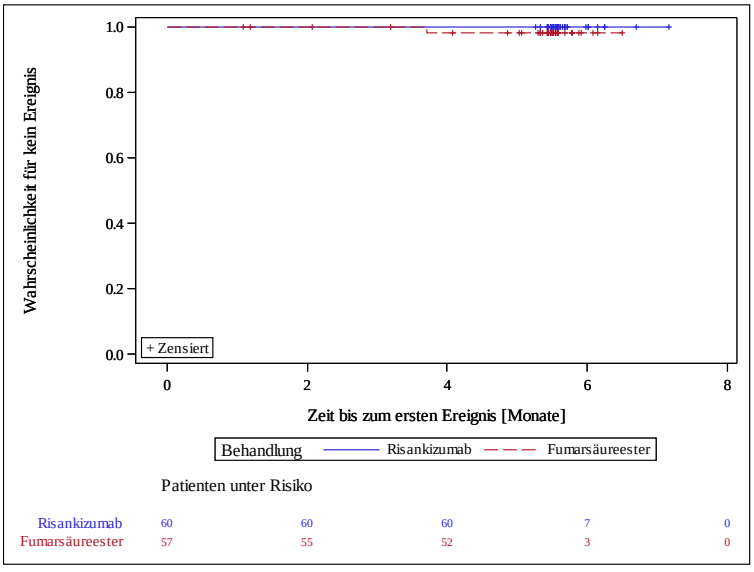
Abbildung 8 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten

Table 14.3.15.3.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG - PREFERRED TERM: FLUSHING
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

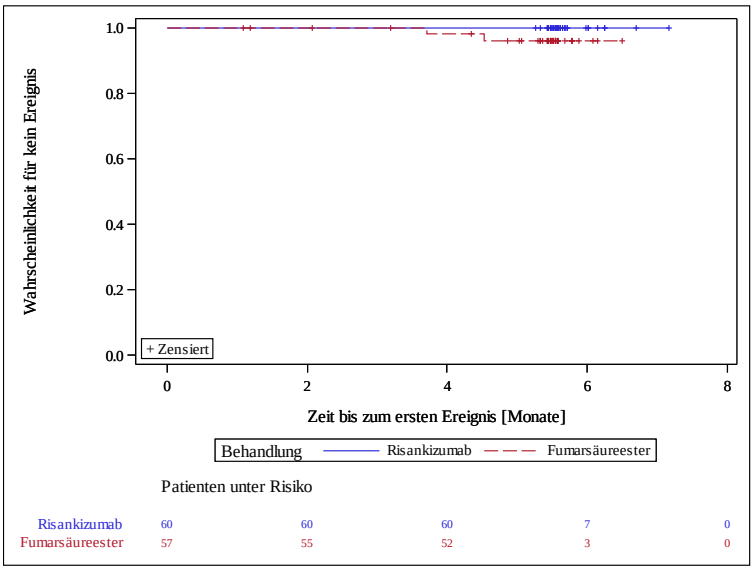
Table 14.3.15.4.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG - PREFERRED TERM: LEUKOPENIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 8 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten *(Fortsetzung)*

Table 14.3.15.5.1
RISANKIZUMAB (STUDY M16-178) Version: Final
KAPLAN MEIER PLOT OF TIME TO EVENT ANALYSIS FOR TREATMENT-EMERGENT(FUMADERM: WITHIN 7 DAYS) ADVERSE EVENTS LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG - PREFERRED TERM: LYMPHOPENIA
SAFETY POPULATION



IF A SUBJECT NEVER ATTAINS THE ENDPOINT, THEN THE OUTCOME IS CENSORED AT AN ONSET DATE OF 105/7 DAYS FOLLOWING THE LAST DOSE OF RISANKIZUMAB/FUMARSÄUREESTER OR UNTIL ROLLOVER INTO THE EXTENSION STUDY
AbbVie Inc. Date of Table Generation: 03APR2019

Abbildung 8 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT, die zum Therapieabbruch führten *(Fortsetzung)*