Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risankizumab (Skyrizi™)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 B

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 02.05.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **12**
Abkürzungsverzeichnis ... **15**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **18**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 19
4.2 Methodik ... 29
4.2.1 Fragestellung ... 29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 31
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 34
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 39
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 68
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 87
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 88
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 89
4.3.1.3.1.2 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – RCT ... 93
4.3.1.3.1.3 Static Physician's Global Assessment (sPGA) – RCT ... 108

4.3.1.3.1.4 Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Juckreiz) – RCT 113
4.3.1.3.1.5 Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Schmerz) - RCT 121
4.3.1.3.1.6 Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Rötung) - RCT 129
4.3.1.3.1.7 Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Brennen) – RCT 138
4.3.1.3.1.8 Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) – RCT 146
4.3.1.3.1.9 Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index (PPASI) - RCT . 150
4.3.1.3.1.10 Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) - RCT 154
4.3.1.3.1.11 Gesundheitszustand, erhoben mittels der EuroQoL-5 Dimensions visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) – RCT 159
4.3.1.3.1.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels des Dermatology Life Quality Index (DLQI) – RCT 163
4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT 170
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 204
4.3.1.3.2.1 Mortalität– Subgruppen 205
4.3.1.3.2.2 PASI – Subgruppen 205
4.3.1.3.2.3 sPGA – Subgruppen 211
4.3.1.3.2.4 PSS (Juckreiz) – Subgruppen 211
4.3.1.3.2.5 PSS (Schmerz) – Subgruppen 217
4.3.1.3.2.6 PSS (Rötung) – Subgruppen 221
4.3.1.3.2.7 PSS (Brennen) – Subgruppen 226
4.3.1.3.2.8 NAPSI – Subgruppen 230
4.3.1.3.2.9 PPASI – Subgruppen 235
4.3.1.3.2.10 PSSI – Subgruppen 237
4.3.1.3.2.11 Gesundheitszustand, erhoben mittels der EQ-5D VAS – Subgruppen 242
4.3.1.3.2.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels des DLQI – Subgruppen 244
4.3.1.3.2.13 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen 247
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 250
4.3.2 Weitere Unterlagen 259
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 259
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 259
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 259
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 260
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 260
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 262
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 263
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 263
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 263
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 264
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 264
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 265
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 265
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 266

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 266
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 266
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 266
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 267
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 267
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 267
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 267
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 268
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 276
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 277
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 277
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 277
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 277
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 277
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 279
4.7 Referenzliste ... 280
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 286
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 290
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 293
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 294
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 308
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 332

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 20

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse[a] und Zusatznutzen für die Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 22

Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 31

Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Risankizumab 40

Tabelle 4-5: Ermittlung der Schwere der Erkrankung anhand einer Fünf-Punkte-Skala, basierend auf den Symptomen Rötung, Induration, Schuppung 45

Tabelle 4-6: Bestimmung des Gesamtwerts des sPGA anhand der Einzelwerte 45

Tabelle 4-7: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung 59

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 75

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) 77

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation: Medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 80

Tabelle 4-17: Vergleich der Studienpopulation im Teilanwendungsgebiet B mit der Population im deutschen Psoriasis-Register PsoBest (64) 86

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität ... 89

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Mortalität in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) ... 91

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ... 93

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 95

Tabelle 4-26: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 96

Tabelle 4-27: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalyse, LOCF) ... 99

Tabelle 4-28: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalyse, MI) ... 100

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75, PASI 90 und PASI 100 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 102

Tabelle 4-30: Operationalisierung von static Physician's Global Assessment (sPGA) ... 108

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sPGA in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 108

Tabelle 4-32: Ergebnisse für sPGA (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 109

Tabelle 4-33: Ergebnisse für sPGA (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalyse, LOCF) ... 110

Tabelle 4-34: Ergebnisse für sPGA (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalyse, MI) ... 111

Tabelle 4-35: Operationalisierung von PSS (Juckreiz) ... 113

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Juckreiz) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114

Tabelle 4-37: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Juckreiz) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 115

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 116

Tabelle 4-39: Ergebnisse für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 117

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 118

Tabelle 4-41: Operationalisierung von PSS (Schmerz) 121

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Schmerz) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-43: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Schmerz) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 123

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 124

Tabelle 4-45: Ergebnisse für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 125

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 126

Tabelle 4-47: Operationalisierung von PSS (Rötung) 129

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Rötung) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-49: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Rötung) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 131

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 132

Tabelle 4-51: Ergebnisse für PSS (Rötung) von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 133

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 134

Tabelle 4-53: Operationalisierung von PSS (Brennen) 138

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Brennen) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-55: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Brennen) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 140

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 141

Tabelle 4-57: Ergebnisse für PSS (Brennen) von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 142

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 143

Tabelle 4-59: Operationalisierung von NAPSI ... 146

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSI in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 146

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline) ... 147

Tabelle 4-62: Ergebnisse für NAPSI von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline) ... 148

Tabelle 4-63: Operationalisierung von PPASI ... 150

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PPASI in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 150

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline) ... 151

Tabelle 4-66: Ergebnisse für PPASI (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline) ... 152

Tabelle 4-67: Operationalisierung von PSSI ... 154

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSSI in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 154

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline) ... 155

Tabelle 4-70: Ergebnisse für PSSI (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline) ... 156

Tabelle 4-71: Operationalisierung der EQ-5D VAS ... 159

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand mittels des EQ-5D VAS in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 159

Tabelle 4-73: Rücklaufquote für den EQ-5D VAS Fragebogen in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 160

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ-5D VAS) von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 161

Tabelle 4-75: Operationalisierung von DLQI ... 163

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 164

Tabelle 4-77: Rücklaufquote für DLQI Fragebogen in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 165

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 165

Tabelle 4-79: Ergebnisse für DLQI (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 166

Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 168

Tabelle 4-81: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse ... 170

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 172

Tabelle 4-83: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) ... 173

Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) ... 174

Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE sortiert nach Systemorganklassen (SOC) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) ... 177

Tabelle 4-86: Ergebnisse für SUE sortiert nach Systemorganklassen (SOC) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) ... 198

Tabelle 4-87: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, sortiert nach Systemorganklassen (SOC) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) ... 201

Tabelle 4-88: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 206

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 207

Tabelle 4-90: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für PASI (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 207

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PASI (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 209

Tabelle 4-92: Interaktionstest der Subgruppenanalyse der Time-to-Event-Analysen aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 210

Tabelle 4-93: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Juckreiz) aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 211

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 213

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 215

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 216

Tabelle 4-97: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Schmerz) aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2/der einzelnen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 217

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 52 in der RCT UltIMMa-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 219

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 220

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 221

Tabelle 4-101: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Rötung) aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 /der einzelnen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 222

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 223

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Rötung) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 225

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 in UltIMMa-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 226

Tabelle 4-105: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Brennen) aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 227

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 228

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Brennen) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 229

Tabelle 4-108: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt NAPSI aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline) 230

Tabelle 4-109: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline) 232

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für NAPSI von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline) 234

Tabelle 4-111: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PPASI aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline) 235

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PPASI von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline) 236

Tabelle 4-113: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSSI aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2/der einzelnen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline) 237

Tabelle 4-114: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52 aus der RCT UltIMMa-1 und der RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline) 239

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PPSI von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPSI > 0 zu Baseline) 242

Tabelle 4-116: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 243

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 244

Tabelle 4-118: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt DLQI aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 245

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 246

Tabelle 4-120: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) ... 248

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) ... 249

Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 260

Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 260

Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 261

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 261

Tabelle 4-126: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 262

Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 264

Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 264

Tabelle 4-129: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 265

Tabelle 4-130: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 266

Tabelle 4-131: Zusammenfassung der Ergebnisse[a] und Zusatznutzen für die Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ... 269

Tabelle 4-132: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Ustekinumab aus der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ... 276

Tabelle 4-133: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 277

Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UltIMMa-1 ... 308

Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UltIMMa-2 ... 320

Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UltIMMa-1 ... 333

Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UltIMMa-2 ... 348

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67

Abbildung 3: Studiendesign der UltIMMa-1 und UltIMMa-2..... 81

Abbildung 4: Verlaufskurve für PASI 100 (Responder) aus Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab..... 97

Abbildung 5: Verlaufskurve für PASI 90 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab..... 98

Abbildung 6: Verlaufskurve für PASI 75 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab..... 98

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 104

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 104

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 105

Abbildung 10: Forest-Plot für PASI 100 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab..... 106

Abbildung 11: Forest-Plot für PASI 90 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab..... 106

Abbildung 12: Forest-Plot für PASI 75 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab..... 107

Abbildung 13: Forest-Plot für sPGA von 0 oder 1 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab..... 112

Abbildung 14: Verlaufskurve für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 118

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab..... 119

Abbildung 16: Forest-Plot für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab..... 120

Abbildung 17: Verlaufskurve für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 126

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 127

Abbildung 19: Forest-Plot für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 128

Abbildung 20: Verlaufskurve für PSS (Rötung) von 0 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 134

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 aus RCT (UltIMMa-1) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 136

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 aus RCT (UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 136

Abbildung 23: Forest-Plot für PSS (Rötung) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 137

Abbildung 24: Verlaufskurve für PSS (Brennen) von 0 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 143

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 144

Abbildung 26: Forest-Plot für PSS (Brennen) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 145

Abbildung 27: Forest-Plot für NAPSI von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 149

Abbildung 28: Forest-Plot für PPASI von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 153

Abbildung 29: Verlaufskurve für PSSI von 0 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 157

Abbildung 30: Forest-Plot für PSSI von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 158

Abbildung 31: Forest-Plot für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 162

Abbildung 32: Verlaufskurve für DLQI von 0 oder 1 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 167

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 169

Abbildung 34: Forest-Plot für DLQI von 0 oder 1 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 170

Abbildung 35: Forest-Plot für UE aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 203

Abbildung 36: Forest-Plot für SUE aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 203

Abbildung 37: Forest-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab 204

Abbildung 38: Flow-Chart der Studie UltIMMa-1 318

Abbildung 39: Flow-Chart der Studie UltIMMa-1 (Teilpopulation B) 319

Abbildung 40: Flow-Chart der Studie UltIMMa-2 330

Abbildung 41: Flow-Chart der Studie UltIMMa-2 (Teilpopulation B) 331

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CMQ	individuelle MedDRA Abfrage (company MedDRA query)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMC	Data Monitoring Committee
eCRF	electronic Case Report Form
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)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HR	Hazard-Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IGA	Investigator’s Global Assessment

Abkürzung	Bedeutung
IgG1	Immunoglobulin G1
IL	Interleukin
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS MW	Least-Squares-Mittelwert
MACE	Schwere kardiale Komplikationen (Major Adverse Cardiac Events)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Multiple Imputation
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NB-UV-B	Schmalband-Ultraviolett B-Licht (Narrowband Ultraviolet B)
NMSC	Non-melanoma skin cancer
NRI	Non-Responder-Imputation
OLE	Open-label Extension
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Physician’s Global Assessment
PP	Per Protocol
PPASI	Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index
PPD	Purified Protein Derivative
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSS	Psoriasis Symptoms Scale
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht

Abkürzung	Bedeutung
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RCTC	Rheumatology Common Toxicity Criteria
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
RZB	Risankizumab
SAF	Safety Analysis Set
SAP	statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
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
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
UST	Ustekinumab
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 (siehe Modul 4 A).
- **Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben (vorliegendes Modul 4 B).**

Ziel des vorliegenden Moduls 4 B ist die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie unzureichend angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet B).

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: Einschluss- 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 auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben.	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
Vergleichstherapie	Behandlung mit Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab gemäß Fachinformation	E3	andere Therapien	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung und der Information über eine Änderung der ZVT (2, 3)
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 (3)

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 Datenverfügbarkeit 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; 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 wurden zwei direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studien der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung [VerfO] des Gemeinsamen Bundesausschusses [G-BA]) herangezogen [UltIMMa-1 und UltIMMa-2]).

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage. Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wurde 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. Ebenso wurde für die einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene, 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.

Die vom G-BA benannte bewertungsrelevante Teilpopulation B wurde aus der Studienpopulation extrahiert. Für die aus den beiden Studien extrahierte Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Bei den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 waren sowohl die Patienten als auch

die behandelnden Personen jeweils über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Studien wurden im Double-Dummy-Design durchgeführt. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Beide Studien beinhalten einen direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Ustekinumab, basieren auf einem identischen Protokoll (Replikationsstudien) und die relevante Patientenpopulation beider Studien ist ähnlich (4.3.1.2.1), daher wurde eine Meta-Analyse auf patientenindividuellen Daten vorgenommen (Evidenzstufe 1a).

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

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

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**
Mortalität	
Todesfälle	RR: NB (0/190 versus 0/70)[b]
Morbidität	
PASI	
Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 52	RR: 2,80 [1,80; 4,36] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100	HR: 2,37 [1,62; 3,47] < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 52	RR: 1,97 [1,49; 2,60] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90	HR: 2,01 [1,47; 2,76] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75	HR: 1,86 [1,38; 2,50] < 0,001
PSS (Juckreiz)	
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52	RR: 1,85 [1,36; 2,51] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0	HR: 1,52 [1,10; 2,10] 0,011
PSS (Schmerz)	
Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 52	RR: 1,49 [1,20; 1,86] < 0,001

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**
PSS (Rötung)	
Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 52	RR: 1,85 [1,37; 2,52] < 0,001
PSS (Brennen)	
Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) zu Woche 52	RR: 1,34 [1,11[c]; 1,63] 0,002
PSSI	
Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) zu Woche 52	RR: 1,48 [1,17; 1,88] 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
DLQI	
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52	RR: 1,47 [1,16; 1,86] 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1	HR: 1,62 [1,16; 2,25] 0,006
Unerwünschte Ereignisse	
UE	RR: 0,88 [0,76; 1,02] 0,091
SUE	RR: 0,85 [0,34; 2,14] 0,738
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 0,18 [0,02; 1,95] 0,159
UE von speziellem Interesse	
kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)	RR: 3,35 [0,18; 61,35] 0,416
schwerwiegende Infektionen, Tuberkulose, fungale und opportunistische Infektionen (inklusive Herpes Zoster)	RR: 0,85 [0,23; 3,20] 0,813
Überempfindlichkeitsreaktionen	RR: 1,19 [0,40; 3,51] 0,759
hepatische Ereignisse	RR: 1,25 [0,27; 5,83] 0,777

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**
Malignome	RR: 1,86 [0,09; 38,24] 0,688

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 abgleitet wird, dargestellt.
b: Patienten mit Ereignis n/N im Risankizumab-Arm vs. Ustekinumab-Arm
c: 1,113 bei Rundung auf drei Kommastellen

DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard-Ratio: KI: Konfidenzintervall; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

Es traten in der relevanten Teilpopulation in Teilanwendungsgebiet B weder in der Studie UltIMMa-1 noch in der Studie UltIMMa-2 Todesfälle auf. In der gesamten Studienpopulation traten in der Studie UltIMMa-2 zwei Todesfälle auf, welche beide vom Prüfarzt als unabhängig von der Studienmedikation bewertet wurden (no reasonable possibility of being related to study drug) (siehe Details in Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Risankizumab war Ustekinumab hinsichtlich des PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) überlegen. Der Anteil der Patienten, die einen PASI 100 zu Woche 52 aufwiesen, war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm (63,2 % versus 22,9 %). Die Patienten im Risankizumab-Arm erreichten den PASI 100 zudem signifikant schneller als die Patienten im Ustekinumab-Arm (mediane Zeit bis zum Erreichen 3,88 Monate versus NB[1]).

Auch der PASI 90 wurde zu Woche 52 im Risankizumab-Arm im Vergleich zum Ustekinumab-Arm statistisch signifikant häufiger (84,2 % versus 42,9 %) und zudem auch statistisch signifikant schneller (2,73 Monate versus 3,58 Monate) erreicht.

Die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75 war bei einer Behandlung mit Risankizumab statistisch signifikant kürzer als bei einer Behandlung mit Ustekinumab (1,87 Monate versus 2,23 Monate).

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

Das häufigere und schnellere Erreichen des PASI 100, PASI 90 sowie das schnellere Erreichen des PASI 75 durch Risankizumab gegenüber Ustekinumab begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen, da diese Ergebnisse eine bedeutsame und deutliche sowie schnellere Verbesserung des Hautbildes widerspiegeln. Da eine Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt, ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

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

Psoriasis Symptoms Scale (PSS) (Juckreiz)

Bezüglich des Juckreizes war der Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (71,6 % versus 38,6 %). Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 im Risankizumab-Arm statistisch signifikant kürzer als im Ustekinumab-Arm (3,71 Monate versus 5,08 Monate).

Das Symptom Juckreiz wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Ustekinumab deutlich und schneller verringert. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor. Da eine Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt, ist die Aussagesicherheit als Beleg einzustufen.

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

PSS (Schmerz)

Der Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0), war im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (82,6 % versus 54,3 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Die moderate Verringerung des Symptoms Schmerz, die durch Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab erreicht wird, begründet einen geringen Zusatznutzen. Da die Ergebnisse auf einer Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit beruhen, ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

Für den Endpunkt PSS (Schmerz) liegt ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor.

PSS (Rötung)

Der Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (71,6 % versus 38,6 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Aufgrund der deutlichen Verringerung des Symptoms Rötung, die durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Ustekinumab erreicht wird, liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab vor. Da eine Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt, ist die Aussagesicherheit als Beleg einzustufen.

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

PSS (Brennen)

Der Anteil der Patienten ohne Brennen zu Woche 52 (PSS Brennen von 0) war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm (85,3 % versus 62,9 %).

Durch Risankizumab wird das Symptom Brennen im Vergleich zu Ustekinumab moderat verringert. Es liegt daher ein geringer Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor. Da die Ergebnisse auf einer Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit beruhen, ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

Für den Endpunkt PSS (Brennen) liegt ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor.

Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)

Im Risankizumab-Arm waren zu Woche 52 mehr Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) als im Ustekinumab-Arm (83,6 % versus 56,1 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Durch Risankizumab sind im Vergleich zu Ustekinumab mehr Patienten ohne Kopfhautpsoriasis. Insgesamt ist hinsichtlich der Kopfhautpsoriasis eine moderate Verringerung festzuhalten, welche einen geringen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab begründet. Da die Ergebnisse auf einer Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit beruhen, ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

Für den Endpunkt PSSI liegt ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Bei Behandlung mit Risankizumab erreichten mehr Patienten einen DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 als bei Behandlung mit Ustekinumab (75,8 % versus 51,4 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Die Patienten im Risankizumab-Arm erreichten den DLQI von 0 oder 1 zudem statistisch signifikant schneller als die Patienten im Ustekinumab-Arm (2,79 Monate versus 3,65 Monate).

Für Risankizumab liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab im Sinne einer bedeutsamen und deutlichen sowie schnelleren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Da eine Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt, ist die Aussagesicherheit als Beleg einzustufen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt DLQI ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

UE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (70,5 % versus 80,0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Bezüglich der UE lässt sich daher kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab ableiten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (7,4 % versus 8,6 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

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

UE, die zum Therapieabbruch führten

Der Anteil der Patienten, die aufgrund von einem UE die Therapie abgebrochen haben, war im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (0,5 % versus 2,9 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Bezüglich UE, die zum Therapieabbruch führten, lässt sich daher kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab ableiten.

UE von speziellem Interesse

Für keines der betrachteten UE von speziellem Interesse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Subgruppenanalysen

Mögliche Effektmodifikationen durch demografische und krankheitsspezifische Charakteristika sowie durch die Vortherapie der Patienten können ausgeschlossen werden, da nur 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.

Zusammenfassung

Insgesamt zeigt Risankizumab verglichen mit Ustekinumab eine Überlegenheit bezüglich einer deutlichen Verbesserung des Hautbildes, einer deutlichen Verringerung von krankheitsspezifischen Symptomen, einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ein mit Ustekinumab vergleichbares Sicherheitsprofil.

In der Gesamtschau ergeben sich für Risankizumab konsistent gute Ergebnisse mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in vielen Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der Meta-Analyse von zwei Studien. Daher kann insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab 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 (siehe Modul 4 A).

- **Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben (vorliegendes 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 B ist die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit

mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet B).

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 und im Rahmen einer Information über die Änderung der ZVT am 12.09.2018 durch den G-BA wie folgt festgelegt (2, 3):

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

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

Im vorliegenden Modul 4 B erbringt AbbVie den Nachweis des Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapieunzureichend angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet B) gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT **Ustekinumab**.

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.

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt mit der ZVT vergleichenden RCT durchgeführt. Da zwei direkt vergleichende RCT identifiziert wurden (Abschnitt 4.3.1.1.4), wurden keine Suchen für indirekte Vergleiche oder weitere Untersuchungen durchgeführt. Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Einschluss- 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 auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben.	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 Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab gemäß Fachinformation	E3	andere Therapien	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung und der Information über eine Änderung der ZVT (2, 3)
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 (3)
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 Datenverfügbarkeit 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; 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 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die 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 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (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 4.2.3.3 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 Verzerrungspotenzials erfolgt gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung.

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

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

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

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

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

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene, wird zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft, wobei ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene grundsätzlich für alle Endpunkte der betreffenden Studie ebenfalls zu einer Einstufung des Verzerrungspotenzials auf

Endpunktebene als „hoch“ führt. Einzelne Abweichungen von diesem Vorgehen werden entsprechend begründet.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtet sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 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 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

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

- Alter (Mittelwert mit Standardabweichung; < 40 Jahre, ≥ 40 - < 65 Jahren, ≥ 65 Jahre)
- 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)
- Geografische Region (USA, Asien, andere)
- 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) (moderat: 3, schwer: 4)

- Baseline-Body Surface Area (BSA) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Baseline-DLQI (Mittelwert mit Standardabweichung; > 10, ≤ 10)
- bekannte Psoriasis-Arthritis (ja [diagnostiziert oder im Verdacht], nein)
- Nagelpsoriasis zu Baseline (ja, nein)
- palmoplantare Psoriasis zu Baseline (ja, nein)
- Kopfhautpsoriasis zu Baseline (ja, nein)
- Vorbehandlung mit
  - topischer Therapie (ja, nein)
  - Phototherapie/Photochemotherapie (ja, nein)
  - nicht-biologischer systemischer Therapie (ja, nein)
  - Biologikatherapie (ja, nein)
  - Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonist (ja, nein)
- therapienaiv
  - systemtherapienaiv (ja, nein)
  - zu allen Therapien (außer topischen Therapien) (ja, nein)
- Anzahl bisherige Plaque-Psoriasis-Therapien (1, 2, ≥ 3)

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden 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

Nutzendimension Endpunkt	**Patientenrelevante Endpunkte: Operationalisierung**
Morbidität	
PASI	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 52 • Anteil der Patienten mit PASI 75, PASI 90 und PASI 100 • Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75, PASI 90 und PASI 100
sPGA	• Anteil Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 in Woche 52
PSS (Juckreiz)	• Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52 • Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) in Woche 52 • Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0
PSS (Schmerz)	• Mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 52 • Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) in Woche 52 • Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0
PSS (Rötung)	• Mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 52 • Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) in Woche 52 • Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0
PSS (Brennen)	• Mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 52 • Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) in Woche 52 • Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0
NAPSI	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 52 • Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) in Woche 52 Jeweils anhand Patienten mit einem NAPSI größer 0 zu Studienbeginn
PPASI	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 52 • Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0) in Woche 52 Jeweils anhand Patienten mit einem PPASI größer 0 zu Studienbeginn
PSSI	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 52 • Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) in Woche 52 Jeweils anhand Patienten mit einem PSSI größer 0 zu Studienbeginn
Gesundheits-zustand mittels EQ-5D VAS	• Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 52

Lebensqualität	• Krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels DLQI
	  ○ Mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 52
	  ○ Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 in Woche 52
	  ○ Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1

Nutzendimension Endpunkt	Patientenrelevante Endpunkte: Operationalisierung
Verträglichkeit	• Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE • Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von speziellem Interesse: 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] Zusätzlich werden UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA [Version 20.0]) 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, Koronaren Revaskularisierung, Andere zusätzliche Ereignisse: Thromboembolische Ereignisse, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Hypertensive Krise 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: (PTs 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)) Bösartige Tumore mit Ausnahme von NMSC: PT aus der Suche mit dem Begriff „Bösartige Tumore“ ohne NMSC CMQ: individuelle MedDRA-Abfrage; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions-Fragebogens; MACE: Major Adverse Cardiac Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NMSC: Non-melanoma skin cancer; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; PT: Preferred Term; SMQ: standardisierte MedDRA Abfrage, SOC: Systemorganklasse; sPGA: Static Physician’s Global Assessment; 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 unerwünschten Ereignissen (UE) aufgetreten sind.

Morbidität

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.

Im vorliegenden Dossier werden die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52, der Anteil der Patienten mit einer PASI-Reduktion in Woche 52 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 (3).

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 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.

static Physician's Global Assessment (sPGA)

Beim sPGA handelt es sich um eine standardisierte globale Einschätzung des Arztes zur Schwere der Erkrankung zu einem gegebenen Zeitpunkt, ohne Vergleich mit der Schwere zu einem anderen Zeitpunkt (6, 19, 20).

Operationalisierung

Um die Schwere der Erkrankung zu ermitteln, schätzt der Arzt die Symptome Rötung, Induration und Schuppung zunächst getrennt voneinander auf einer Fünf-Punkte-Skala von 0 - 4 basierend auf den folgenden Beobachtungen ein:

Tabelle 4-5: Ermittlung der Schwere der Erkrankung anhand einer Fünf-Punkte-Skala, basierend auf den Symptomen Rötung, Induration, Schuppung

Einzelwert	Rötung	Induration/Dicke	Schuppung
0	normal (postinflammatorische Hyper-/Hypopigmentierung kann vorhanden sein)	keine	keine Schuppung
1	schwache, diffus rosafarbene oder leicht rote Färbung	gerade noch feststellbar (mögliche schwache Erhebung über der normalen Haut)	minimale teilweise Schuppung (trockene Oberfläche mit leichter Abschuppung)
2	mild (leichte rote Färbung)	milde Verdickung (geringe, aber deutliche Erhebung, Ränder sind unscharf oder schräg)	vorrangig feine Schuppung (feine Schuppen, die teilweise oder größtenteils die Läsionen bedecken)
3	deutliche rote Färbung (mattes bis helles Rot)	klar erkennbare bis moderate Verdickung (markante deutliche Erhebung mit rauen oder schrägen Rändern)	moderate Schuppung (gröbere Schuppen, die größtenteils oder ganz die Läsionen bedecken)
4	hellrote bis dunkelrote Färbung der Läsionen	starke Verdickung mit harten Rändern (markante Erhebung typischerweise mit harten oder scharfen Rändern)	schwere/grobe Schuppung, die beinahe ganz oder komplett die Läsionen bedecken (grobe, nicht-festsitzende Schuppen überwiegen)

Anhand der so ermittelten Einzelwerte wird folgendermaßen ein Gesamtwert bestimmt:

Tabelle 4-6: Bestimmung des Gesamtwerts des sPGA anhand der Einzelwerte

Gesamtwert	Berechnung aus Einzelwerten	Bedeutung
0	0 in allen Einzelscores	klar
1	Mittelwert > 0; < 1,5	fast klar
2	Mittelwert ≥ 1,5; < 2,5	mild
3	Mittelwert ≥ 2,5; < 3,5	moderat
4	Mittelwert ≥ 3,5	schwer

Der Gesamtwert kann Werte von 0 - 4 annehmen. Dabei steht 0 für ein klares Hautbild und 4 für eine schwere Psoriasis (21).

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 (klar) oder 1 (fast klar) in Woche 52 dargestellt, da ein sPGA von 0 oder 1 in Woche 16 einer der beiden koprimären Endpunkte der beiden Studien war. Der sPGA wird jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Patientenrelevanz

Der sPGA ist leicht anzuwenden und gut verständlich (22). Eine Verbesserung des sPGA kann vom Patienten als Minderung der Krankheitsschwere direkt wahrgenommen werden. Somit handelt es sich beim sPGA um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Validität

In klinischen Studien wird der sPGA häufig erhoben (6). Langley et al. haben 2013 anhand von zwei Phase-II-Studien die fünfstufige Form der Investigator's Global Assessment (IGA)/Physician's Global Assessment (PGA) entwickelt und deren Validität untersucht (21). Der Vergleich mit den Ergebnissen aus einer sechsstufigen IGA/PGA-Skala führt zu dem Schluss, dass es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung der Krankheitsschwere handelt, das eine klinisch relevante Verbesserung durch eine Psoriasis-Therapie erfasst. Eine Studie von Simpson et al. konnte 2015 die Validität des sPGA (in diesem Fall als sechsstufige Skala) durch den Zusammenhang mit der durch den DLQI erhobenen dermatologischen Lebensqualität zeigen (16).

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 52, der Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 für die einzelnen Symptome (keine Symptome mehr vorhanden) in Woche 52 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 (23). 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 (24).

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 (25).

In den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurde der NAPSI für die Fingernägel erhoben. In den Analysen für die vorliegende Nutzenbewertung sind alle Patienten berücksichtigt, die zu Beginn der Studien eine Nagelpsoriasis hatten (NAPSI > 0). Diese Vorgehensweise wurde in den Studienberichten dargestellt und bereits in anderen Verfahren vom G-BA anerkannt (8, 26, 27). Dargestellt werden die mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52 sowie der Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) in Woche 52.

Patientenrelevanz

Psoriatische Veränderungen an den Nägeln treten bei etwa 40 % der Patienten mit Psoriasis in Deutschland auf (28). 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 (29). Etwa die Hälfte aller Patienten mit Nagelpsoriasis leiden unter Schmerzen und berichten von Einschränkungen in alltäglichen Aktivitäten, Haushalt und/oder Beruf (30). Zudem ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels DLQI) von Patienten mit Nagelpsoriasis gegenüber Patienten ohne Befall der Nägel deutlich eingeschränkt (28). 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 (31).

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 (32). 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 (25). 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). Diese Vorgehensweise wurde in den Studienberichten dargestellt (26, 27). Dargestellt werden die mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 52 sowie der Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0) in Woche 52.

Patientenrelevanz

Bei 20 - 30 % der Psoriasis-Patienten treten Hautveränderungen an den Handtellern und Fußsohlen auf (33, 34). Diese gelten als schwer therapierbar (35). 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 (36). 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 (37). Die palmoplantare Psoriasis wirkt sich außerdem negativ auf die Lebensqualität aus (38). Die Lokalisation an Handflächen und Fußsohlen kann laut europäischem Konsensus eine Einstufung einer milden Erkrankung in den höheren Schweregrad begründen (31).

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 Studien eine Kopfhautpsoriasis hatten (PSSI > 0). Diese Vorgehensweise wurde in den Studienberichten dargestellt (8, 26, 27). Präsentiert werden die mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52 sowie der Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) in Woche 52.

Patientenrelevanz

Insgesamt ist bei 50 - 80 % der Patienten mit Psoriasis auch die Kopfhaut betroffen (39). 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 (37). Patienten, bei denen die Psoriasis an gut sichtbaren Stellen wie der Kopfhaut auftritt, empfinden diese als besonders belastend (40). 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 (31).

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 des PASI. Dieser ist in der Indikation Psoriasis ausführlich validiert worden (18).

Gesundheitszustand

EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

Die EQ-5D VAS ist Teil des etablierten, generischen Selbsterhebungsinstruments EQ-5D, das von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickelt wurde (41).

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 52 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, 42).

Validität

Der EQ-5D wurde in 6 Ländern und verschiedenen Patientenpopulationen, einschließlich 8 Patientengruppen mit chronischen Erkrankungen, validiert (43).

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 10 Fragen, die sich auf die folgenden 6 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 (44). 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 52, der Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 in Woche 52 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 (45). 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 (44). Seine Verlässlichkeit und Validität in der Indikation Psoriasis ist in der Literatur ausführlich belegt (14, 44, 46, 47).

Verträglichkeit

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

Unerwünschte Ereignisse

Die unerwünschten Ereignisse ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen und Verträglichkeit einer Psoriasis-Behandlung und wurden standardmäßig und gemäß „Good Clinical Practice“ (GCP) in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 erhoben.

Operationalisierung

Die Erhebung der UE wurde ab Studienbeginn und bis 105 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studientherapie 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 Preferred Terms (PT) oder Systemorganklassen (system organ class; SOC) die mit Aussnahme des UE vom speziellem Interesse kardiovaskuläre Ereignisse durch standardisierte MedDRA-Abfrage (standardised MedDRA query, SMQ) oder individuelle MedDRA-Abfrage (company MedDRA query, CMQ) operationalisiert wurden.

Zusätzlich werden noch die UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA) 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 der Stratifizierungsfaktoren Gewicht (≤ 100 kg; > 100 kg) und TNF-Antagonist-Vorbehandlung (0; ≥ 1) 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 den Stratifizierungsvariablen als Kovariablen berechnet. Bei Endpunkten, bei denen keine Responder-Analyse 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) (Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsvariablen als Kovariablen) und anhand des stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt, um die Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis zwischen den Behandlungsgruppen vergleichen zu können. 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 (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. Im Rahmen dieser Analyse werden

zusätzlich das OR, das RR und die RD mit 95 %-KI sowie den p-Werten dargestellt. Bei der Darstellung der einzelnen PT und SOC werden die absoluten Zahlen und prozentualen Anteile dargestellt und anhand des exakten Tests von Fisher auf mögliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen untersucht. Dabei werden ausschließlich die p-Werte ≤ 0,10 präsentiert.

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[5] 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[6] 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[7] 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

[5] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[6] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[7] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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.

Im Folgenden werden die Kriterien Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Endpunkte hinsichtlich der klinischen Homogenität geprüft:

Bevor eine Meta-Analyse durchgeführt wird, muss zunächst entschieden werden, ob die Zusammenfassung der betrachteten Studien sinnvoll ist, da die Studien bezüglich der Fragestellung vergleichbar sein müssen. Auch sollten die Studien bezüglich der Studiendesigns, Patientenpopulation, Intervention und der zu kombinierenden Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen sein.

Die zugrundeliegenden zulassungsrelevanten Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sind Replikationsstudien und basieren auf identischen Studienprotokollen, haben gleiche **Ein- und Ausschlusskriterien** und eine gleiche Operationalisierung der **Endpunkte**. Hinsichtlich der **Fragestellung** und **Intervention** sind die Studien ebenso identisch, da beide Studien die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab (150 mg) im Vergleich zu Placebo oder Ustekinumab (45 bzw. 90 mg bezogen auf das Patientengewicht) untersuchten. Bezüglich der Patientenpopulation schlossen beide Studien erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ein, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie geeignet waren. Aufgrund der Einschlusskriterien in den Studien (siehe Abschnitt 4.2.1) wurde im Rahmen des vorliegenden Dossiers in beiden Studien eine entsprechende Teilpopulation der Studienpopulation gebildet (Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben). Somit ist davon auszugehen, dass beide Studien auch hinsichtlich der **Patientenpopulation** homogen sind. Um dies zu untersuchen, werden für die oben beschriebene Subpopulation sowohl die demografischen als auch die krankheitsspezifischen Charakteristika sowie die Vorbehandlungen, die zu Studienbeginn erhoben wurden, dargestellt und es wird auf Unterschiede zwischen den beiden Studien in den einzelnen Merkmalen eingegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Methodik der Meta-Analysen

Für das vorliegende Dossier werden die Daten der beiden Studien kombiniert analysiert. Hierfür wird eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten wie im Methodenpapier 5.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschrieben (49) verwendet, d. h. die Daten werden auf Patientenebene im Rahmen eines statistischen Modells mit festen oder zufälligen Effekten analysiert, in das die Studie als Effekt und nicht als Beobachtungseinheit eingeht.

Da die relevanten Studien identische Protokolle hatten, sind, aus klinischer und methodischer Sicht, systematische Unterschiede in den Patientencharakteristika, Interventionen oder Endpunkten zwischen den Studien als mögliche Ursachen für Heterogenität auszuschließen.

Um die Heterogenität zwischen den Studien dennoch beurteilen zu können, wird das Ergebnis des Interaktionstests berichtet. Dabei wird in die entsprechenden Modelle der Interaktionsterm Behandlung*Studie eingefügt und der p-Wert dieser Interaktion berichtet.

Im Folgenden werden Individuelle Patientendaten (IPD)-Meta-Analysen mit festen Effekten verwendet, da sowohl von einer homogenen Studienlage ausgegangen werden kann, als auch die Anwendung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten im Fall sehr weniger Studien (weniger als fünf) an ihre Grenzen stößt und die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist (49).

Für stetige Variablen werden ANCOVA verwendet. Die ANCOVA schließt Behandlung, Studie und gemäß den Studien-SAP den Ausgangswert der stetigen Variablen sowie die Stratifizierungsvariablen ins Modell ein. Bei Time-to-Event-Analysen werden Behandlung, Studie und die Stratifizierungsvariablen in das Cox-Proportional-Hazard-Modell aufgenommen. Der Behandlungsunterschied wird mittels stratifizierten Log-Rank-Tests untersucht. Für dichotome Variablen (Responderanalysen) werden generalisierte lineare Modelle mit Behandlung, Studie und den Stratifizierungsvariablen als Kovariablen verwendet. Die Analyse der UE wird ausschließlich stratifiziert nach Studie mit dem generalisierten linearen Modell durchgeführt.

Die Analyse aller Endpunkte wird für die Einzelstudien und im Rahmen der beschriebenen Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten berichtet. Bei einer signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) werden nur Einzelergebnisse der Studien ohne die gepoolten Analysen interpretiert. Falls der p-Wert des Interaktionstestes $\geq 0,05$ ist, werden die Ergebnisse der Modelle ohne den Interaktionsterm präsentiert.

Von der Cochrane Collaboration werden IPD-Meta-Analysen als Goldstandard für die Zusammenfassung klinischer Daten angesehen (50). Auch das IQWiG gibt an, dass Meta-Analysen, die auf Basis der IPD der relevanten Studien durchgeführt werden, eine höhere Aussagekraft haben (49). Anders als in der Meta-Analyse mit aggregierten Daten, werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse üblicherweise nicht in Form von Forest-Plots dargestellt. Auch die zusätzliche Bestimmung von weiteren, in der klassischen Meta-Analyse üblichen Heterogenitätsmaßen (z. B. I^2, Cochran's Q) wird in der IPD-Meta-Analyse nicht als sinnvoll erachtet. Um aber die Ergebnisse zu visualisieren, werden für die einzelnen Endpunkte die Effektschätzer und die dazugehörigen Konfidenzintervalle in Form von Forest-Plots dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden folgende Sensitivitätsanalysen zu den Responderanalysen des PASI und des sPGA durchgeführt: Fehlende Werte werden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse nach dem LOCF-Prinzip, sowie nach dem Multiple Imputation (MI)-Prinzip ersetzt. Die Details für die MI wurden im SAP präspezifiziert (für Details siehe Quelle (51) und (52))

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 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 < 0,05 aufzeigt (49).

Die Interaktionen werden basierend auf den individuellen Patientendaten der Meta-Analyse beider Studien durch den Einschluss des Faktors Subgruppe und des entsprechenden Interaktionsterms (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) als Faktor in das entsprechende statistische Modell (beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2) untersucht. Zusätzlich wird für die Meta-Analyse stets der Faktor Studie mit ins Modell aufgenommen, die präspezifizierten Stratifizierungsvariablen werden weggelassen, werden aber im Rahmen der Subgruppenanalysen ebenfalls betrachtet. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft.

Falls bei Endpunkten eine Heterogenität zwischen den Studien (p-Wert des Interaktionstests Studie*Treatment < 0,05) aufgetreten ist, werden die Subgruppenanalysen nicht anhand der Meta-Analyse präsentiert, sondern es werden die Subgruppenergebnisse der einzelnen Studien betrachtet.

Es werden gemäß Vorgabe im IQWiG-Methodenpapier nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen der p-Wert des Interaktionstests (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) < 0,05 ist (49).

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).

Die in Tabelle 4-7 dargestellten Subgruppenmerkmale werden für die Subgruppenanalysen herangezogen, diese waren in den Studienprotokollen und SAP präspezifiziert. Die Wahl der Trennpunkte basiert dabei ebenfalls auf der Präspezifizierung.

Auf die vom G-BA geforderten Analysen von Zentrumseffekten wurde aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in den vorliegenden Studien

verzichtet. Auch auf die Darstellung der geforderten Analysen von Ländereffekten wurde aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Ländern verzichtet. Stattdessen wird die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Region präsentiert, um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren.

Tabelle 4-7: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung

Merkmal	**Darstellung**	**Präspezifizierte Subgruppe**	**Subgruppen-Kategorien**
Alter zu Studienbeginn	kategorial	ja	• < 40 Jahre • ≥ 40 - <65 Jahre • ≥ 65 Jahre
Geschlecht	dichotom	ja	• weiblich • männlich
Gewicht	dichotom	ja, Stratifizierungsvariable	• ≤ 100 kg • > 100 kg
BMI	kategorial	ja	• < 25 kg/m² • ≥ 25 - < 30 kg/m² • ≥ 30 kg/m²
Ethnie	kategorial	ja	• weiß • nicht weiß
Region	kategorial	ja[1]	• USA • Asien • andere
Raucherstatus	kategorial	ja	• Raucher • Ex-Raucher oder Nichtraucher
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	dichotom	ja[2]	• < Median • ≥ Median
Baseline-sPGA	dichotom	ja	• 3 • 4
Bekannte PsA	kategorial	ja	• ja • nein
Vorbehandlung[3] mit - Phototherapie/ Photochemotherapie - systemischer Therapie - nicht-biologischer systemischer Therapie - Biologikatherapie - TNF-Antagonist	dichotom	ja	jeweils • ja • nein

1: UltIMMa-1: USA vs. Asien vs. andere; UltIMMa-2: USA vs. Andere
2: Der Median aller Patienten (der relevanten Teilpopulation B) aus beiden Studien wird herangezogen.
3: Die präspezifizierte Subgruppe „Therapienaiv“ wird nicht berichtet, da die Subgruppe der therapienaiven Patienten sehr klein ist (UltIMMa -1 und UltIMMa-2 gesamt: 15 Patienten [siehe auch Tabelle 4-16]), die präspezifizierte Subgruppe „Biologika (keine TNF-Antagonisten)“ wird nicht berichtet, da sie durch die Subgruppe „Biologikatherapie“ bereits abgedeckt ist.

BMI: Body Mass Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; sPGA: static Physician’s Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor

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[8]. 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“[9], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[10] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[11], 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[12].

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[13].

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.*

---

[8] *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.*
[9] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[10] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[11] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[12] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[13] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *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.*

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: 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 4-8 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 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: 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 B)
M16-004 (1311.38, NCT03000075)	Placebo als Vergleichstherapie (keine ZVT im Teilanwendungsgebiet B)
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 B)
M16-177 (NCT03219437)	Methotrexat als Vergleichstherapie (keine ZVT im Teilanwendungsgebiet B)
M16-178 (NCT03255382)	Patientenpopulation nicht für Teilanwendungsgebiet B geeignet, sondern für Teilanwendungsgebiet A (naiv gegenüber systemischer Therapie, siehe Modul 4 A); Fumarsäureester als Vergleichstherapie (keine ZVT im Teilanwendungsgebiet B)
M16-766 (NCT03478787)	Secukinumab als Vergleichstherapie; der Zusatznutzen im Teilanwendungsgebiet B wird gegenüber der ZVT Ustekinumab erbracht; noch keine Ergebnisse verfügbar
1311.1, NCT01577550	Placebo als Vergleichstherapie (keine ZVT im Teilanwendungsgebiet B)
1311.2, NCT02054481	Dosierung von Risankizumab entspricht nicht der Fachinformation
M17-382	Placebo als Vergleichstherapie (keine ZVT im Teilanwendungsgebiet B)

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.

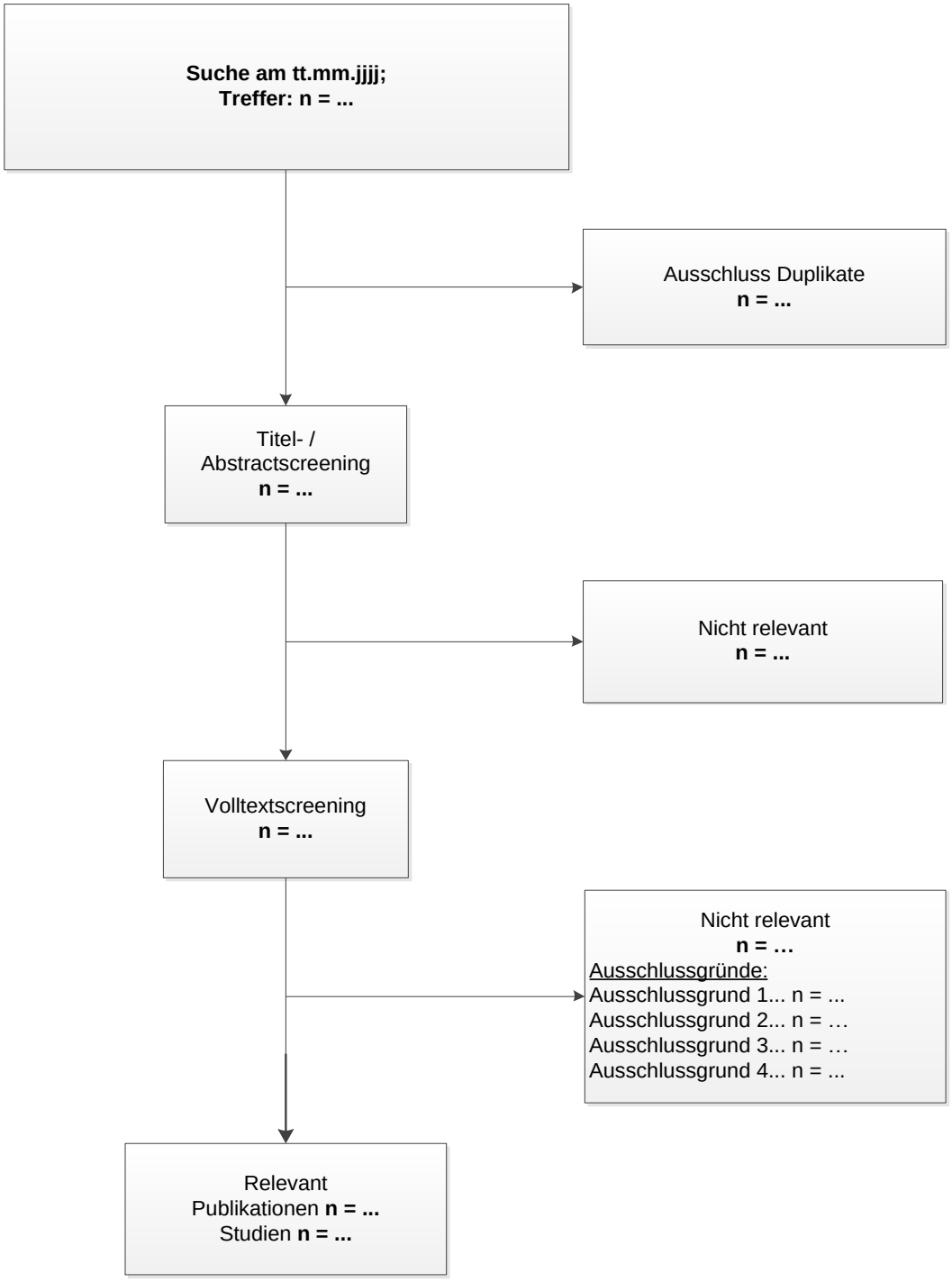


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

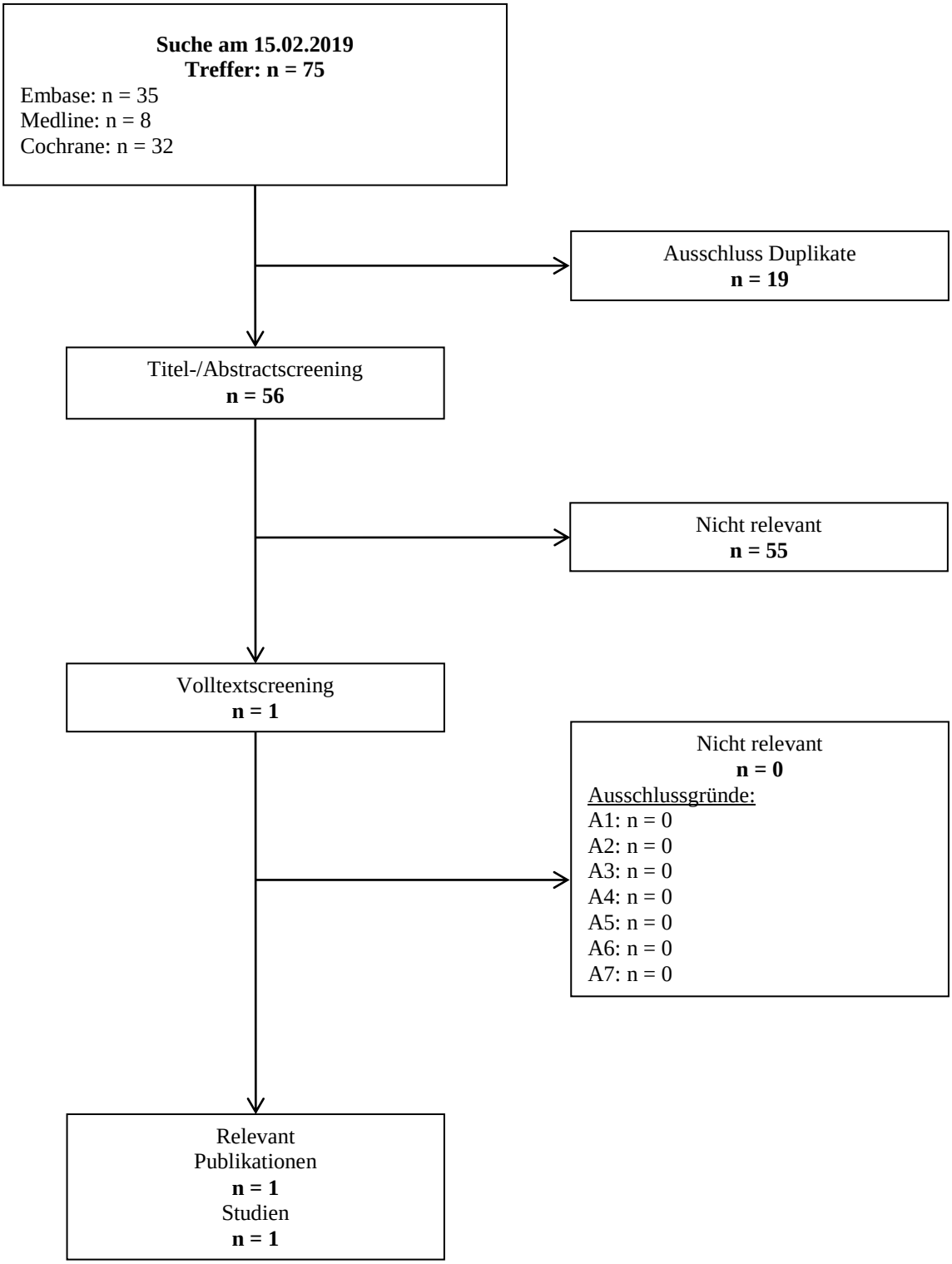


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 55 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für 1 Publikation war eine Sichtung des Volltextes notwendig.

Es handelte sich dabei um eine Publikation zu zwei RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (53).

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 4-8) 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 4-10: 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)**
UltIMMa-1/ M16-008 (1311.1, NCT02684370)	ClinicalTrials.gov (NCT02684370, (54)) EU-CTR (2014-005117-23, (55)) ICTRP (EUCTR2014-005117-23-DE, (56)) PharmNetBund (2014-005117-23 (57))	ja	ja (53)	abgeschlossen
UltIMMa-2/ M15-995 (1311.28, NCT02684357)	ClinicalTrials.gov (NCT02684357, (58)) EU-CTR (2015-003622-13), (59)) ICTRP (EUCTR2015-003622-13-BE, (60); NCT02684357 (61)) PharmNetBund (2015-003622-13 (62))	ja	ja (53)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

Die Studienregistersuche ergab zwei Treffer mit relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlauben: die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 15.02.2019.

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 4-11: 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])**
placebokontrolliert und aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
UltIMMa-1/ M16-008 (1311.1, NCT02684370)	ja	ja	nein	ja (26)	ja (54-57)	ja (53)
UltIMMa-2/ M15-995 (1311.28, NCT02684357)	ja	ja	nein	ja (27)	ja (58-62)	ja (53)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle (n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.

Der Studienpool enthält zwei relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2. Beide Studien erlauben einen direkten Vergleich mit der ZVT.

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 4-12: 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**
UltIMMa-1	randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo- und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie sowie für eine Therapie mit Ustekinumab (entsprechend der lokalen Fachinformation) geeignet sind	Risankizumab 150 mg (n = 304) Ustekinumab 45/90 mg (n = 100) Placebo[a] (n = 102), Woche 16 Umstellung von Placebo auf Risankizumab (n = 97) Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation[b]: Risankizumab 150 mg (n = 100) Ustekinumab 45/90 mg (n = 34)	Behandlung: 40 Wochen Studiendauer: 52 Wochen Nach Beendigung der Studie wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben in eine offene Weiterführungsstudie (OLE) zu wechseln. Patienten, die nicht daran teilnahmen, hatten in Woche 56 die letzte Follow-up-Visite. Patienten, die in die OLE wechselten, hatten zu Woche 52 die letzte Follow-up-Visite.	International (Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Japan, Korea, Tschechische Republik, USA) 02/2016 – 09/2017	<u>Primäre Endpunkte:</u> PASI 90 zu Woche 16 sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> weitere Endpunkte zum PASI Weitere Endpunkte zum sPGA Endpunkte zur PSS Endpunkte zur Nagelpsoriasis (NAPSI) Endpunkte zur palmoplantaren Psoriasis (PPASI) Endpunkte zur Kopfhautpsoriasis (PSSI) Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI)

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**
						Unerwünschte Ereignisse
UltIMMa-2	randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo- und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie	erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie sowie für eine Therapie mit Ustekinumab (entsprechend der lokalen Fachinformation) geeignet sind	Risankizumab 150 mg (n = 294) Ustekinumab 45/90mg (n = 99) Placebo[a] (n = 98), Woche 16 Umstellung von Placebo auf Risankizumab (n = 94) Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation[b]: Risankizumab 150 mg (n = 90) Ustekinumab 45/90 mg (n = 36)	Behandlung: 40 Wochen Studiendauer: 52 Wochen Nach Beendigung der Studie wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben in eine offene Weiterführungsstudie (OLE) zu wechseln. Patienten, die nicht daran teilnahmen, hatten in Woche 56 die letzte Follow-up-Visite. Patienten, die in die OLE wechselten, hatten zu Woche 52 die letzte Follow-up-Visite.	International (Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Mexiko, Polen, Portugal, Spanien, USA) 03/2016 – 09/2017	<u>Primäre Endpunkte:</u> PASI 90 zu Woche 16 sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> weitere Endpunkte zum PASI weitere Endpunkte zum sPGA Endpunkte zur PSS Endpunkte zur Nagelpsoriasis (NAPSI) Endpunkte zur palmoplantaren Psoriasis (PPASI) Endpunkte zur Kopfhautpsoriasis (PSSI) Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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**
						(DLQI) Unerwünschte Ereignisse

a: Dieser Arm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Weiteren nicht mehr betrachtet
b: Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation inkludiert nur die Patienten, die dem vom G-BA vorgegebenen Teilanwendungsgebiet B entsprechen (siehe Erläuterungen in diesem Abschnitt)

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D-5L VAS: EuroQoL 5 Dimensions 5 Level Visual Analog Scale; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; OLE: Open-label Extension; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; sPGA: static Physician's Global Assessment

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Risankizumab 150 mg	Ustekinumab 45/90 mg
UltIMMa-1	Woche 0 und Woche 4: Subkutane Injektion von 150 mg Risankizumab Nach Woche 4: Subkutane Injektion von 150 mg Risankizumab alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40)	Woche 0 und Woche 4: Subkutane Injektion von 45 mg (für Patienten ≤ 100 kg) bzw. 90 mg (für Patienten > 100 kg) Ustekinumab Nach Woche 4: Subkutane Injektion von 45 mg (für Patienten ≤ 100 kg) bzw. 90 mg (für Patienten > 100 kg) Ustekinumab alle 12 Wochen
UltIMMa-2	Woche 0 und Woche 4: Subkutane Injektion von 150 mg Risankizumab Nach Woche 4: Subkutane Injektion von 150 mg Risankizumab alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40)	Woche 0 und Woche 4: Subkutane Injektion von 45 mg (für Patienten ≤ 100 kg) bzw. 90 mg (für Patienten > 100 kg) Ustekinumab Nach Woche 4: Subkutane Injektion von 45 mg (für Patienten ≤ 100 kg) bzw. 90 mg (für Patienten > 100 kg) Ustekinumab alle 12 Wochen

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

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

	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
Merkmal	**Risankizumab**	**Ustekinumab**	**Risankizumab**	**Ustekinumab**
BMI, kg/m²				
MW (SD)	29,88 (6,90)	29,82 (6,89)	31,12 (7,05)	30,95 (6,76)
BMI, n (%)				
< 25 kg/m²	81 (26,6)	27 (27,0)	57 (19,4)	19 (19,2)
≥ 25 - <30 kg/m²	85 (28,0)	32 (32,0)	85 (28,9)	32 (32,3)
≥ 30 kg/m²	138 (45,4)	41 (41,0)	152 (51,7)	48 (48,5)
Ethnie, n (%)				
weiß	200 (65,8)	74 (74,0)	255 (86,7)	91 (91,9)
nicht weiß	104 (34,2)	26 (26,0)	39 (13,3)	8 (8,1)
Geografische Region				
USA	121 (39,8)	44 (44,0)	133 (45,2)	43 (43,4)
Asien	65 (21,4)	17 (17,0)	-	-
andere	118 (38,8)	39 (39,0)	161 (54,8)	56 (56,6)
Raucherstatus, n (%)				
Raucher	96 (31,6)	31 (31,0)	110 (37,4)	28 (28,3)
Ex-Raucher oder Nichtraucher	208 (68,4)	69 (69,0)	184 (62,6)	71 (71,7)
Patienten im Teilanwendungsgebiet B	**N = 100**	**N = 34**	**N = 90**	**N = 36**
Alter, Jahre				
MW (SD)	49,55 (11,49)	47,03 (13,62)	45,08 (12,39)	47,00 (14,07)
Alter, n (%)				
< 40 Jahre	22 (22,0)	12 (35,3)	34 (37,8)	10 (27,8)
≥ 40 - < 65 Jahre	70 (70,0)	19 (55,9)	51 (56,7)	21 (58,3)
≥ 65 Jahre	8 (8,0)	3 (8,8)	5 (5,6)	5 (13,9)
Geschlecht, n (%)				
weiblich	28 (28,0)	9 (26,5)	32 (35,6)	11 (30,6)
männlich	72 (72,0)	25 (73,5)	58 (64,4)	25 (69,4)
Gewicht, kg				
MW (SD)	84,14 (21,29)	82,77 (17,93)	90,97 (21,10)	86,59 (21,84)
Gewicht, n (%)				
≤ 100 kg	81 (81,0)	28 (82,4)	67 (74,4)	27 (75,0)
> 100 kg	19 (19,0)	6 (17,6)	23 (25,6)	9 (25,0)
BMI, kg/m²				
MW (SD)	28,92 (6,61)	27,25 (5,11)	30,38 (6,65)	28,97 (6,79)
BMI, n (%)				
< 25 kg/m²	32 (32,0)	13 (38,2)	22 (24,4)	13 (36,1)
≥ 25 - < 30 kg/m²	29 (29,0)	12 (35,3)	27 (30,0)	11 (30,6)
≥ 30 kg/m²	39 (39,0)	9 (26,5)	41 (45,6)	12 (33,3)

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

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

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

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

1: Dauer der Erkrankung: (Datum der ersten Dosis Studienmedikation – Datum der Diagnose)/365,25
2: Median von UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (gepoolt und nur aus der relevanten Teilpopulation B)
3: Studienpopulation N = 99 (UltIMMa-1)/N = 293 und N = 98 (UltIMMa-2) und Teilpopulation: N = 33 (UltIMMa-1)/N = 35 (UltIMMa-2)
4: N = 99

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

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation: Medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	UltIMMa-1		**UltIMMa-2**	
Merkmal	**Risankizumab**	**Ustekinumab**	**Risankizumab**	**Ustekinumab**
Gesamtpopulation	**N = 304**	**N = 100**	**N = 294**	**N = 99**
Vorbehandlung mit, n (%)				
topischer Therapie	63 (20,7)	25 (25,0)	28 (9,5)	10 (10,1)
Phototherapie/ Photochemotherapie	151 (49,7)	43 (43,0)	83 (28,2)	31 (31,3)
nicht-biologischer systemischer Therapie	153 (50,3)	49 (49,0)	143 (48,6)	53 (53,5)
Biologikatherapie	104 (34,2)	30 (30,0)	118 (40,1)	43 (43,3)
TNF-Antagonist	67 (22,0)	19 (19,0)	67 (22,8)	24 (24,2)
Naiv, n (%)				
zu systemischer Therapie	94 (30,9)	34 (34,0)	98 (33,3)	26 (26,3)
zu allen Therapien (außer topischen Therapien)	47 (15,5)	21 (21,0)	75 (25,5)	16 (16,2)
Anzahl vorangegangener Therapien, n (%)				
1	177 (58,2)	60 (60,0)	185 (62,9)	58 (58,6)
2	92 (30,3)	31 (31,0)	76 (25,9)	29 (29,3)
≥ 3	35 (11,5)	9 (9,0)	33 (11,2)	12 (12,1)
Patienten im Teilanwendungsgebiet B	**N = 100**	**N = 34**	**N = 90**	**N = 36**
Vorbehandlung mit, n (%)				
topischer Therapie	30 (30,0)	12 (35,3)	8 (8,9)	3 (8,3)
Phototherapie/ Photochemotherapie	55 (55,0)	17 (50,0)	41 (45,6)	20 (55,6)
nicht-biologischer systemischer Therapie	63 (63,0)	20 (58,8)	63 (70,0)	26 (72,2)
Biologikatherapie	51 (51,0)	15 (44,1)	47 (52,2)	16 (44,4)
TNF-Antagonist	39 (39,0)	15 (44,1)	36 (40,0)	11 (30,6)
Naiv, n (%)				
zu systemischer Therapie	10 (10,0)	5 (14,7)	11 (12,2)	2 (5,6)
zu allen Therapien (außer topischen Therapien)	4 (4,0)	2 (5,9)	8 (8,9)	1 (2,8)
Anzahl vorangegangener Therapien, n (%)				
1	41 (41,0)	14 (41,2)	33 (36,7)	12 (33,3)
2	39 (39,0)	14 (41,2)	35 (38,9)	16 (44,4)
≥ 3	20 (20,0)	6 (17,6)	22 (24,4)	8 (22,2)

TNF: Tumornekrosefaktor

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

Insgesamt wurden 506 Patienten in der Studie UltIMMa-1 in einem Verhältnis von 3:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab: N = 304; Ustekinumab: N = 100; Placebo: N = 102). In der UltIMMa-2 Studie wurden 491 Patienten ebenfalls in einem Verhältnis von 3:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab: N = 294; Ustekinumab: N = 99; Placebo: N = 98). Die Dauer der Studien betrug insgesamt 52 Wochen. Als koprimäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten, die von Baseline bis zu Woche 16 eine 90 %ige Verbesserung des PASI erreichten (PASI 90) und in Woche 16 einen sPGA von 0 oder 1 hatten, definiert. Patienten im Placebo-Arm erhielten ab Woche 16 Risankizumab. Eine grafische Darstellung des Studiendesigns findet sich in Abbildung 3.

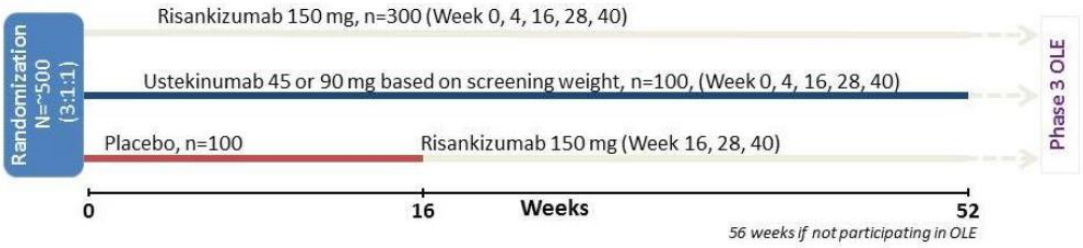


Abbildung 3: Studiendesign der UltIMMa-1 und UltIMMa-2
Quelle: Clinical Study Protocols der UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (mit geplanten Patientenzahlen) (19, 20)

Relevante Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B

Um die in dieser Nutzenbewertung gestellten Fragen (siehe Abschnitt 4.2.1) beantworten zu können, ist ausschließlich der Vergleich Risankizumab gegenüber Ustekinumab relevant. Daher wurde auf die Darstellung des Placebo-Behandlungsarms im Dossier verzichtet.

Des Weiteren ist nur ein Teil der Studienpopulation für Teilanwendungsgebiet B relevant, d. h. es wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die nicht dem Teilanwendungsbiet B von Risankizumab entsprechen. Dieser Umstand gründet im Einschlusskriterium der beiden Studien „geeignet für eine Therapie mit Ustekinumab nach lokaler Fachinformation“. Der Zulassungsstatus von Ustekinumab unterscheidet sich in den einzelnen Ländern. In den USA, Kanada, Australien, Mexiko und Südkorea ist Ustekinumab auch zur Erstlinientherapie (d. h. als erste Systemtherapie bei Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind) zugelassen, weshalb in den Studienzentren dieser Länder auch Patienten eingeschlossen wurden, die dem Teilanwendungsgebiet A des vorliegenden Dossiers zuzuordnen sind. In Europa und Japan ist Ustekinumab hingegen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden, zugelassen (63). Dies entspricht dem im Beratungsgespräch vom 12.04.2018 festgelegten Teilanwendungsgebiet B: „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.“(3)

Es wurden daher für diese Nutzenbewertung alle Patienten berücksichtigt, die aus Europa und Japan stammen, da diese Patienten gemäß definiertem Einschlusskriterium und der zugelassenen Anwendung von Ustekinumab in diesen Ländern der Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet B zuzuordnen sind. Somit wurden in Europa und Japan auch Patienten in Teilanwendungsgebiet B eingeschlossen, die gegenüber einer systemischen Therapie naiv waren. Es wird aufgrund der zugelassenen Anwendung von Ustekinumab in Europa und Japan davon ausgegangen, dass diese Patientengegenüber einer solchen Therapie kontraindiziert gewesen sind. Von den Patienten aus den USA, Kanada, Australien, Mexiko oder Südkorea wurden nur diejenigen in die vorliegende Analyse für das vorliegende Modul 4B eingeschlossen, bei denen ein unzureichendes Ansprechen auf andere systemische Therapien oder eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien im Rahmen der Studie dokumentiert wurden.

Mit der Änderung der ZVT durch den G-BA am 12.09.2018 wurde auch die Formulierung für die Teilanwendungsgebiete A und B geändert. Nach dieser Änderung sind aus Sicht des G-BA alle Patienten, die eine erstmalige systemische Therapie erhalten zum Teilanwendungsgebiet A zu zählen.

AbbVie sieht die ursprüngliche Auswahl der Population für Teilanwendungsgebiet B jedoch nach wie vor als sachgerecht an, da 89,2 % der Patienten bereits eine systemische Therapie

erhalten haben (siehe Tabelle 4-16). Somit ist die gewählte Teilpopulation insgesamt geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für Teilanwendungsgebiet B abzuleiten.

Wie aus Tabelle 4-14, Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 ersichtlich ist, waren die Patienten in der relevanten Teilpopulation jeweils in beiden Behandlungsarmen sowohl in der Studie UltIMMa-1 also auch in der Studie UltIMMa-2 hinsichtlich Demografie sowie krankheitsspezifischer Patientencharakteristika ausgeglichen.

UltIMMa-1

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

Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren die Behandlungsarme vergleichbar. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (16,64 bis 19,18 Jahre). Der mittlere PASI zu Studienbeginn betrug im Risankizumab-Arm 22,49 und im Ustekinumab-Arm 21,90. Der Anteil der Patienten mit einem sPGA von 4 (schwer) betrug in beiden Behandlungsarmen etwa 20 %, der Rest der Patienten wurde mit einem Schweregrad von 3 (moderat) eingeschätzt. Der mittlere DLQI lag zu Studienbeginn im Risankizumab-Arm bei 12,17 und im Ustekinumab-Arm bei 12,64 und war somit vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit unter 10 Punkten im DLQI war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (42,0 % versus 38,2 %). 35 % der Patienten im Risankizumab-Arm und 20,6 % der Patienten im Ustekinumab-Arm wiesen zu Studienbeginn eine Psoriasis-Arthritis (diagnostiziert oder im Verdacht) auf. Der Anteil der Patienten zu Studienbeginn mit Nagelpsoriasis (68,0 % versus 73,5 %), mit palmoplantarer Psoriasis (36,0 % versus 32,4 %) und Kopfhautpsoriasis (91,0 % versus 85,3 %) war zwischen den Behandlungsarmen Risankizumab und Ustekinumab ähnlich.

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

vorangegangene Therapien (20,0 % im Risankizumab-Arm und 17,6 % der Patienten im Ustekinumab-Arm).

UltIMMa-2

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

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren die Behandlungsarme ebenso vergleichbar. So lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei 20,57 Jahren im Risankizumab-Arm und bei 21,74 Jahren im Ustekinumab-Arm. Der mittlere PASI zu Studienbeginn betrug im Risankizumab-Arm 21,47 und im Ustekinumab-Arm 18,44. Der Anteil der Patienten mit einem sPGA von 4 (schwer) betrug im Risankizumab-Arm 23,3 % und im Ustekinumab-Arm 11,1 %, der Rest der Patienten wurde jeweils mit einem Schweregrad von 3 (moderat) eingeschätzt. Der mittlere DLQI lag zu Studienbeginn im Risankizumab-Arm bei 13,72 und im Ustekinumab-Arm bei 11,51. Der Anteil der Patienten mit unter 10 Punkten im DLQI war im Ustekinumab-Arm etwas höher als im Risankizumab-Arm, aber dennoch vergleichbar (37,8 % versus 44,4 %). 26,7 % der Patienten im Risankizumab-Arm und 22,2 % der Patienten im Ustekinumab-Arm wiesen zu Studienbeginn eine Psoriasis-Arthritis (diagnostiziert oder im Verdacht) auf. Der Anteil der Patienten zu Studienbeginn mit Nagelpsoriasis (55,6 % versus 61,1 %), mit palmoplantarer Psoriasis (35,6 % versus 36,1 %) und Kopfhautpsoriasis (88,9 % versus 77,8 %) war zwischen den Behandlungsarmen Risankizumab und Ustekinumab ähnlich.

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

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Die beiden eingeschlossenen Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sind identisch in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studiendesign und analytische Auswertung der Ergebnisse. Die jeweils betrachtete Teilpopulation in den einzelnen Studien ist auch bezüglich ihrer demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie der medizinischen Vorgeschichte vergleichbar und kann somit in einer Meta-Analyse, wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, zusammengefasst werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der zum Teilanwendungsgebiet B gehörenden Teilpopulation aus beiden Studien, wodurch sichergestellt werden kann, dass die eingeschlossenen Patienten auch unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Arzneimittel in Deutschland und des von der S3-Leitlinie empfohlenen Behandlungsalgorithmus eindeutig zum Teilanwendungsgebiet B zu zählen sind. Die gemäß Zulassung vorausgesetzten Vortherapien wurden in den Ein- und Ausschlusskriterien der für die Bewertung des Zusatznutzens definierten Teilpopulation berücksichtigt. Die Diagnose- und Behandlungskriterien entsprechen in den Studien den Empfehlungen der deutschen Leitlinie. Die Dosierung und Verabreichung von Ustekinumab und von Risankizumab entspricht in beiden Studien ebenfalls den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

Des Weiteren wurden beide Studien vorwiegend in Industrieländern durchgeführt; in Deutschland in 7 (UltIMMa-1) und 4 (UltIMMa-2) Studienzentren. Insgesamt sind 77,3 % der Teilpopulation B weiß. Die Subgruppenanalysen nach Region deuten ebenfalls nicht auf eine fazitrelevante Effektmodifikation hin (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Es liegen auch in der Literatur keine Hinweise auf pharmakokinetische Unterschiede in der Psoriasis-Therapie bei einzelnen Bevölkerungsgruppen vor, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Bevölkerung einschränken würde.

Die Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B und die Zielpopulation in Deutschland sind im Hinblick auf Alter, Gewicht, BMI, Raucherstatus und Dauer der Erkrankung im Wesentlichen strukturgleich, wie aus dem Abgleich der Patientencharakteristika der Teilpopulation mit denen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest hervorgeht (64). Lediglich beim Geschlecht bestehen Unterschiede zwischen dem Register und der Studienpopulation, die jedoch nicht als relevant angesehen werden.

Tabelle 4-17: Vergleich der Studienpopulation im Teilanwendungsgebiet B mit der Population im deutschen Psoriasis-Register PsoBest (64)

Merkmal	**UltIMMa-1+2**	**PsoBest (2008-2012)**
Population	N = 260	N = 2.556
Alter, Jahre		
MW (SD[1])	47,3 (12,54)	47,3
Gewicht, kg		
MW (SD[1])	86,7 (21,04)	85,0
BMI, kg/m²		
MW (SD[1])	29,2 (6,52)	28,2
Geschlecht, %		
weiblich	30,8	40,4
Ethnie, %[1]		
weiß	77,3	-
Raucherstatus, %		
Raucher	40,4	44,8
Ex-Raucher oder Nichtraucher	59,6	55,2[2]
Dauer der Erkrankung, Jahre		
MW (SD[1])	19,7 (11,63)	18,2

1: sofern verfügbar
2: eigene Berechnung
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

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

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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
UltIMMa-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Replikationsstudien. Die Randomisierung der Studienteilnehmer in die drei Behandlungsarme Risankizumab, Ustekinumab oder Placebo erfolgte mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz im Verhältnis 3:1:1. Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein interaktives Response Technologie System (Interactive Response Technology, IRT), wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert auf Basis des Gewichts (≤ 100 kg; > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist-Vorbehandlung (0; ≥ 1). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Studien wurden im Double-Dummy-Design durchgeführt. 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 beiden Studien 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Morta-lität**	**Morbidität[1]**						**Gesund-heits-bezogene Lebens-qualität**	**Verträg-lichkeit[3]**
	Todes-fälle	PASI	PSS[2]	NAPSI	PPASI	PSSI	EQ-5D VAS	DLQI	
UltIMMa-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
UltIMMa-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

1: Zusätzlich wird der sPGA als Morbiditätsendpunkt supportiv dargestellt (nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen).
2: PSS beinhaltet die Subskalen für Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen.
3: Für die Verträglichkeit wurden die UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE von speziellem Interesse herangezogen.

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; sPGA: static Physician's Global Assessment; 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 4-20: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	**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.
UltIMMa-2	Analog zur UltIMMa-1
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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die vorliegende Nutzenbewertung und die Studienberichte wurden für beide Studien die Anzahl der Todesfälle berücksichtigt, die im Zusammenhang mit oder auch unabhängig von UE aufgetreten sind. Gemäß Studienprotokoll und SAP wurden für die vorliegende Nutzenbewertung tödlich verlaufende UE während der Behandlungsdauer und bis 105 Tage danach ausgewertet („treatment-emergent AEs leading to death“). Zusätzlich wurden alle Todesfälle berichtet, die im Zusammenhang mit oder auch unabhängig von UE aufgetreten sind und auch außerhalb des 105-Tage-Zeitfensters liegen können.

Die Auswertung erfolgte für die „Safety-Population“, also alle Patienten der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B, 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. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet. Weiterhin liegen 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 4-22: Ergebnisse für Mortalität in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
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**
UltIMMa-1	0/100 (0,0)	0/34 (0,0)	NB	NB	NB
UltIMMa-2	0/90 (0,0)	0/36 (0,0)	NB	NB	NB
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	0/190 (0,0)	0/70 (0,0)	NB	NB	NB
Interaktionstest[2]			NB		

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.
2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
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 relevanten Teilpopulation in Teilanwendungsgebiet B weder in der Studie UltIMMa-1 noch in der Studie UltIMMa-2 Todesfälle auf.

In der gesamten Studienpopulation traten in der Studie UltIMMa-2 zwei Todesfälle auf. Ein Patient im Risankizumab-Arm verstarb an Studientag 189 (d. h. 161 Tage nach der letzten Dosis und somit außerhalb des Zeitfensters von 105 Tagen, in denen ein UE als „treatment emergent adverse event“ definiert wurde) aus unbekanntem Grund. Der Patient mit koronarer Herzkrankheit in der Historie, Koronararterien-Bypass, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Schlaf-Apnoe und Hypertonie entwickelte an Studientag 46 ein moderates kongestives Herzversagen. Zeitgleich wurde eine Angina berichtet. Der Patient unterlief eine Herzkatheterisierung und percutane Transkatheter Angioplastie an einem einzelnen Gefäß zur Auflösung der Symptome. Die Studienmedikation wurde ab dem Vorliegen des kongestiven Herzversagens abgesetzt. Der Prüfarzt bewertete den Todesfall als unabhängig von der Studienmedikation (no reasonable possibility of being related to study drug).

Der andere Patient war ebenfalls im Risankizumab-Arm und wies unter anderem Kokainmissbrauch, Adipositas, Hypertonie und Depression in der Historie auf. Der Patient erlitt an Studientag 385 (101 Tage nach der letzten Dosis) einen Krampfanfall mit Todesfolge,

welche als plötzlicher Herztod eingestuft wurde. Eine Herzrhythmusstörung als Todesursache wurde zudem ausgeschlossen. Der Prüfarzt bewertete den Todesfall als unabhängig von der Studienmedikation (no reasonable possibility of being related to study drug).

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 den Endpunkt Mortalität keine Ereignisse in der Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B aufgetreten sind, wird auf die Darstellung des Forest-Plots verzichtet.

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 4-23: Operationalisierung von Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	**PASI** Der Endpunkt PASI ist ein Instrument zur Beurteilung und Einstufung psoriatischer Hautveränderungen und deren Ansprechen auf eine Therapie. Der Körper wird dazu in die vier Bereiche Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten unterteilt. Eine einzelne Bewertung auf einer fünfstufigen Skala von 0 (keine Beteiligung) bis 4 (sehr schwere Beteiligung) der jeweiligen Bereiche erfolgt jeweils nach Rötung, Induration und Schuppung. Dem prozentualen Befall der jeweiligen Bereiche wird ein numerischer Wert von 0 (keine Beteiligung) bis 6 (90 bis 100 %ige Beteiligung) zugeordnet. Der PASI kann Werte zwischen 0 - 72 annehmen, wobei ein höherer Wert ein schwereres Krankheitsbild anzeigt. Der PASI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Screening, zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 22, Woche 28, Woche 34, Woche 40, Woche 46 und zu Woche 52. Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt: - Mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit PASI-Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten mit einer Reduktion des PASI in Woche 52 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100, wobei PASI 75, PASI 90 und PASI 100 für eine Verbesserung (Reduktion) des PASI im Vergleich zur Baseline von mindestens 75 %, 90 % bzw. 100 % steht. Beim Erreichen von PASI 100 sind keine Plaques mehr vorhanden und der Patient ist vollständig erscheinungsfrei. Die statistische Analyse erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75, 90 und 100 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen 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 52 getrennt nach PASI 75, PASI 90 und PASI 100, wobei PASI 75, PASI 90 und PASI 100 für eine Verbesserung (Reduktion) des PASI im Vergleich zur Baseline von mindestens 75 %, 90 % bzw. 100 % steht. Fehlende Daten wurden mittels LOCF und MI imputiert.
UltIMMa-2	Analog zur UltIMMa-1
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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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). Einer der beiden koprimären Endpunkte in den beiden Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 war der Anteil an Patienten, die zu Woche 16 einen PASI 90 erreichten. Die Auswertungen des PASI erfolgten jeweils anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet. Weiterhin liegen 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 4-25: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Mittlere Veränderung des PASI von Baseline zu Woche 52 (LOCF)									
UltIMMa-1	100	22,49 (9,09)	1,47 (5,11)	-20,88 (0,60)	34	21,9 (8,14)	3,73 (4,31)	-18,54 (0,90)	-2,34 [-4,21; -0,47] 0,015
UltIMMa-2	90	21,47 (7,76)	0,91 (2,12)	-19,58 (0,31)	35	18,23 (6,91)	2,65 (3,85)	-17,34 (0,48)	-2,24 [-3,28; -1,20] < 0,001
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	190	22,01 (8,48)	1,20 (3,99)	-20,27 (0,33)	69	20,04 (7,71)	3,18 (4,09)	-17,95 (0,50)	-2,32 [-3,38; -1,25] < 0,001
Interaktionstest[2]									0,992

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: basierend auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

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 52 Wochen

Die Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigte für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]: -2,32 [-3,38; -1,25]; p-Wert: < 0,001).

Tabelle 4-26: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
Endpunkt 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**
Anteil der Patienten mit PASI 100 in Woche 52					
UltIMMa-1	64/100 (64,0)	5/34 (14,7)	4,47 [1,97; 10,14] < 0,001	11,44 [3,99; 32,80] < 0,001	49,29 [34,12; 64,47] < 0,001[3]
UltIMMa-2	56/90 (62,2)	11/36 (30,6)	2,07 [1,24; 3,47] 0,006	4,24 [1,81; 9,97] 0,001	36,33 [17,26; 55,4] < 0,001
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	120/190 (63,2)	16/70 (22,9)	2,80 [1,80; 4,36] < 0,001	6,28 [3,29; 11,96] < 0,001	39,99 [28,18; 51,81] < 0,001
Interaktionstest[2]			0,099		
Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 52					
UltIMMa-1	86/100 (86,0)	13/34 (38,2)	2,27 [1,47; 3,50] < 0,001	10,30 [4,15; 25,56] < 0,001	47,87 [30,37; 65,37] < 0,001
UltIMMa-2	74/90 (82,2)	17/36 (47,2)	1,74 [1,21; 2,48] 0,003	5,96 [2,44; 14,54] < 0,001	35,92 [17,55; 54,28] < 0,001
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	160/190 (84,2)	30/70 (42,9)	1,97 [1,49; 2,60] < 0,001	7,37 [3,96; 13,74] < 0,001	41,45 [28,81; 54,09] < 0,001
Interaktionstest[2]			0,349		
Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 52					
UltIMMa-1	92/100 (92,0)	25/34 (73,5)	1,25 [1,01; 1,54] 0,036[3]	4,12 [1,42; 12,00] 0,009	17,31 [0,6; 34,02] 0,042
UltIMMa-2	85/90 (94,4)	28/36 (77,8)	1,21 [0,96; 1,53] 0,110	5,53 [1,6; 19,12] 0,007	17,59 [1,11; 34,07] 0,036
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	177/190 (93,2)	53/70 (75,7)	1,24 [1,08; 1,43] 0,002	4,60 [2,07; 10,22] < 0,001	18,02 [7,47; 28,57] < 0,001
Interaktionstest[2]			0,691		

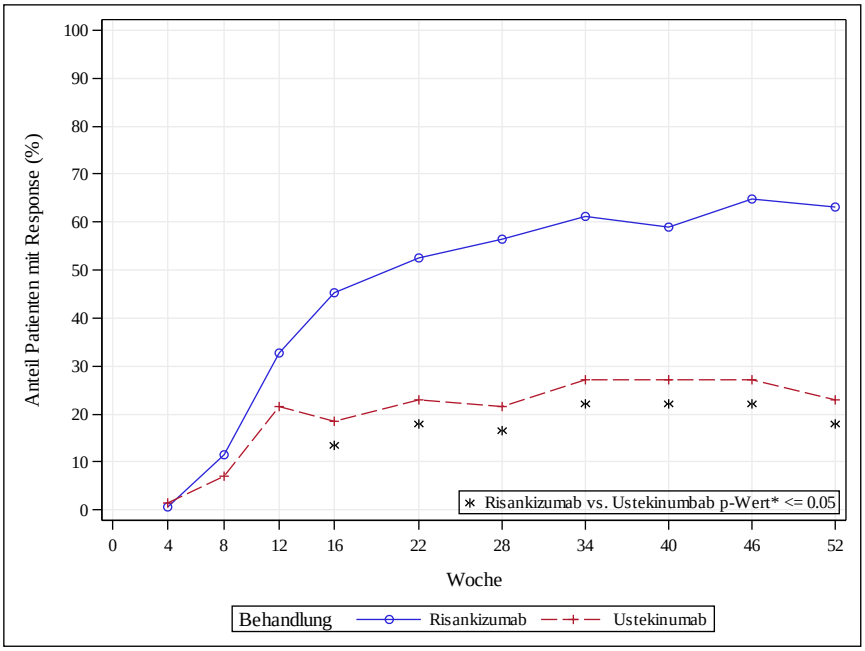
1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.
2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
3: Modell hat nicht konvergiert, daher wurde das Modell ohne Stratifizierungsvariablen berechnet

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
Endpunkt 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**
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 der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nach Woche 52 der Anteil der Responder im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm (63,2 % versus 22,9 %; RR [95 %-KI]: 2,80 [1,80; 4,36]; p-Wert: < 0,001).

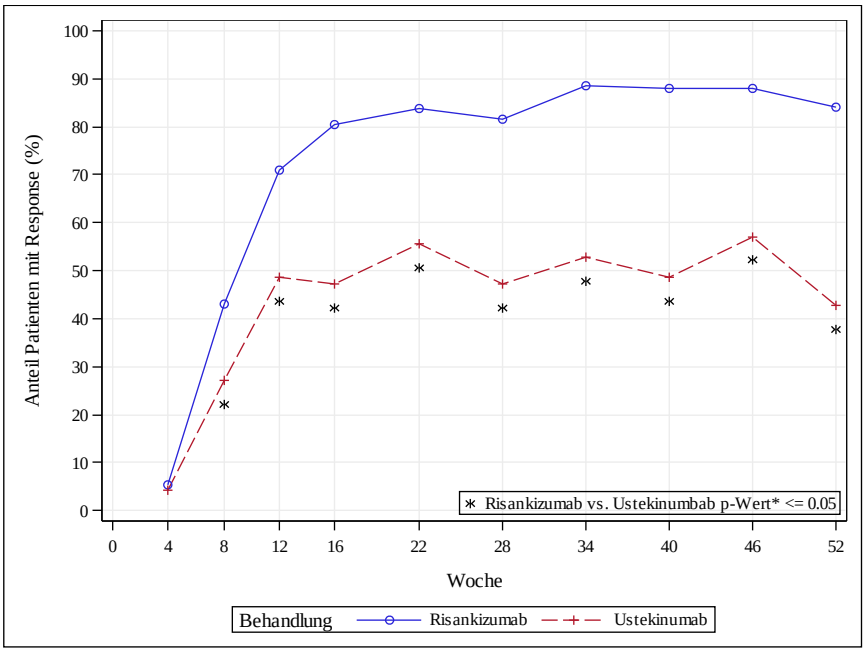
Hinsichtlich des PASI 75 und PASI 90 zeigte die Meta-Analyse ebenfalls jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (PASI 75: 93,2 % versus 75,7 %; RR [95 %-KI]: 1,24 [1,08; 1,43]; p-Wert: 0,002 und PASI 90: 84,2 % versus 42,9 %; RR [95 %-KI]: 1,97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

Um einen zeitlichen Überblick über die PASI-Responder zu erhalten, werden im Folgenden Verlaufskurven für PASI 100, PASI 90 und PASI 75 (Abbildung 4 bis Abbildung 6) dargestellt, sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100, PASI 90 und PASI 75 präsentiert (Tabelle 4-29).



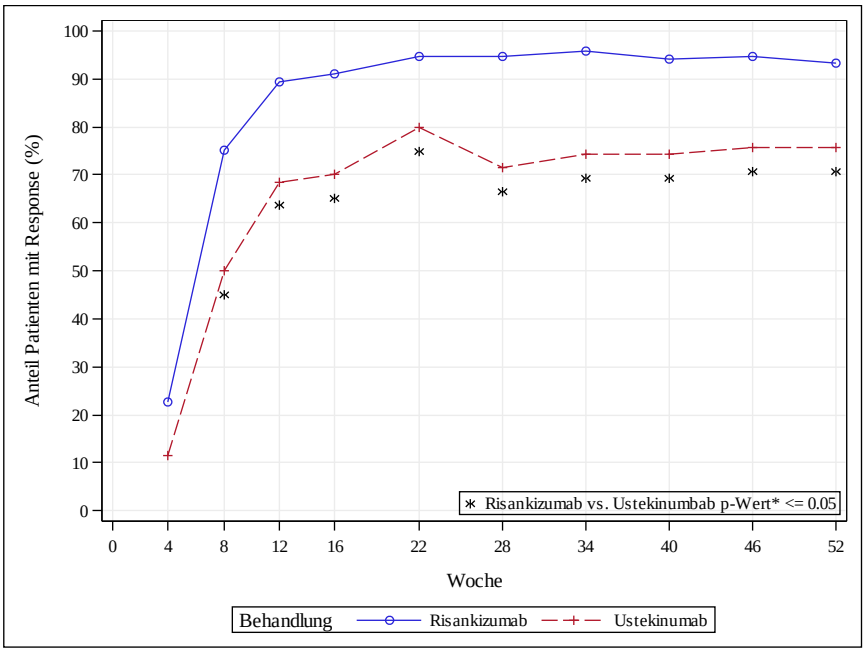
*p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen

Abbildung 4: Verlaufskurve für PASI 100 (Responder) aus Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab



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

Abbildung 5: Verlaufskurve für PASI 90 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab



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

Abbildung 6: Verlaufskurve für PASI 75 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-27 und Tabelle 4-28) zeigen Sensitivitätsanalysen zu den Responderanalysen des PASI. Dabei wurden fehlende Werte sowohl mit der LOCF-Methode als auch mit der MI-Methode imputiert.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalyse, LOCF)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
Endpunkt 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**
Anteil der Patienten mit PASI 100 in Woche 52					
UltIMMa-1	64/100 (64,0)	6/34 (17,6)	3,71 [1,78; 7,76] < 0,001	9,19 [3,40; 24,80] < 0,001	NB[3]
UltIMMa-2	58/90 (64,4)	12/35 (34,3)	1,92 [1,19; 3,10] 0,007	4,14 [1,75; 9,78] 0,001	35,49 [16,06; 54,93] < 0,001
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	122/190 (64,2)	18/69 (26,1)	2,49 [1,66; 3,75] < 0,001	5,68 [3,01; 10,70] < 0,001	38,10 [26,02; 50,18] < 0,001
Interaktionstest[2]			0,128		
Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 52					
UltIMMa-1	86/100 (86,0)	14/34 (41,2)	2,10 [1,40; 3,17] < 0,001	9,10 [3,69; 22,41] < 0,001	44,94 [27,23; 62,66] < 0,001
UltIMMa-2	76/90 (84,4)	19/35 (54,3)	1,54 [1,12; 2,11] 0,007	5,93 [2,29; 15,38] < 0,001	31,14 [12,77; 49,52]0,001
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	162/190 (85,3)	33/69 (47,8)	1,78 [1,38; 2,30] < 0,001	6,84 [3,62; 12,95] < 0,001	37,69 [24,90; 50,48] < 0,001
Interaktionstest[2]			0,253		
Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 52					

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
Endpunkt 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**
UltIMMa-1	92/100 (92,0)	26/34 (76,5)	1,20 [0,99; 1,46] 0,063[3]	3,51 [1,17; 10,48] 0,025	14,39 [-1,91; 30,70] 0,084
UltIMMa-2	87/90 (96,7)	30/35 (85,7)	1,13 [0,98; 1,30] 0,094[3]	6,59 [1,37; 31,75] 0,019	12,59 [-11,34; 36,52] 0,303
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	179/190 (94,2)	56/69 (81,2)	1,13 [0,98; 1,31] 0,096	4,18 [1,72; 10,12] 0,002	13,47 [1,10; 25,85] 0,033
Interaktionstest[2]			0,588		

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.
2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
3: Modell hat nicht konvergiert

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für PASI (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalyse, MI)

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
Endpunkt Studie	**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 in Woche 52					
UltIMMa-1	64/100 (64,0)	5/34 (14,7)	4,46 [1,97; 10,12] < 0,001[3]	11,42 [3,98; 3,98] < 0,001[3]	NB[4]
UltIMMa-2	56,2/90 (62,4)	11/36 (30,6)	2,08 [1,24; 3,48] < 0,001	4,30 [1,82; 10,14] 0,001	36,62 [17,52; 55,72] < 0,001
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	120,2/190 (63,3)	16/70 (22,9)	2,81 [1,8; 4,36] < 0,001	6,32 [3,31; 12,06] < 0,001	40,09 [28,27; 51,90] < 0,001
Interaktionstest[5]			0,101		
Anteil der Patienten mit PASI 90 in Woche 52					

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
Endpunkt Studie	**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**
UltIMMa-1	86,45/100 (86,5)	13,3/34 (39,1)	2,23 [1,45; 3,44] < 0,001	10,32 [4,07; 26,16] < 0,001	47,42 [29,58; 65,26] < 0,001
UltIMMa-2	75,8/90 (84,2)	18,4/36 (51,1)	1,63 [1,16; 2,30] 0,005	6,46 [2,49; 16,74] < 0,001	34,07 [15,40; 52,75] < 0,001
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	162,3/190 (85,4)	31,7/70 (45,3)	1,89 [1,45; 2,46] < 0,001	7,56 [3,97; 14,42] < 0,001	40,29 [27,48; 53,10] < 0,001
Interaktionstest[5]			0,280		
Anteil der Patienten mit PASI 75 in Woche 52					
UltIMMa-1	93,5/100 (93,5)	26,4/34 (77,6)	1,14 [0,96; 1,36] 0,126	4,07 [1,23; 13,43] 0,021	14,76 [-1,76; 31,29] 0,080
UltIMMa-2	87,1/90 (96,7)	30,0/36 (83,3)	1,14 [0,72; 1,80] 0,589	8,59 [1,73; 42,69] 0,009	14,18 [-8,57; 36,93] 0,222
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	180,6/190 (95,1)	56,4/70 (80,6)	1,14 [0,99; 1,31] 0,06	5,13 [2,01; 13,10] 0,001	14,82 [2,51; 27,14] 0,018
Interaktionstest[5]			0,740		

1:Die Berechnung des n basiert auf den gemittelten Werten durch die MI generierten Datensätzen
2: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.
3: basierend auf 200 statt 20 Imputationen, da die Varianz bei 20 Imputationen gleich 0 ist
4: Modell hat nicht konvergiert
5: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

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.

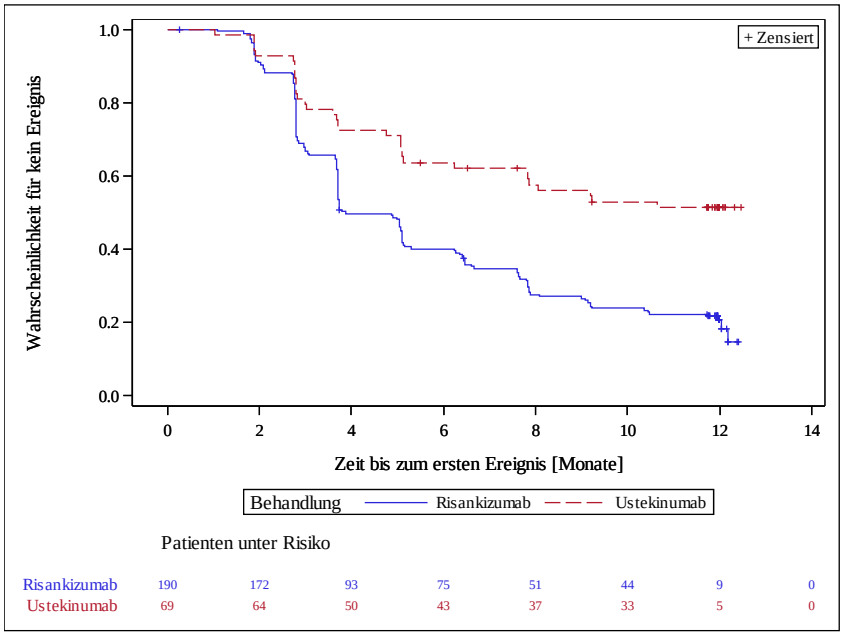
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75, PASI 90 und PASI 100 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		**Ustekinumab**		**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][4]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][4]**	**HR[1] [95 %-KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100					
UltIMMa-1	77/100 (77,0)	5,09 [3,71; 6,47]	13/34 (38,2)	NB [6,24; NB]	2,94 [1,63; 5,33] < 0,001
UltIMMa-2	73/90 (81,1)	3,71 [3,09; 5,03]	20/35 (57,1)	7,85 [4,76; NB]	2,11 [1,27; 3,49] 0,003
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	150/190 (78,9)	3,88 [3,71; 5,09]	33/69 (47,8)	NB [6,24; NB]	2,37 [1,62; 3,47] < 0,001
Interaktionstest[3]					0,418
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90					
UltIMMa-1	93/100 (93,0)	2,73 [2,07; 2,76]	25/34 (73,5)	3,70 [2,79; 6,60]	2,15 [1,36; 3,39] < 0,001
UltIMMa-2	85/90 (94,4)	2,73 [2,04; 2,79]	27/35 (77,1)	2,96 [2,04; 5,09]	1,72 [1,11; 2,68] 0,013
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	178/190 (93,7)	2,73 [2,10; 2,76]	52/69 (75,4)	3,58 [2,79; 5,09]	2,01 [1,47; 2,76] < 0,001
Interaktionstest[3]					0,510
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75					
UltIMMa-1	99/100 (99,0)	1,87 [NB; NB]	31/34 (91,2)	2,27 [1,84; 2,79]	1,89 [1,23; 2,93] 0,004
UltIMMa-2	90/90 (100,0)	1,87 [1,84; 1,87]	32/35 (91,4)	2,23 [1,87; 2,76]	1,88 [1,23; 2,88] 0,003
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	189/190 (99,5)	1,87 [NB; NB]	63/69 (91,3)	2,23 [1,87; 2,76]	1,86 [1,38; 2,50] < 0,001
Interaktionstest[3]					0,925

	Risankizumab		**Ustekinumab**		**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][4]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][4]**	**HR[1] [95 %-KI] p-Wert[2]**
1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen 2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test 3: basierend auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell 4: das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet Ein Patient im Ustekinumab-Arm (UltIMMa-2) wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte. HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index					

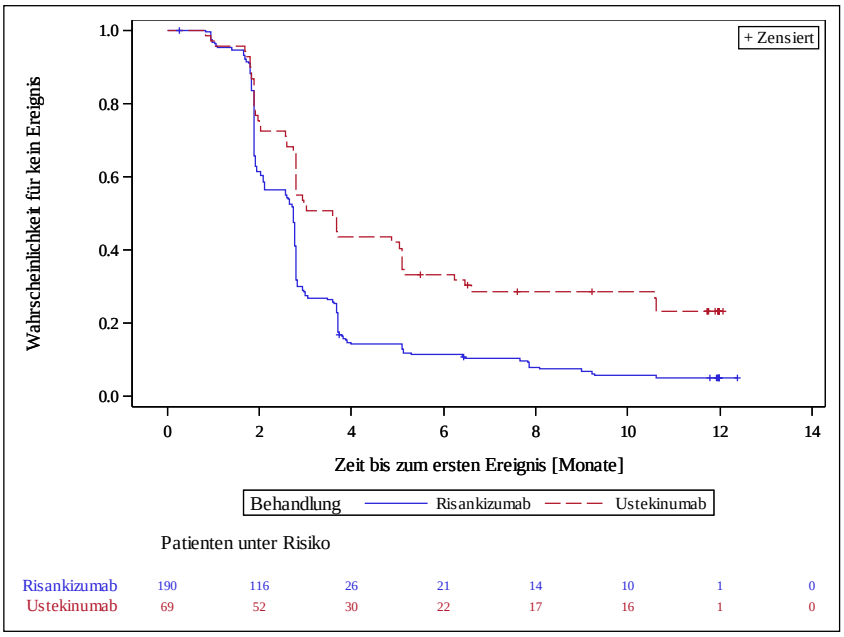
Es erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung bereits nach 3,88 Monaten eine vollständige Erscheinungsfreiheit (PASI 100), während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Ustekinumab-Behandlung bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht wurde (siehe Abbildung 7). Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Ustekinumab war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab (HR [95 %-KI] der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 2,37 [1,62; 3,47]; 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] der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 2,01 [1,47; 2,76]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001 und PASI 75: HR [95 %-KI] der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 1,86 [1,38; 2,50]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).



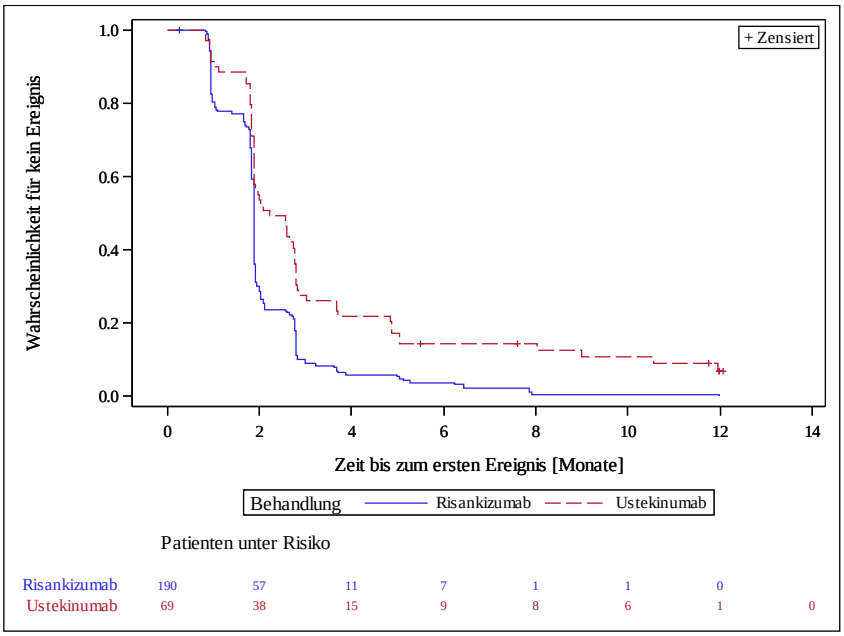
Ein Patient im Ustekinumab-Arm wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab



Ein Patient im Ustekinumab-Arm wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab



Ein Patient im Ustekinumab-Arm wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts PASI in Form von Forest-Plots dargestellt.

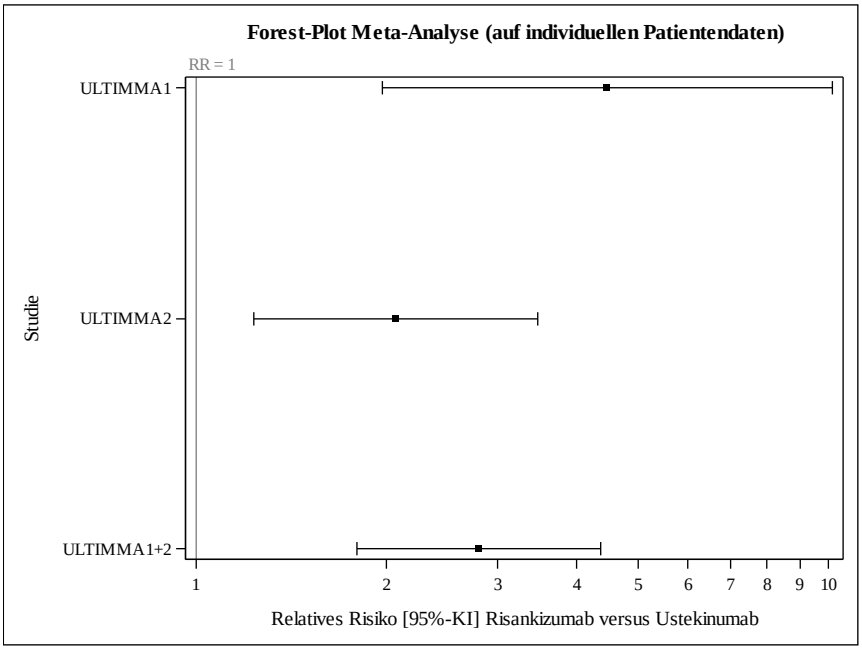


Abbildung 10: Forest-Plot für PASI 100 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

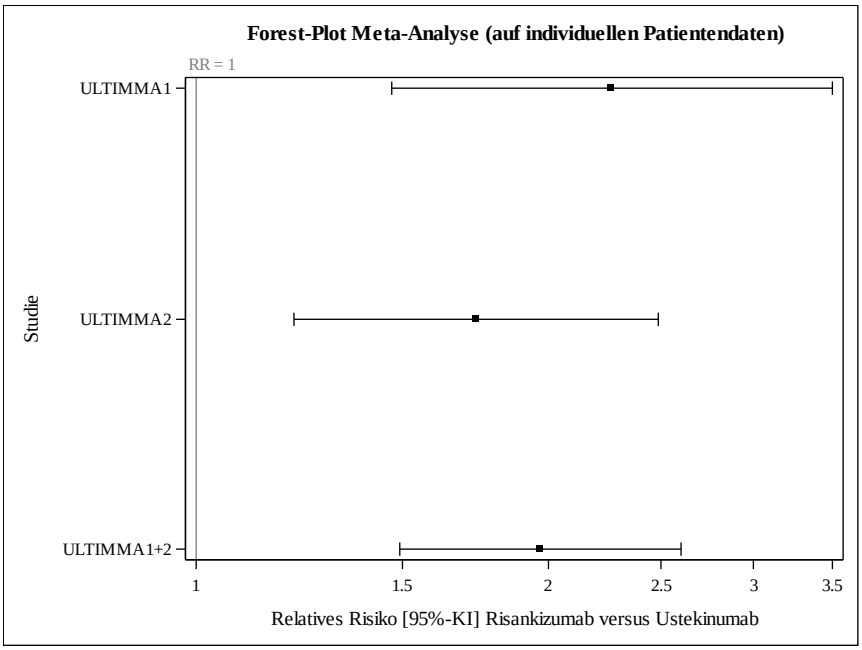


Abbildung 11: Forest-Plot für PASI 90 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

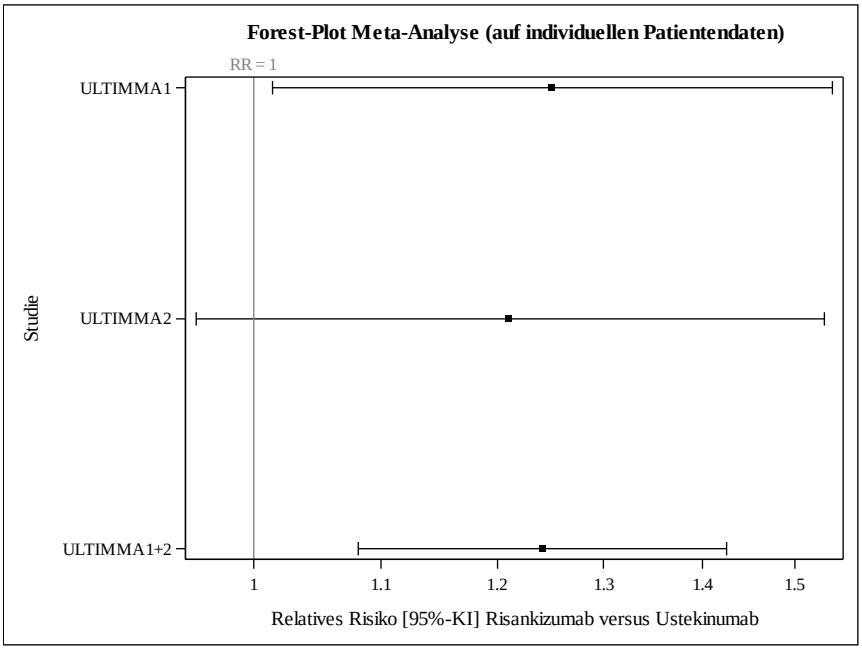


Abbildung 12: Forest-Plot für PASI 75 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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 Static Physician's Global Assessment (sPGA) – RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung von static Physician's Global Assessment (sPGA)

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	**sPGA** Es handelt sich beim sPGA um eine Fünf-Punkte-Skala zur Ermittlung des Schweregrads der Erkrankung nach Einschätzung des Arztes. Die Einschätzung wird als „statisch" bezeichnet, da es sich um den Zustand des Patienten genau zu dem Zeitpunkt der Bewertung bezieht ohne Bezug auf seinen vorherigen Krankheitszustand. Ein kleiner Wert steht für eine geringe Krankheitsschwere. Der sPGA wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zum Screening, zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 22, Woche 28, Woche 34, Woche 40, Woche 46 und zu Woche 52. Folgende Analyse wird in den ITT-Populationen dargestellt: - Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 (klar) oder 1 (fast klar) in Woche 52. Die Responderanalyse wurde mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. Folgende Analysen werden in der ITT-Population als Sensitivitätsanalysen dargestellt: - Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 (klar) oder 1 (fast klar) in Woche 52. Fehlende Daten wurden mittels LOCF und MI imputiert.
UltIMMa-2	Analog zur UltIMMa-1
ITT: Intention-to-Treat; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sPGA in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der sPGA ist eine standardisierte globale Einschätzung des Arztes zur Schwere der Erkrankung. Der Endpunkt sPGA von 0 oder 1 war neben dem PASI 90 einer der beiden koprimären Endpunkte sowohl in der Studie UltIMMa-1 als auch in der Studie UltIMMa-2 und wird daher unterstützend für diese Nutzenbewertung dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet. Weiterhin liegen 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 4-32: Ergebnisse für sPGA (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
Endpunkt 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**
Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 in Woche 52					
UltIMMa-1	89/100 (89,0)	19/34 (55,9)	1,59 [1,17; 2,16] 0,003	6,56 [2,56; 16,84] < 0,001	32,89 [15,16; 50,62] < 0,001
UltIMMa-2	76/90 (84,4)	19/36 (52,8)	1,59 [1,16; 2,19] 0,004	6,46 [2,48; 16,79] < 0,001	33,02 [14,91; 51,12] < 0,001
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	165/190 (86,8)	38/70 (54,3)	1,60 [1,28; 1,99] < 0,001	6,00 [3,13; 11,49] < 0,001	32,63 [20,05; 45,22] < 0,001
Interaktionstest[2]			0,972		

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.
2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
Endpunkt 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**
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment					

Der Anteil der Patienten in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit einem sPGA von 0 (klares Hautbild) oder 1 (fast klares Hautbild) zu Woche 52 war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm (86,8 % versus 54,3 %; RR [95 %-KI]: 1,60 [1,28; 1,99]; p-Wert: < 0,001).

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-33 und Tabelle 4-34) zeigen Sensitivitätsanalysen zu den Responderanalysen des sPGA. Dabei wurden fehlende Werte sowohl mit der LOCF-Methode als auch mit der MI-Methode imputiert.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für sPGA (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalyse, LOCF)

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
Endpunkt 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**
Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 in Woche 52					
UltIMMa-1	89/100 (89,0)	22/34 (64,7)	1,37 [1,06; 1,77] 0,015	4,55 [1,74; 11,89] 0,002	24,27 [7,23; 41,31] 0,005
UltIMMa-2	78/90 (86,7)	21/35 (60,0)	1,42 [1,08; 1,87] 0,013	6,83 [2,37; 19,70] < 0,001	27,61 [9,80; 45,42] 0,002
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	167/190 (87,9)	43/69 (62,3)	1,41 [1,17; 1,70] < 0,001	4,83 [2,46; 9,49] < 0,001	25,88 [13,66; 38,09] < 0,001
Interaktionstest[2]			0,774		
1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. 2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment					

Tabelle 4-34: Ergebnisse für sPGA (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalyse, MI)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
Endpunkt Studie	**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 einem sPGA von 0 oder 1 in Woche 52					
UltIMMa-1	90,5/100 (90,5)	20,9/34 (61,5)	1,46 [1,10; 1,94] 0,008	6,06 [2,21; 16,62] < 0,001	28,66 [10,78; 46,54] 0,002
UltIMMa-2	78,2/90 (86,9)	21,3/36 (59,2)	1,45 [1,08; 1,96] 0,014	6,92 [2,34; 20,48] < 0,0010	28,84 [10,15; 47,53] 0,003
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	168,7/190 (88,8)	42,2/70 (60,3)	1,47 [1,19; 1,80] < 0,001	5,82 [2,84; 11,93] < 0,001	28,49 [15,67; 41,32] < 0,001
Interaktionstest[3]			0,803		

1: Die Berechnung des n basiert auf den gemittelten Werten durch die MI generierten
2: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.
3: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment

Die Sensitivitätsanalyse mittels der LOCF- bzw. der MI-Methode zum sPGA-Response zeigte ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Risankizumab. Somit konnte die Robustheit des Ergebnisses zum sPGA gezeigt werden.

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts sPGA in Form eines Forest-Plots dargestellt.

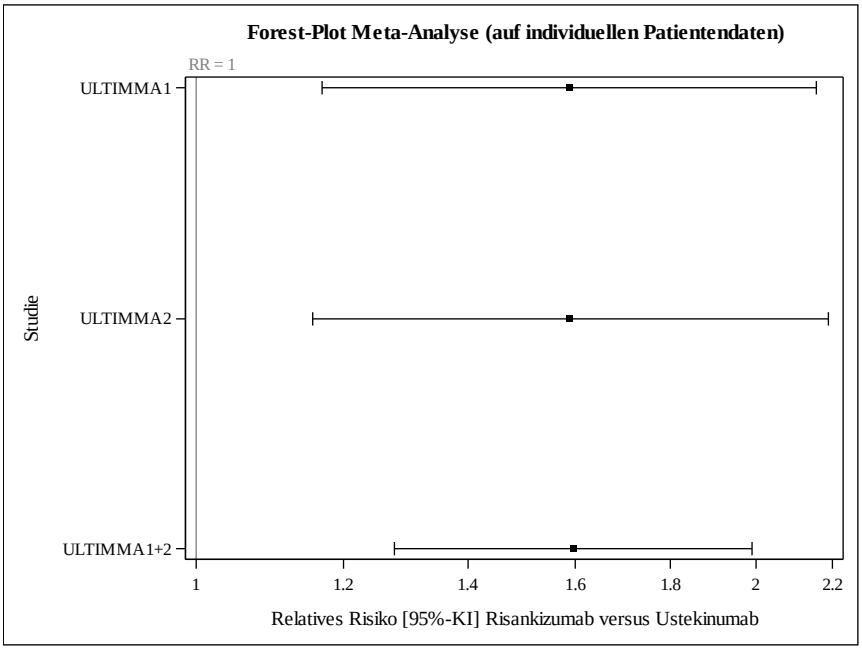


Abbildung 13: Forest-Plot für sPGA von 0 oder 1 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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 4-35: Operationalisierung von PSS (Juckreiz)

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	**PSS - Juckreiz** Die PSS ist ein von Patienten ausgefüllter Fragebogen, der den Schweregrad der Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen in den letzten 24 Stunden jeweils anhand einer Fünf-Punkte-Skala (von 0: „keine Symptome“ bis 4: „sehr schwere Symptome“) bewertet. Die PSS wurde gemäß Studienprotokoll täglich von Visite 2 (Tag 1) bis Visite 6 (Woche 16) und danach zu Woche 22, 28, 34, 40, 46 und 52 erhoben. Folgende Analysen werden in den ITT-Populationen dargestellt: - Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit PSS-Baselinewert (Juckreiz), Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Der Behandlungsunterschied wird anhand des van Elteren-Tests bewertet. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52. Die Responderanalyse wurde mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt.
UltIMMa-2	Analog zur UltIMMa-1
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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Juckreiz) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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 der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B. Bei den Responderanalysen wurden fehlende Werte mittels NRI ersetzt. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet. 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 (bis auf Baseline in der Studie UltIMMa-2) über 80,0 % (Tabelle 4-37). 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 4-37: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Juckreiz) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	UltIMMa-1		**UltIMMa-2**		**UltIMMa-1 + UltIMMa-2**	
Zeitpunkt	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**
Baseline	82/100 (82,0)	31/34 (91,2)	67/90 (74,4)	25/36 (69,4)	149/190 (78,4)	56/70 (80)
Woche 4	100/100 (100,0)	32/34 (94,1)	84/90 (93,3)	35/36 (97,2)	184/190 (96,8)	67/70 (95,7)
Woche 8	95/100 (95,0)	33/34 (97,1)	84/90 (93,3)	34/36 (94,4)	179/190 (94,2)	67/70 (95,7)
Woche 12	96/100 (96,0)	31/34 (91,2)	80/90 (88,9)	30/36 (83,3)	176/190 (92,6)	61/70 (87,1)
Woche 16	93/100 (93,0)	29/34 (85,3)	77/90 (85,6)	30/36 (83,3)	170/190 (89,5)	59/70 (84,3)
Woche 22	97/100 (97,0)	33/34 (97,1)	87/90 (96,7)	34/36 (94,4)	184/190 (96,8)	67/70 (95,7)
Woche 28	97/100 (97,0)	31/34 (91,2)	87/90 (96,7)	34/36 (94,4)	184/190 (96,8)	65/70 (92,9)
Woche 34	96/100 (96,0)	31/34 (91,2)	78/90 (86,7)	33/36 (91,7)	174/190 (91,6)	64/70 (91,4)
Woche 40	97/100 (97,0)	31/34 (91,2)	84/90 (93,3)	32/36 (88,9)	181/190 (95,3)	63/70 (90,0)
Woche 46	97/100 (97,0)	29/34 (85,3)	87/90 (96,7)	29/36 (80,6)	184/190 (96,8)	58/70 (82,9)
Woche 52	96/100 (96,0)	30/34 (88,2)	86/90 (95,6)	29/36 (80,6)	182/190 (95,8)	59/70 (84,3)
ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale;						

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52 (LOCF)									
UltIMMa-1	82	2,33 (1,08)	0,40 (0,65)	-1,90 (0,11)	31	2,45 (1,12)	1,03 (1,20)	-1,29 (0,16)	-0,61 [-0,95; -0,28] 0,037
UltIMMa-2	67	2,40 (1,19)	0,33 (0,68)	-2,00 (0,10)	25	2,40 (1,08)	0,75 (0,91)	-1,58 (0,16)	-0,41 [-0,77; -0,06] 0,380
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	149	2,36 (1,13)	0,37 (0,66)	-1,95 (0,08)	56	2,43 (1,09)	0,91 (1,08)	-1,44 (0,11)	-0,51 [-0,75; -0,27] 0,032
Interaktionstest[3]									0,347

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: p-Wert anhand des van Elteren-Tests
3: basierend auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

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

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

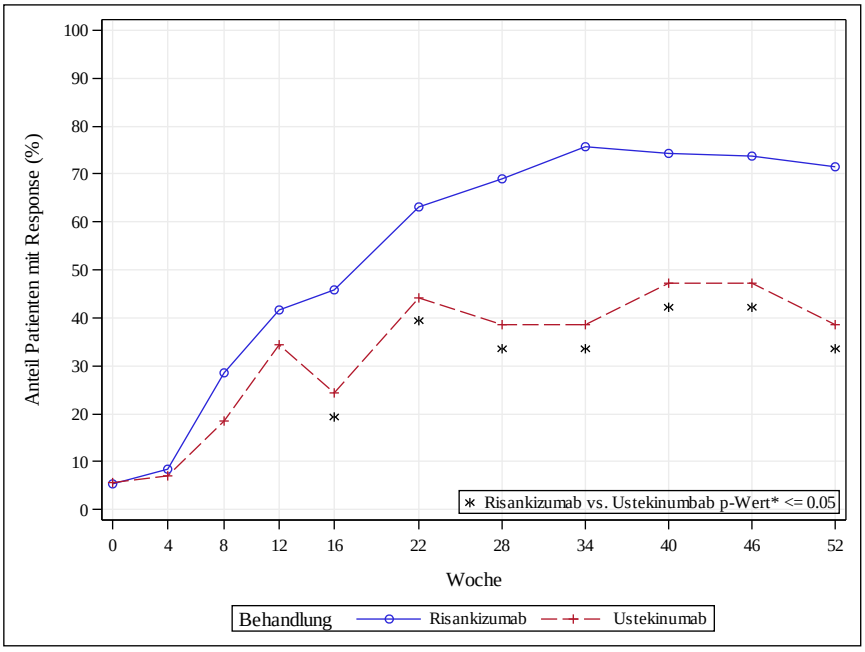
	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**OR[1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**RD[1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52					
UltIMMa-1	69/100 (69,0)	13/34 (38,2)	1,76 [1,13; 2,75] 0,013	3,66 [1,61; 8,36] 0,002	31,47 [12,27; 50,67] 0,001
UltIMMa-2	67/90 (74,4)	14/36 (38,9)	1,90 [1,25; 2,90] 0,003	5,22 [2,18; 12,45] < 0,001	36,39 [18,09; 54,7] < 0,001
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	136/190 (71,6)	27/70 (38,6)	1,85 [1,36; 2,51] < 0,001	4,24 [2,36; 7,65] < 0,001	33,45 [20,55; 46,36] < 0,001
Interaktionstest[2]			0,833		

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.
2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

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

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

Um einen zeitlichen Überblick über die PSS-Responder (Juckreiz) zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve für den Anteil der Patienten ohne Juckreiz zu den einzelnen Zeitpunkten (Abbildung 14) sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 präsentiert (Tabelle 4-40).



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

Abbildung 14: Verlaufskurve für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		**Ustekinumab**		**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**HR[1] [95 % KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0					
UltIMMa-1	87/100 (87,0)	5,06 [2,83; 5,09]	20/33 (60,6)	7,85 [2,92; NB]	1,97 [1,20; 3,23] 0,006
UltIMMa-2	79/90 (87,8)	3,14 [2,04; 4,90]	29/36 (80,6)	4,86 [2,79; 5,09]	1,19 [0,77; 1,83] 0,413
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	166/190 (87,4)	3,71 [2,79; 5,06]	49/69 (71,0)	5,08 [2,92; 7,85]	1,52 [1,10; 2,10] 0,011
Interaktionstest[3]					0,155

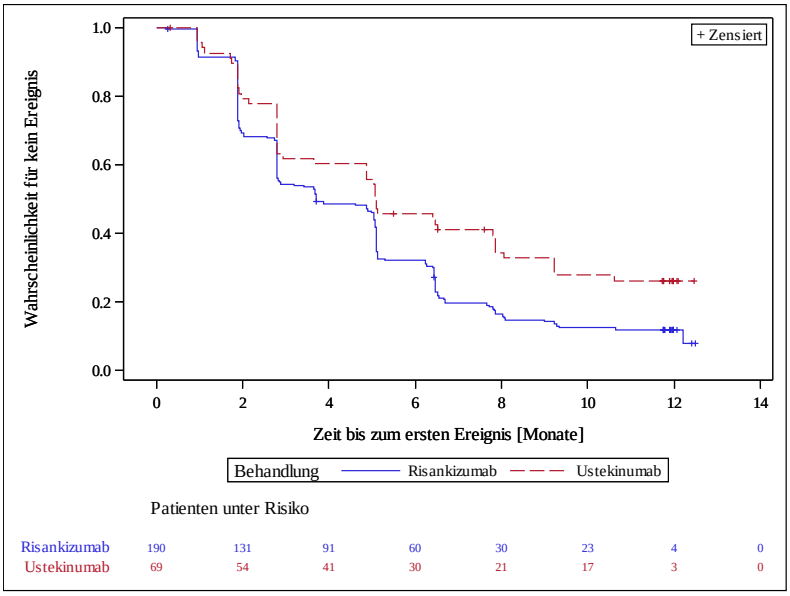
	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**HR[1] [95 % KI] p-Wert[2]**

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: basierend auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
4: das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

Ein Patient im Ustekinumab-Arm (UltIMMa-1) wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

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

Bereits nach 3,71 Monaten erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung eine PSS (Juckreiz) von 0, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Ustekinumab-Behandlung bei 5,08 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Ustekinumab war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab (HR [95 %-KI] der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 1,52 [1,10; 2,10]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,011).



Ein Patient im Ustekinumab-Arm wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 52 in Form von einem Forest-Plot dargestellt.

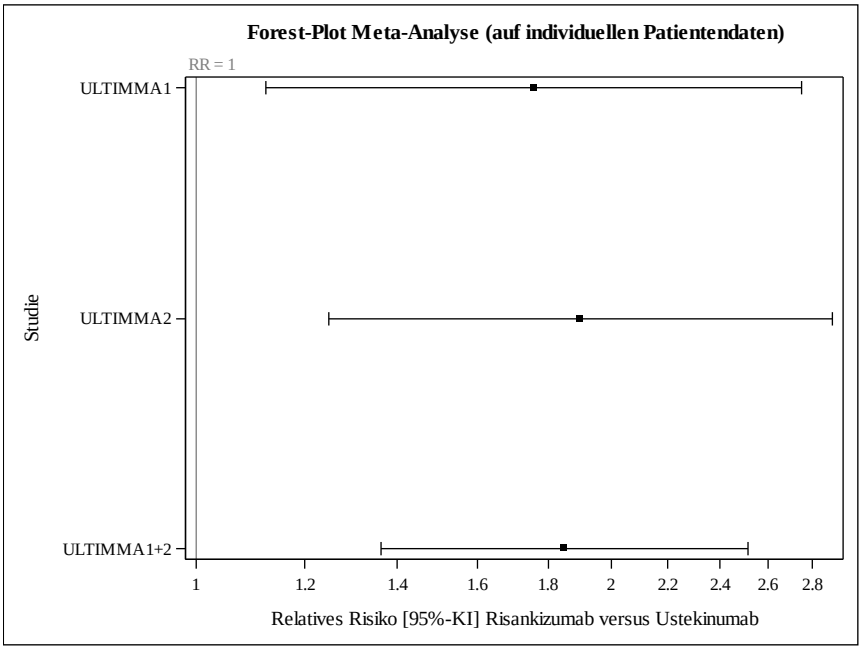


Abbildung 16: Forest-Plot für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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 4-41: Operationalisierung von PSS (Schmerz)

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	**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 täglich von Visite 2 (Tag 1) bis Visite 6 (Woche 16) und danach zu Woche 22, 28, 34, 40, 46 und 52 erhoben. Folgende Analysen werden in den ITT-Populationen dargestellt: - Mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit PSS-Baselinewert (Schmerz), Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. 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 52. Die Responderanalyse wurde mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt.
UltIMMa-2	Analog zur UltIMMa-1
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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Schmerz) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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 der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet. 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 (bis auf Baseline in der Studie UltIMMa-2) über 80,0 % (Tabelle 4-43). 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 4-43: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Schmerz) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	UltIMMa-1		**UltIMMa-2**		**UltIMMa-1 + UltIMMa-2**	
Zeitpunkt	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**
Baseline	82/100 (82,0)	31/34 (91.2)	67/90 (74,4)	25/36 (69,4)	149/190 (78,4)	56/70 (80,0)
Woche 4	100/100 (100,0)	32/34 (94,1)	84/90 (93,3)	35/36 (97,2)	184/190 (96,8)	67/70 (95,7)
Woche 8	95/100 (95,0)	33/34 (97,1)	84/90 (93,3)	34/36 (94,4)	179/190 (94,2)	67/70 (95,7)
Woche 12	96/100 (96,0)	31/34 (91,2)	80/90 (88,9)	30/36 (83,3)	176/190 (92,6)	61/70 (87,1)
Woche 16	93/100 (93,0)	29/34 (85,3)	77/90 (85,6)	30/36 (83,3)	170/190 (89,5)	59/70 (84,3)
Woche 22	97/100 (97,0)	33/34 (97,1)	87/90 (96,7)	34/36 (94,4)	184/190 (96,8)	67/70 (95,7)
Woche 28	97/100 (97,0)	31/34 (91,2)	87/90 (96,7)	34/36 (94,4)	184/190 (96,8)	65/70 (92,9)
Woche 34	96/100 (96,0)	31/34 (91,2)	78/90 (86,7)	33/36 (91,7)	174/190 (91,6)	64/70 (91,4)
Woche 40	97/100 (97,0)	31/34 (91,2)	84/90 (93,3)	32/36 (88,9)	181/190 (95,3)	63/70 (90,0)
Woche 46	97/100 (97,0)	29/34 (85,3)	87/90 (96,7)	29/36 (80,6)	184/190 (96,8)	58/70 (82,9)
Woche 52	96/100 (96,0)	30/34 (88,2)	86/90 (95,6)	29/36 (80,6)	182/190 (95,8)	59/70 (84,3)
ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale						

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 52 (LOCF)									
UltIMMa-1	82	1,49 (1,19)	0,25 (0,63)	-1,20 (0,11)	31	1,52 (1,36)	0,84 (1,13)	-0,64 (0,15)	-0,56 [-0,88; -0,24] 0,014
UltIMMa-2	67	1,58 (1,27)	0,22 (0,62)	-1,32 (0,09)	25	1,68 (1,07)	0,35 (0,61)	-1,19 (0,14)	-0,13 [-0,42; 0,16] 0,453
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	149	1,53 (1,22)	0,24 (0,62)	-1,26 (0,07)	56	1,59 (1,23)	0,62 (0,96)	-0,88 (0,10)	-0,38 [-0,59; -0,16] 0,178
Interaktionstest[3]									**0,048**

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: p-Wert anhand des van Elteren-Tests
3: basierend auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Square-Mittelwert; LOCF: Last Observation Carried Forward; 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 52 Wochen

Für den Endpunkt mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) zeigte der Interaktionstest der Meta-Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis für den Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,048), daher werden die Studien einzeln betrachtet und der Gesamtschätzer der Meta-Analyse ergänzend in der Tabelle 4-44 berichtet. Sowohl in Studie UltIMMa-1 als auch in der Studie UltIMMa-2 zeigte sich jeweils in beiden Behandlungsgruppen eine Verbesserung der Schmerzen von Studienbeginn zu Woche 52, wobei die Verbesserung jeweils im Risankizumab-Arm höher war. Der Behandlungsunterschied war allerdings nur in der Studie UltIMMa-1 zugunsten von Risankizumab statistisch signifikant (MWD [95 %-KI]: -0,56 [-0,88; -0,24]; p-Wert des van Elteren-Test: 0,014).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

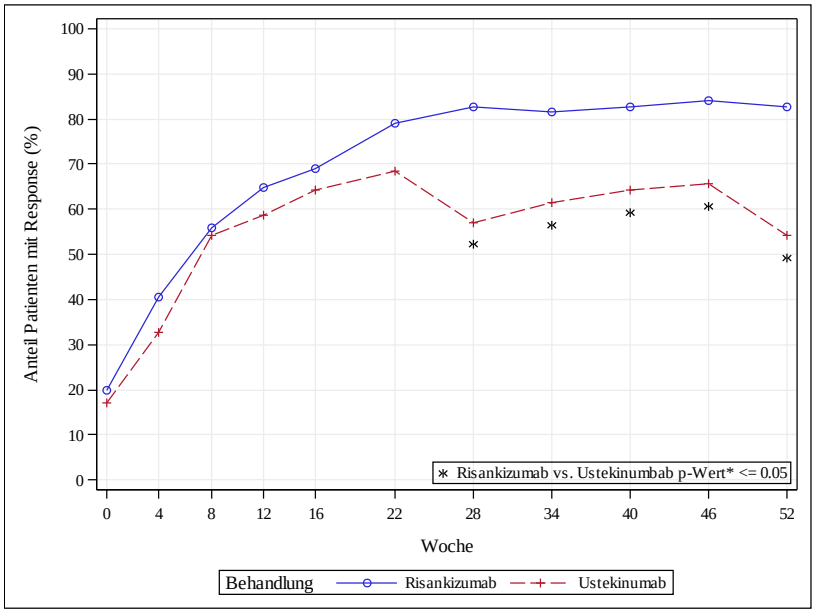
	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**OR[1] [95 %-KI] p-Wert**	**RD[1] [95 %-KI] p-Wert**
Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 52					
UltIMMa-1	82/100 (82,0)	17/34 (50,0)	1,59 [1,13; 2,25] 0,008	4,86 [2,00; 11,79] < 0,001	31,36 [12,96; 49,76] 0,001
UltIMMa-2	75/90 (83,3)	21/36 (58,3)	1,41 [1,06; 1,88] 0,018	4,35 [1,72; 11,04] 0,002	25,27 [7,58; 42,97] 0,005
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	157/190 (82,6)	38/70 (54,3)	1,49 [1,20; 1,86] < 0,001	4,60 [2,44; 8,69] < 0,001	28,36 [15,58; 41,14] < 0,001
Interaktionstest[2]			0,512		

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

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

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 52 war der Anteil der Patienten ohne Schmerz im Risankizumab-Arm höher als im Ustekinumab-Arm (82,6 % versus 54,3 %). Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab (RR [95 %-KI] der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 1,49 [1,20; 1,86]; 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 (PSS Schmerz von 0) zu den einzelnen Zeitpunkten präsentiert (Abbildung 17) sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 dargestellt (Tabelle 4-46).



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

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

Der Anteil der Patienten ohne Schmerz in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ist im Risankizumab-Arm zu jeder Woche höher als im Ustekinumab-Arm. Ab Woche 28 (durchgehend an allen Messzeitpunkten bis Woche 52) ist der Anteil an Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		**Ustekinumab**		**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**HR[1] [95 % KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0					
UltIMMa-1	92/100 (92,0)	1,87 [1,87; 2,56]	26/33 (78,8)	1,87 [0,95; 3,65]	1,25 [0,80; 1,94] 0,239
UltIMMa-2	86/90 (95,6)	1,87 [0,99; 2,79]	30/36 (83,3)	1,87 [1,12; 2,83]	1,25 [0,81; 1,91] 0,328
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	178/190 (93,7)	1,87 [1,87; 1,94]	56/69 (81,2)	1,87 [1,87; 2,83]	1,27 [0,94; 1,73] 0,128

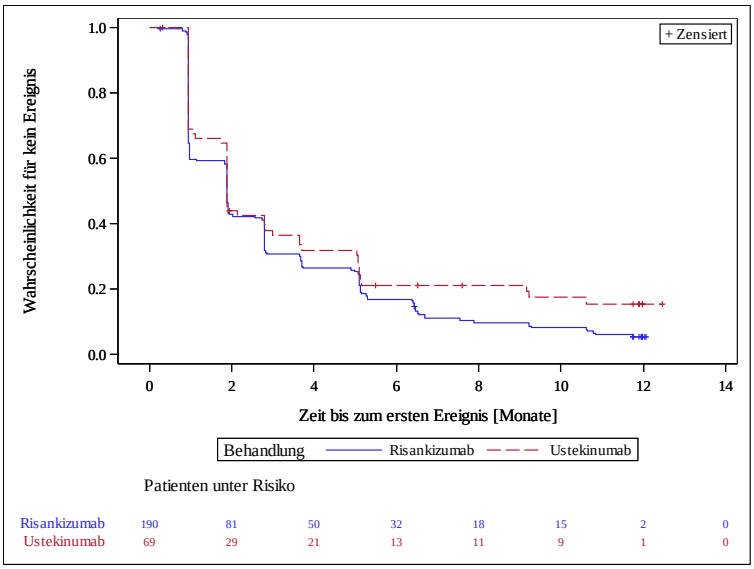
	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**[4]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**[4]	**HR**[1] **[95 % KI] p-Wert**[2]
Interaktionstest[3]					0,771

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: basierend auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
4: das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

Ein Patient im Ustekinumab-Arm (UltIMMa-1) wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard-Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale

In beiden Behandlungsgruppen lag die mediane Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 bei 1,87 Monaten. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI] der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 1,27 [0,94; 1,73]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,128).



Ein Patient im Ustekinumab-Arm wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts PSS (Schmerz) von 0 (Responder) zu Woche 52 in Form von einem Forest-Plot dargestellt.

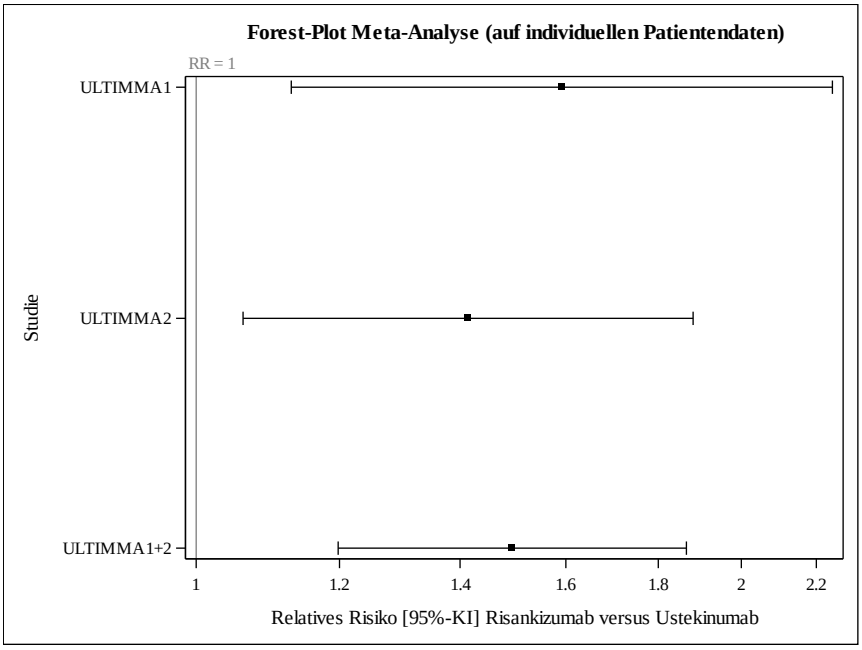


Abbildung 19: Forest-Plot für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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 4-47: Operationalisierung von PSS (Rötung)

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	**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 täglich von Visite 2 (Tag 1) bis Visite 6 (Woche 16) und danach zu Woche 22, 28, 34, 40, 46 und 52 erhoben. Folgende Analysen werden in den ITT-Populationen dargestellt: - Mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit PSS-Baselinewert (Rötung), Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. 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 52. Die Responderanalyse wurde mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (RR, OR, RD und p-Werte) Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt.
UltIMMa-2	Analog zur UltIMMa-1
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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Rötung) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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 der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet. 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 (bis auf Baseline in der Studie UltIMMa-2) über 80,0 % (Tabelle 4-49). 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 4-49: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Rötung) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	UltIMMa-1		**UltIMMa-2**		**UltIMMa-1 + UltIMMa-2**	
Zeitpunkt	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**
Baseline	82/100 (82,0)	31/34 (91,2)	67/90 (74,4)	25/36 (69,4)	149/190 (78,4)	56/70 (80,0)
Woche 4	100/100 (100,0)	32/34 (94,1)	84/90 (93,3)	35/36 (97,2)	184/190 (96,8)	67/70 (95,7)
Woche 8	95/100 (95,0)	33/34 (97,1)	84/90 (93,3)	34/36 (94,4)	179/190 (94,2)	67/70 (95,7)
Woche 12	96/100 (96,0)	31/34 (91,2)	80/90 (88,9)	30/36 (83,3)	176/190 (92,6)	61/70 (87,1)
Woche 16	93/100 (93,0)	29/34 (85,3)	77/90 (85,6)	30/36 (83,3)	170/190 (89,5)	59/70 (84,3)
Woche 22	97/100 (97,0)	33/34 (97,1)	87/90 (96,7)	34/36 (94,4)	184/190 (96,8)	67/70 (95,7)
Woche 28	97/100 (97,0)	31/34 (91,2)	87/90 (96,7)	34/36 (94,4)	184/190 (96,8)	65/70 (92,9)
Woche 34	96/100 (96,0)	31/34 (91,2)	78/90 (86,7)	33/36 (91,7)	174/190 (91,6)	64/70 (91,4)
Woche 40	97/100 (97,0)	31/34 (91,2)	84/90 (93,3)	32/36 (88,9)	181/190 (95,3)	63/70 (90,0)
Woche 46	97/100 (97,0)	29/34 (85,3)	87/90 (96,7)	29/36 (80,6)	184/190 (96,8)	58/70 (82,9)
Woche 52	96/100 (96,0)	30/34 (88,2)	86/90 (95,6)	29/36 (80,6)	182/190 (95,8)	59/70 (84,3)
ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale						

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 52 (LOCF)									
UltIMMa-1	82	2,39 (1,03)	0,40 (0,63)	-1,95 (0,11)	31	2,65 (1,08)	1,13 (1,20)	-1,26 (0,16)	-0,69 [-1,03; -0,36] 0,134
UltIMMa-2	67	2,54 (0,97)	0,30 (0,63)	-2,17 (0,10)	25	2,52 (0,82)	0,67 (0,98)	-1,81 (0,16)	-0,36 [-0,71; -0,01] 0,487
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	149	2,46 (1,00)	0,36 (0,63)	-2,07 (0,08)	56	2,59 (0,97)	0,92 (1,12)	-1,53 (0,11)	-0,54 [-0,77; -0,30] 0,113
Interaktionstest[3]									0,140

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: p-Wert anhand des van Elteren-Tests
3: basierend auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Square-Mittelwerts; LOCF: Last Observation Carried Forward; 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 52 Wochen

In der Meta-Analyse der beiden Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigte sich in der Bewertung der PSS (Rötung) nach 52 Wochen im Risankizumab-Arm eine Verbesserung um -2,07 Punkte und im Ustekinumab-Arm eine Verbesserung um -1,53 Punkte. Der Behandlungsunterschied war jedoch gemäß des van Elteren-Tests nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,113), wobei der Punktschätzer zugunsten von Risankizumab zeigte.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für PSS (Rötung) von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

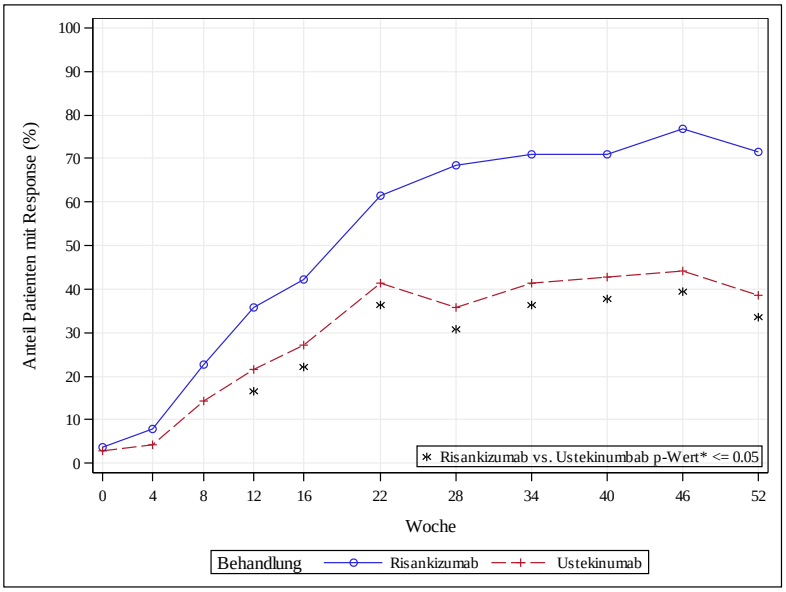
	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR[1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**OR[1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**RD[1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 52					
UltIMMa-1	68/100 (68,0)	12/34 (35,3)	1,97 [1,23; 3,16] 0,005	3,99 [1,74; 9,15] 0,001	32,36 [13,82; 50,91] 0,001
UltIMMa-2	68/90 (75,6)	15/36 (41,7)	1,82 [1,22; 2,71] 0,003	5,45 [2,23; 13,29] < 0,001	35,52 [17,39; 53,65] < 0,001
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	136/190 (71,6)	27/70 (38,6)	1,85 [1,37; 2,52] < 0,001	4,43 [2,44; 8,04] < 0,001	33,79 [20,99; 46,59] < 0,001
Interaktionstest[2]			0,855		

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

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

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 52 war der Anteil der Patienten ohne Rötung im Risankizumab-Arm höher als im Ustekinumab-Arm (71,6 % versus 38,6 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab (RR [95 %-KI] der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 1,85 [1,37; 2,52]; 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 20) sowie die Zeit bis zur ersten PSS (Rötung) von 0 (Tabelle 4-52) präsentiert.



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

Abbildung 20: Verlaufskurve für PSS (Rötung) von 0 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

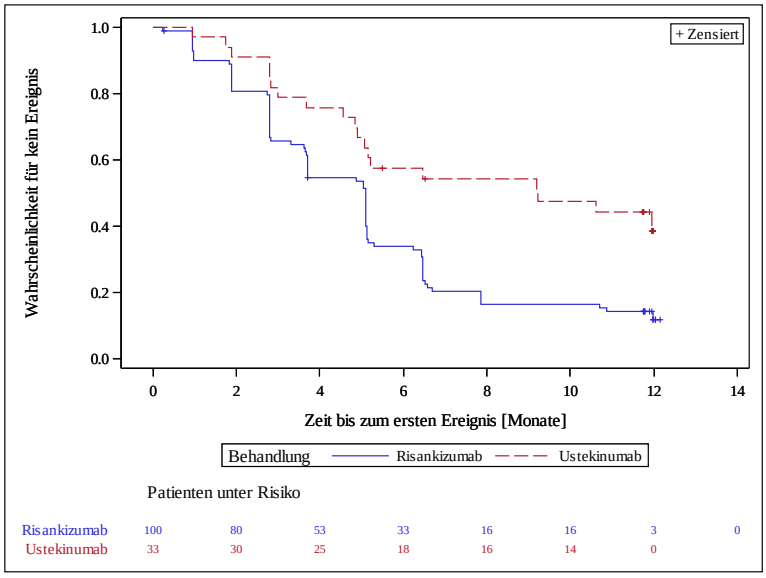
Der Anteil der Patienten ohne Rötung in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ist im Risankizumab-Arm zu jedem Messzeitpunkt höher als im Ustekinumab-Arm. Ab dem Messzeitpunkt zu Woche 12 zeigt sich für jeden Messzeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Risankizumab.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		**Ustekinumab**		**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**HR[1] [95 % KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0					
UltIMMa-1	85/100 (85,0)	5,09 [3,71; 5,09]	19/33 (57,6)	9,23 [4,9; NB]	2,15 [1,30; 3,57] 0,003
UltIMMa-2	79/90 (87,8)	4,75 [2,79; 5,09]	31/36 (86,1)	4,80 [2,79; 6,37]	1,01 [0,66; 1,55] 0,939
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	164/190 (86,3)	5,03 [3,71; 5,09]	50/69 (72,5)	5,13 [4,76; 7,98]	1,45 [1,06; 2,01] 0,030
Interaktionstest[3]					**0,020**

	Risankizumab		**Ustekinumab**		**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**HR[1] [95 % KI] p-Wert[2]**
1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen 2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test 3: basierend auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell 4: das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet Ein Patient im Ustekinumab-Arm (UltIMMa-1) wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte. ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar; HR: Hazard-Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale					

Für die Time-to-Event-Analyse zeigte der Interaktionstest der Meta-Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis für den Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,020), daher werden die Ergebnisse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 getrennt betrachtet. Bezüglich der Studie UltIMMa-1 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab. Die mediane Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 betrug 5,09 Monate, während die mediane Zeit bei den Patienten im Ustekinumab-Arm bei 9,23 Monate lag (HR [95 %-KI] der Studie UltIMMa-1: 2,15 [1,30; 3,57]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,003). Bezüglich der Studie UltIMMa-2 war die mediane Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (4,75 versus 4,80 Monate; HR [95 %-KI] der Studie UltIMMa-2: 1,01 [0,66; 1,55]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,939).



Ein Patient im Ustekinumab-Arm wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 aus RCT (UltIMMa-1) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

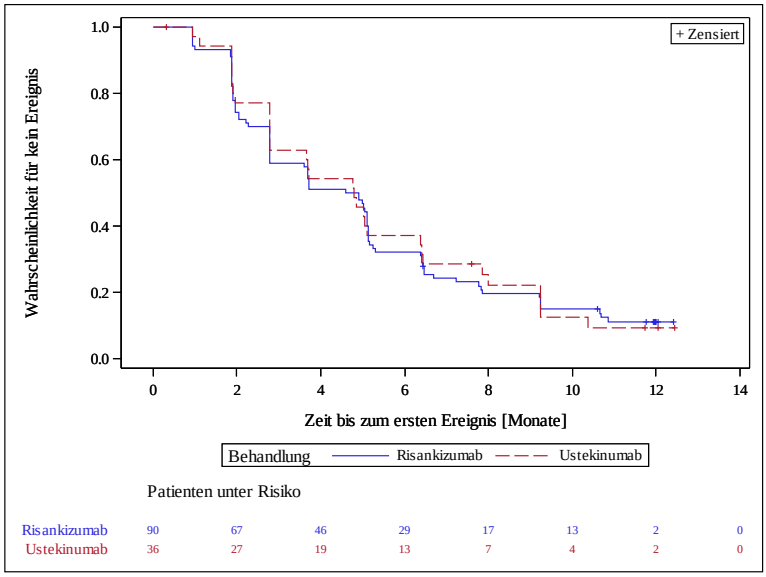


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 aus RCT (UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts PSS (Rötung) von 0 (Responder) zu Woche 52 in Form von einem Forest-Plot dargestellt.

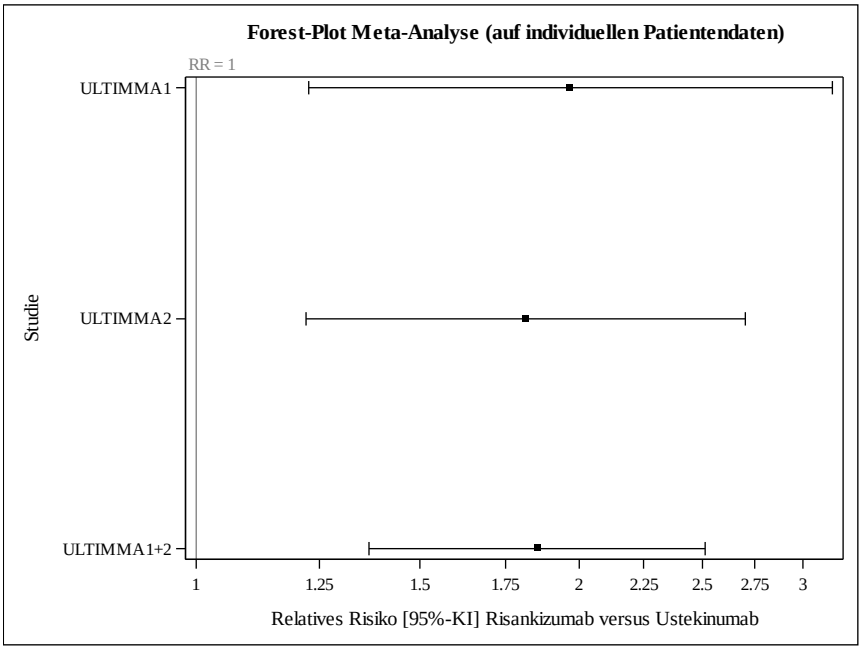


Abbildung 23: Forest-Plot für PSS (Rötung) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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 4-53: Operationalisierung von PSS (Brennen)

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	**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 täglich von Visite 2 (Tag 1) bis Visite 6 (Woche 16) und danach zu Woche 22, 28, 34, 40, 46 und 52 erhoben. Folgende Analysen werden in den ITT-Populationen dargestellt: - Mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit PSS-Baselinewert (Brennen), Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. 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 52. Die Responderanalyse wurde mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert. - Die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 wurde mittels Cox-Proportional Hazard Regression mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt.
UltIMMa-2	Analog zur UltIMMa-1
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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS (Brennen) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet. 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 (bis auf Baseline in der Studie UltIMMa-2) über 80,0 % (Tabelle 4-55). 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 4-55: Rücklaufquote für den Fragebogen PSS (Brennen) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	UltIMMa-1		**UltIMMa-2**		**UltIMMa-1 + UltIMMa-2**	
Zeitpunkt	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**
Baseline	82/100 (82,0)	31/34 (91,2)	67/90 (74,4)	25/36 (69,4)	149/190 (78,4)	56/70 (80,0)
Woche 4	100/100 (100,0)	32/34 (94,1)	84/90 (93,3)	35/36 (97,2)	184/190 (96,8)	67/70 (95,7)
Woche 8	95/100 (95,0)	33/34 (97,1)	84/90 (93,3)	34/36 (94,4)	179/190 (94,2)	67/70 (95,7)
Woche 12	96/100 (96,0)	31/34 (91,2)	80/90 (88,9)	30/36 (83,3)	176/190 (92,6)	61/70 (87,1)
Woche 16	93/100 (93,0)	29/34 (85,3)	77/90 (85,6)	30/36 (83,3)	170/190 (89,5)	59/70 (84,3)
Woche 22	97/100 (97,0)	33/34 (97,1)	87/90 (96,7)	34/36 (94,4)	184/190 (96,8)	67/70 (95,7)
Woche 28	97/100 (97,0)	31/34 (91,2)	87/90 (96,7)	34/36 (94,4)	184/190 (96,8)	65/70 (92,9)
Woche 34	96/100 (96,0)	31/34 (91,2)	78/90 (86,7)	33/36 (91,7)	174/190 (91,6)	64/70 (91,4)
Woche 40	97/100 (97,0)	31/34 (91,2)	84/90 (93,3)	32/36 (88,9)	181/190 (95,3)	63/70 (90,0)
Woche 46	97/100 (97,0)	29/34 (85,3)	87/90 (96,7)	29/36 (80,6)	184/190 (96,8)	58/70 (82,9)
Woche 52	96/100 (96,0)	30/34 (88,2)	86/90 (95,6)	29/36 (80,6)	182/190 (95,8)	59/70 (84,3)

ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptoms Scale

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)1**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)1**	**Differenz Δ [95 %-KI]1 p-Wert2**
Mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 52 (LOCF)									
UltIMMa-1	82	1,70 (1,19)	0,21 (0,61)	-1,42 (0,11)	31	1,58 (1,06)	0,65 (1,2)	-1,00 (0,16)	-0,42 [-0,75; -0,08] 0,065
UltIMMa-2	67	1,91 (1,29)	0,22 (0,62)	-1,68 (0,09)	25	2,04 (1,10)	0,34 (0,59)	-1,59 (0,14)	-0,09 [-0,39; 0,20] 0,654
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	149	1,79 (1,24)	0,22 (0,62)	-1,54 (0,07)	56	1,79 (1,09)	0,51 (0,98)	-1,26 (0,11)	-0,28 [-0,51; -0,06] 0,282
Interaktionstest[3]									0,146

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: p-Wert anhand des van Elteren-Tests
3: basierend auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

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

In der Meta-Analyse der beiden Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigte sich in der Bewertung der PSS (Brennen) nach 52 Wochen im Risankizumab-Arm eine Verbesserung um -1,54 Punkte und im Ustekinumab-Arm eine Verbesserung um -1,26 Punkte im Vergleich zu Baseline. Der Behandlungsunterschied war jedoch anhand des van Elteren-Test nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,282), wobei der Punktschätzer aber zugunsten von Risankizumab zeigte.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für PSS (Brennen) von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

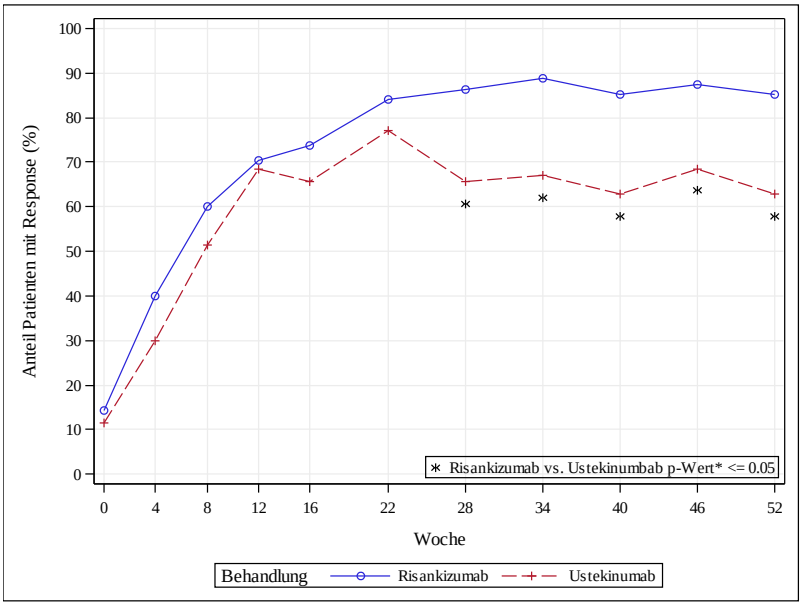
	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**	**RR[1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**OR[1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**RD[1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) zu Woche 52					
UltIMMa-1	85/100 (85,0)	23/34 (67,6)	1,26 [0,98; 1,61] 0,070[3]	2,71 [1,07; 6,87] 0,035	15,24 [-2,79; 33,28] 0,098
UltIMMa-2	77/90 (85,6)	21/36 (58,3)	1,47 [1,1; 1,96] 0,009	4,61 [1,85; 11,53] 0,001	27,43 [9,85; 45,01] 0,002
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	162/190 (85,3)	44/70 (62,9)	1,34 [1,11; 1,63] 0,002	3,51 [1,86; 6,64] < 0,001	22,11 [9,68; 34,54] < 0,001
Interaktionstest[2]			0,423		

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.
2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
3: Modell hat nicht konvergiert, daher wurde das Modell ohne Stratifizierungsvariablen berechnet

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

Bezüglich der Responderanalysen zu Woche 52 war der Anteil der Patienten ohne Brennen im Risankizumab-Arm höher als im Ustekinumab-Arm (85,3 % versus 62,9 %). Es zeige sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab (RR [95 %-KI] der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 1,34 [1,11; 1,63]; p-Wert: 0,002).

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 24) sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 präsentiert (Tabelle 4-58).



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

Abbildung 24: Verlaufskurve für PSS (Brennen) von 0 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

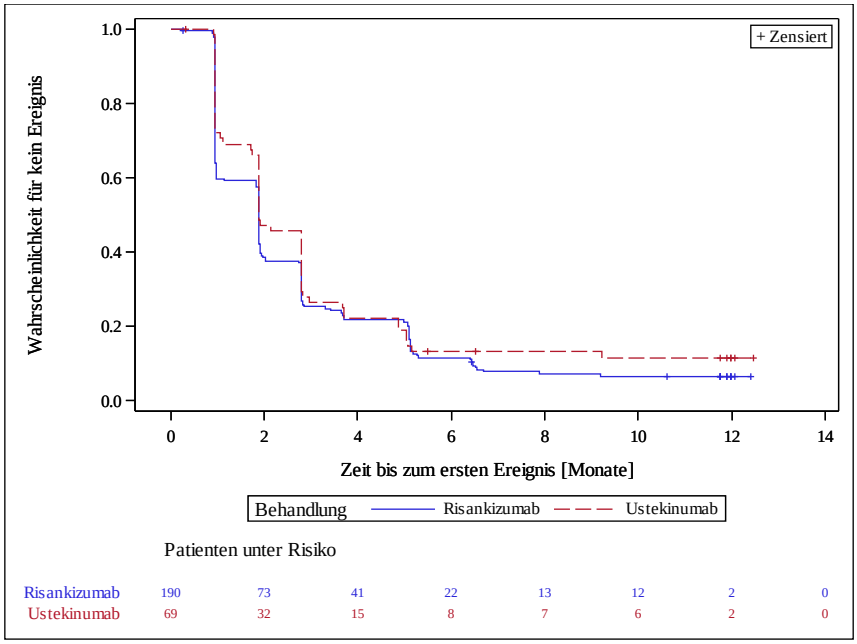
Der Anteil der Patienten ohne Brennen in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ist im Risankizumab-Arm zu jeder Woche höher als im Ustekinumab-Arm. Ab dem Messzeitpunkt zu Woche 28 zeigt sich für jeden weiteren Messzeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		**Ustekinumab**		**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**HR[1] [95 % KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0					
UltIMMa-1	93/100 (93,0)	1,87 [0,99; 1,87]	28/33 (84,8)	2,79 [1,87; 2,79]	1,33 [0,87; 2,05] 0,189
UltIMMa-2	83/90 (92,2)	1,91 [1,87; 2,79]	32/36 (88,9)	1,87 [1,12; 2,79]	0,97 [0,64; 1,48] 0,839
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	176/190 (92,6)	1,87 [NB; NB]	60/69 (87,0)	1,87 [1,87; 2,79]	1,16 [0,86; 1,56] 0,437
Interaktionstest[3]					0,198

	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**[4]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**[4]	**HR**[1] **[95 % KI] p-Wert**[2]
1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen 2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test 3: basierend auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell 4: das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht erreicht oder nicht berechenbar, HR: Hazard-Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale					

In beiden Behandlungsgruppen lag die mediane Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bei 1,87 Monaten. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,16 [0,86; 1,56] p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,437).



Ein Patient im Ustekinumab-Arm wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts PSS (Brennen) von 0 (Responder) zu Woche 52 in Form von einem Forest-Plot dargestellt.

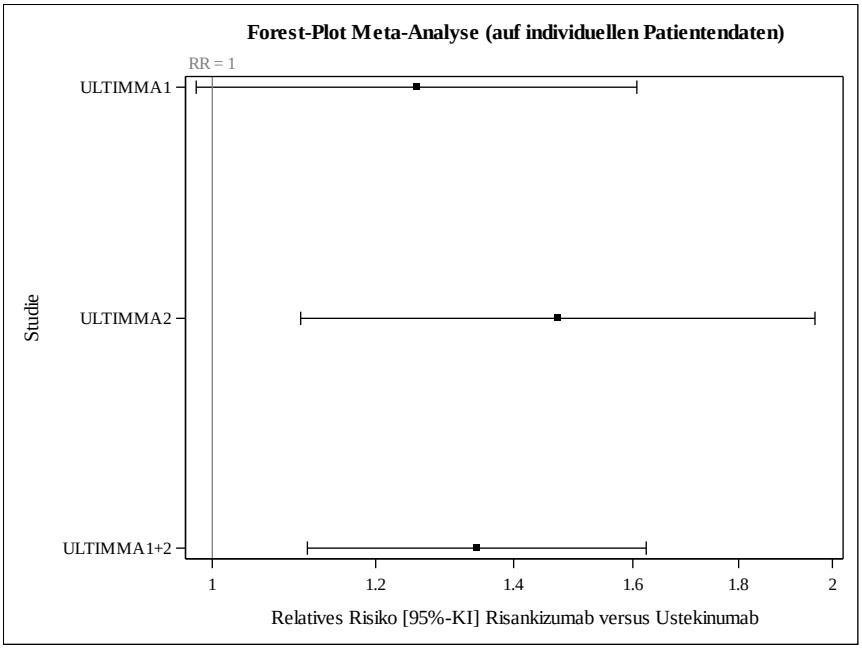


Abbildung 26: Forest-Plot für PSS (Brennen) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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 4-59: Operationalisierung von NAPSI

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	**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 Fingernagels kann 2 Punkte zur Maximalpunktzahl beitragen. Die Werte des NAPSI bewegen sich zwischen 0 und 80, da nur die Nagelpsoriasis an den Fingernägeln erfasst wurde. Niedrigere Werte spiegeln eine geringere Ausprägung wider. Der NAPSI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Studienbeginn, Woche 16 und zu Woche 52 Folgende Analysen werden in den Patienten der ITT-Population, die zu Beginn der Studie eine Nagelbeteiligung hatten (NAPSI > 0), dargestellt: - Mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) in Woche 52. Die Responderanalyse wurde mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.
UltIMMa-2	Analog zur UltIMMa-1
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; 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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSI in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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 der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B), die zu Beginn der Studien 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.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet. Weiterhin liegen 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 4-61: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52 (LOCF)									
UltIMMa-1	67	23,61 (21,26)	5,04 (11,28)	-19,16 (1,80)	25	24,48 (28,03)	12,44 (22,10)	-12,15 (2,65)	-7,00 [-12,72; -1,29] 0,017
UltIMMa-2	50	24,60 (18,18)	3,72 (7,28)	-22,28 (1,97)	20	28,50 (23,97)	14,40 (21,90)	-12,56 (2,86)	-9,72 [-16,23; -3,21] 0,004
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	117	24,03 (19,92)	4,48 (9,76)	-20,73 (1,30)	45	26,27 (26,09)	13,31 (21,78)	-12,42 (1,92)	-8,31 [-12,53; -4,09] < 0,001
Interaktionstest[2]									0,524

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: basierend auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
Endpunkt Studie	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen									

Die Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigte für die mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]: -8,31 [-12,53; -4,09]; p-Wert: < 0,001).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für NAPSI von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
Endpunkt 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**
Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) zu Woche 52					
UltIMMa-1	34/68 (50,0)	10/25 (40,0)	1,22 [0,72; 2,06] 0,454	1,54 [0,58; 4,08] 0,381	10,34 [-11,38; 32,07] 0,351
UltIMMa-2	31/50 (62,0)	9/22 (40,9)	1,52 [0,89; 2,6] 0,124	2,34 [0,82; 6,68] 0,113	19,50 [-4,8; 43,8] 0,116
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	65/118 (55,1)	19/47 (40,4)	1,38 [0,95; 2,01] 0,090	1,94 [0,96; 3,94] 0,065	15,95 [-0,25; 32,15] 0,054
Interaktionstest[2]			0,653		
1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. 2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Zu Woche 52 war der Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 im Risankizumab-Arm größer als im Ustekinumab-Arm (55,1 % versus 40,4 %), allerdings war der Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,38 [0,95; 2,01]; p-Wert: 0,090).

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.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts NAPSI von 0 (Responder) zu Woche 52 in Form von einem Forest-Plot dargestellt.

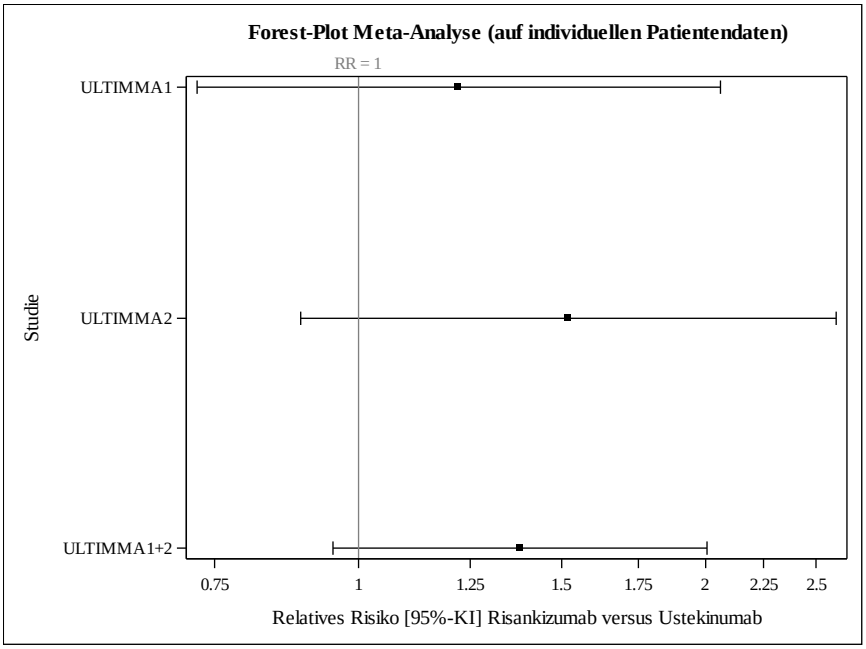


Abbildung 27: Forest-Plot für NAPSI von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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 4-63: Operationalisierung von PPASI

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	**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 folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Studienbeginn, Woche 16 und zu Woche 52. Folgende Analysen werden in den ITT-Populationen, die zu Beginn der Studie eine palmoplantare Beteiligung hatten (PPASI > 0), dargestellt: - Mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0) in Woche 52. Die Responderanalyse wurde mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.
UltIMMa-2	Analog zur UltIMMa-1
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PPASI: Palmoplantar 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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PPASI in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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 der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B), die zu Beginn der Studien 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.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet. Weiterhin liegen 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 4-65: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 52 (LOCF)									
UltIMMa-1	35	6,09 (5,96)	0,09 (0,24)	-5,78 (0,28)	11	4,55 (5,36)	1,20 (1,92)	-4,54 (0,39)	-1,24 [-1,91; -0,57] < 0,001
UltIMMa-2	32	8,56 (10,21)	0,00 (0,00)	-8,82 (0,13)	13	9,58 (15,54)	0,46 (1,66)	-8,36 (0,22)	-0,47 [-0,96; 0,03] 0,064
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	67	7,27 (8,30)	0,05 (0,18)	-7,21 (0,12)	24	7,28 (12,04)	0,80 (1,78)	-6,44 (0,20)	-0,77 [-1,18; -0,37] < 0,001
Interaktionstest[2]									0,086

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: basierend auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen

Die Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigte für die mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 52 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]: -0,77 [-1,18; -0,37]; p-Wert: < 0,001).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für PPASI (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
Endpunkt 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**
Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0) zu Woche 52					
UltIMMa-1	30/36 (83,3)	6/11 (54,5)	1,53 [0,87; 2,67] 0,137[3]	4,85 [0,95; 24,81] 0,058	28,79 [-3,06; 60,63][3] 0,076
UltIMMa-2	31/32 (96,9)	11/13 (84,6)	1,14 [0,90; 1,46] 0,269[3]	5,00 [0,34; 74,52] 0,243	5,41 [-39,38; 50,20] 0,813
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	61/68 (89,7)	17/24 (70,8)	1,24 [0,95; 1,60] 0,109[3]	3,73 [1,01; 13,72] 0,048	16,16 [-8,63; 40,95] 0,201
Interaktionstest[2]			0,317[3]		

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.
2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
3: Modell für die Berechnung des RR hat nicht konvergiert, daher RR und Interaktionstest anhand des Modells ohne Stratifizierungsvariablen berechnet

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

Zu Woche 52 war der Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0) in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 im Risankizumab-Arm größer als im Ustekinumab-Arm (89,7 % versus 70,8 %), allerdings war der Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI] der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 1,24 [0,95; 1,60]; p-Wert: 0,109).

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.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts PPASI von 0 (Responder) zu Woche 52 in Form von einem Forest-Plot dargestellt.

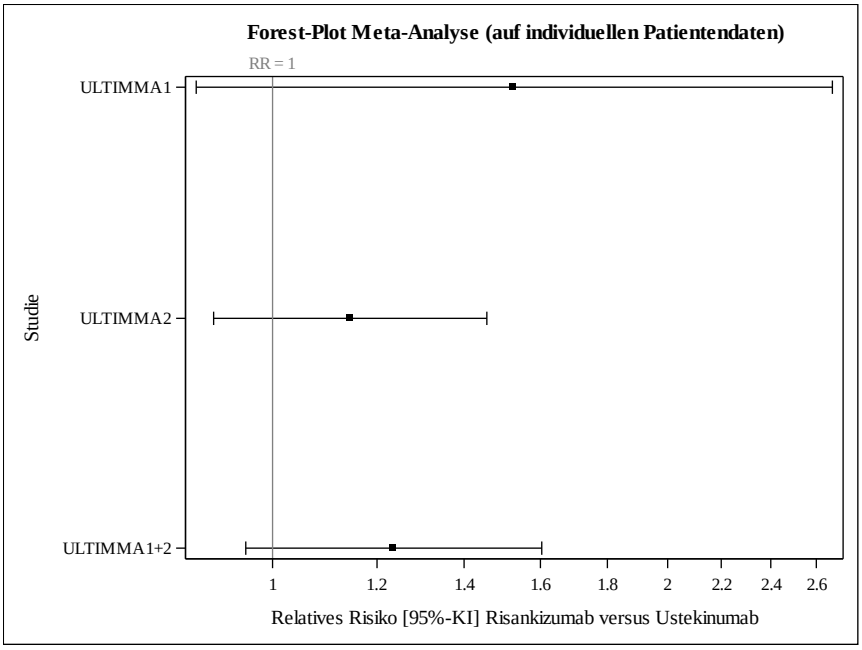


Abbildung 28: Forest-Plot für PPASI von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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 4-67: Operationalisierung von PSSI

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	**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 folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Studienbeginn, Woche 16 und zu Woche 52. Folgende Analysen werden in den ITT-Populationen, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Kopfhaut hatten (PSSI > 0), dargestellt: - Mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) in Woche 52. Die Responderanalyse wurde mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (RR, OR, RD und p-Werte). Fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert.
UltIMMa-2	Analog zur UltIMMa-1
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PSSI: Psoriasis Scalp 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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSSI in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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 der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B), die zu Beginn der Studien 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.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet. Weiterhin liegen 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 4-69: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52 (LOCF)									
UltIMMa-1	90	21,60 (14,81)	0,37 (1,97)	-19,56 (0,66)	29	13,90 (9,18)	4,90 (9,53)	-14,46 (1,02)	-5,11 [-7,27; -2,95] < 0,001
UltIMMa-2	80	19,83 (15,10)	0,88 (2,68)	-19,26 (0,45)	26	21,15 (16,34)	2,23 (5,75)	-17,70 (0,75)	-1,56 [-3,17; 0,05] 0,057
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	170	20,76 (14,93)	0,61 (2,34)	-19,39 (0,40)	55	17,33 (13,44)	3,64 (8,01)	-16,10 (0,63)	-3,29 [-4,63; -1,94] < 0,001
Interaktionstest[2]									**0,007**

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: basierend auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

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

Für den Endpunkt mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52 zeigte der Interaktionstest der Meta-Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis für den Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,007), daher werden die Studien einzeln betrachtet und der Gesamtschätzer der Meta-Analyse ergänzend in der Tabelle 4-69 berichtet. Sowohl die Studie UltIMMa-1 als auch die Studie UltIMMa-2 zeigte für die mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52 einen Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab, der allerdings nur in der Studie UltIMMa-1 statistisch signifikant war (MWD [95 %-KI]: -5,11 [-7,27; -2,95]; p-Wert: < 0,001).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für PSSI (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline)

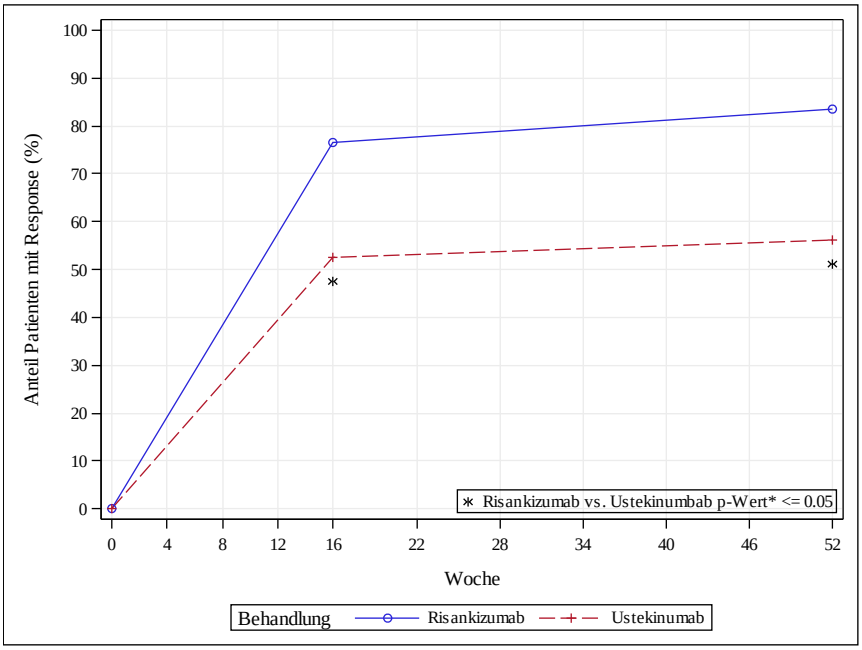
	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n/N (%)**	**RR[1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**OR[1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**RD[1]** **[95 %-KI]** **p-Wert**
Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) zu Woche 52					
UltIMMa-1	77/91 (84,6)	15/29 (51,7)	1,60 [1,11; 2,31] 0,011	5,29 [2,05; 13,66] 0,001	31,94 [11,93; 51,95] 0,002
UltIMMa-2	66/80 (82,5)	17/28 (60,7)	1,37 [1,00; 1,87] 0,052	3,77 [1,35; 10,53] 0,011	23,30 [2,95; 43,65] 0,025
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	143/171 (83,6)	32/57 (56,1)	1,48 [1,17; 1,88] 0,001	4,31 [2,19; 8,49] < 0,001	27,71 [13,62; 41,81] < 0,001
Interaktionstest[2]			0,514		

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.
2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

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

Zu Woche 52 war der Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) im Risankizumab-Arm größer als im Ustekinumab-Arm (83,6 % versus 56,1 %). Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risankizumab (RR [95 %-KI] der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 1,48 [1,17; 1,88]; 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 PSSI von 0 zu den einzelnen Zeitpunkten (Abbildung 29) präsentiert.



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

Abbildung 29: Verlaufskurve für PSSI von 0 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

Der Anteil der Patienten mit einem PSSI von 0 in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ist bei Patienten im Risankizumab-Arm zu jeder Woche höher als im Ustekinumab-Arm. Ab dem Messzeitpunkt zu Woche 16 zeigt sich für jeden weiteren Messzeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts PSSI von 0 (Responder) zu Woche 52 in Form von einem Forest-Plot dargestellt.

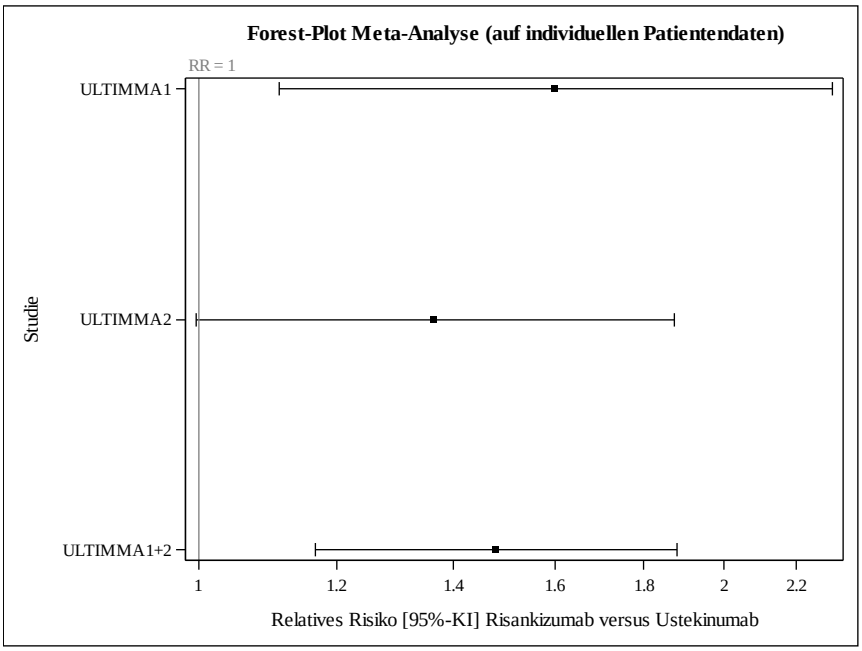


Abbildung 30: Forest-Plot für PSSI von 0 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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 EuroQoL-5 Dimensions visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) – RCT

Tabelle 4-71: Operationalisierung der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	**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 12, Woche 16 und zu Woche 52. Folgende Analyse wird in der ITT-Population dargestellt: - Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert.
UltIMMa-2	Analog zur UltIMMa-1
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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand mittels des EQ-5D VAS in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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 EQ-5D VAS liegt zwischen 0 und 100, wobei ein kleinerer Wert auf eine größere Beeinträchtigung des Gesundheitszustands hinweist. Die Auswertungen der EQ-5D VAS erfolgten jeweils anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS lagen zu allen Zeitpunkten über 80,0 % (Tabelle 4-73). 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 4-73: Rücklaufquote für den EQ-5D VAS Fragebogen in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	UltIMMa-1		**UltIMMa-2**		**UltIMMa-1 + UltIMMa-2**	
Zeitpunkt	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**
Baseline	100/100 (100,0)	33/34 (97,1)	90/90 (100,0)	35/36 (97,2)	190/190 (100,0)	68/70 (97,1)
Woche 12	99/100 (99,0)	33/34 (97,1)	89/90 (98,9)	35/36 (97,2)	188/190 (98,9)	68/70 (97,1)
Woche 16	99/100 (99,0)	33/34 (97,1)	88/90 (97,8)	34/36 (94,4)	187/190 (98,4)	67/70 (95,7)
Woche 52	94/100 (94,0)	30/34 (88,2)	86/90 (95,6)	29/36 (80,6)	180/190 (94,7)	59/70 (84,3)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (erhoben mittels der EQ-5D VAS) von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 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 52 (LOCF)									
UltIMMa-1	99	65,95 (23,07)	81,80 (14,92)	12,12 (1,63)	33	70,67 (18,16)	77,67 (18,12)	6,14 (2,45)	5,98 [0,84; 11,13] 0,023 Hedges' g: 0,46 [0,06; 0,85]
UltIMMa-2	90	66,46 (21,72)	83,58 (13,85)	15,80 (1,58)	34	70,50 (21,81)	81,71 (13,52)	13,82 (2,48)	1,97 [-3,37; 7,32] 0,466
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	189	66,19 (22,38)	82,65 (14,41)	14,27 (1,15)	67	70,58 (19,94)	79,72 (15,96)	9,98 (1,76)	4,30 [0,56; 8,04] 0,025 Hedges' g: 0,32 [0,04; 0,60]
Interaktionstest[2]									0,484

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: basierend auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

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 52 Wochen

Es zeigte sich in der Bewertung des Gesundheitszustands der Patienten anhand der EQ-5D VAS nach 52 Wochen in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: 4,30 [0,56; 8,04]; p-Wert: 0,025), dessen klinische Relevanz jedoch nicht gesichert ist (Hedges' g [95 %-KI]: 0,32 [0,04: 0,60]).

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.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 52 in Form von einem Forest-Plot dargestellt.

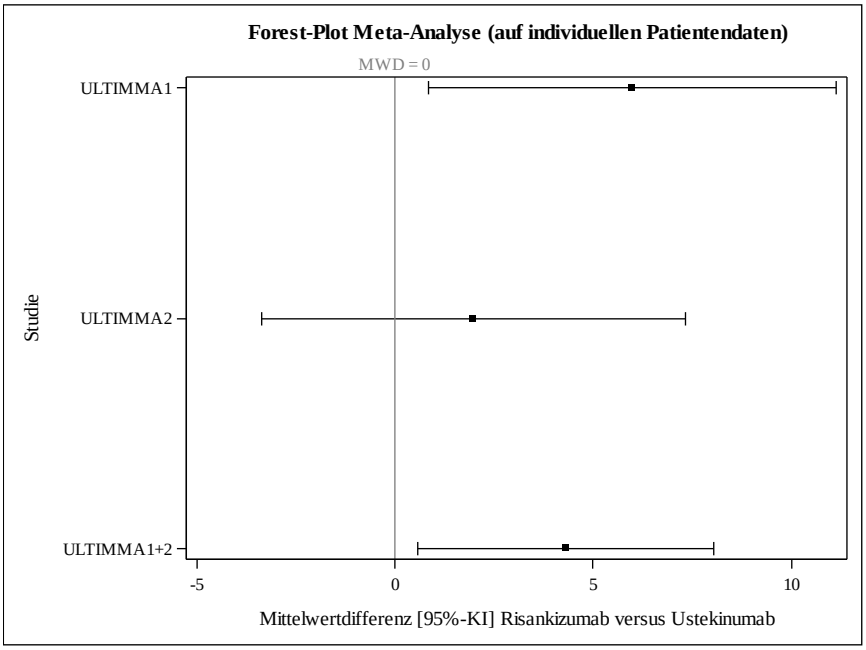


Abbildung 31: Forest-Plot für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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 4-75: Operationalisierung von DLQI

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	**DLQI** Der DLQI ist ein krankheitsspezifischer, validierter Patientenfragebogen mit zehn Fragen, die sechs Domänen abdecken (Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit oder Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung), und nimmt Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 30 (sehr starke Beeinträchtigung) an. Der DLQI wurde gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Studienbeginn, Woche 12, Woche 16 und zu Woche 52. Folgende Analysen werden in der ITT-Population dargestellt: - Mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Baselinewert, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Fehlende Daten wurden mittels LOCF imputiert. - Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 in Woche 52. Die statistische Analyse erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen 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 Stratifizierungsvariablen als Kovariablen analysiert (HR). Der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurde mittels stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt.
UltIMMa-2	Analog zur UltIMMa-1
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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertungen des DLQI erfolgten jeweils anhand der ITT-Population, d. h. anhand aller randomisierten Patienten der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Das ITT-Prinzip wurde daher bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet. 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 über 80,0 % (Tabelle 4-77). 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 4-77: Rücklaufquote für DLQI Fragebogen in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	UltIMMa-1		**UltIMMa-2**		**UltIMMa-1 + UltIMMa-2**	
Zeitpunkt	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**	**Risan-kizumab n/N (%)**	**Uste-kinumab n/N (%)**
Baseline	100/100 (100,0)	33/34 (97,1)	90/90 (100,0)	35/36 (97,2)	190/190 (100,0)	68/70 (97,1)
Woche 12	99/100 (99,0)	33/34 (97,1)	89/90 (98,9)	35/36 (97,2)	188/190 (98,9)	68/70 (97,1)
Woche 16	99/100 (99,0)	33/34 (97,1)	88/90 (97,8)	34/36 (94,4)	187/190 (98,4)	67/70 (95,7)
Woche 52	95/100 (95,0)	30/34 (88,2)	86/90 (95,6)	29/36 (80,6)	181/190 (95,3)	59/70 (84,3)
DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) von Baseline bis Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 52 (LOCF)									
UltIMMa-1	99	12,19 (6,62)	1,34 (2,67)	-10,93 (0,45)	33	12,64 (6,99)	3,36 (5,65)	-9,02 (0,67)	-1,91 [-3,31; -0,50] 0,008
UltIMMa-2	90	13,72 (7,69)	1,58 (3,60)	-11,64 (0,41)	34	11,74 (6,27)	2,35 (3,02)	-10,63 (0,63)	-1,01 [-2,38; 0,36] 0,148
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	189	12,92 (7,17)	1,46 (3,14)	-11,25 (0,30)	67	12,18 (6,60)	2,85 (4,51)	-9,75 (0,46)	-1,50 [-2,47; -0,53] 0,002
Interaktionstest[2]									0,376

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen 2: basierend auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell ANCOVA: Kovarianzanalyse; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert, SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen									

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

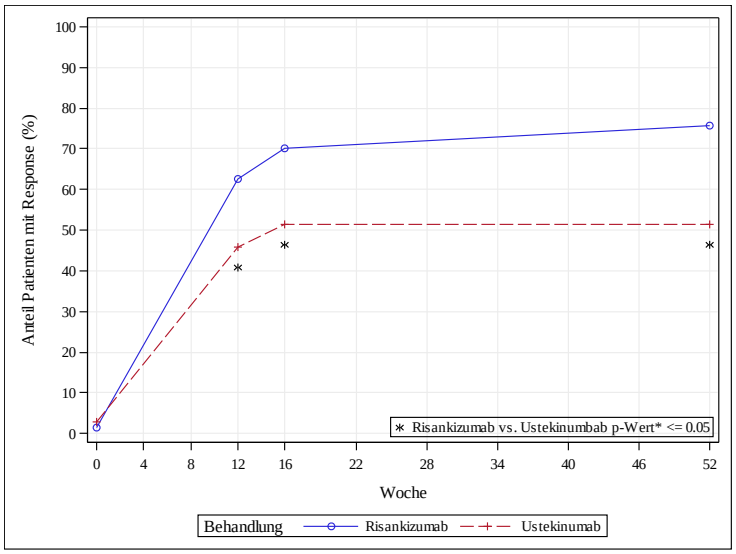
Tabelle 4-79: Ergebnisse für DLQI (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
Endpunkt 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**
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52					
UltIMMa-1	75/100 (75,0)	19/34 (55,9)	1,30 [0,96; 1,75] 0,089	2,57 [1,07; 6,13] 0,034	20,11 [1,22; 39,01] 0,037
UltIMMa-2	69/90 (76,7)	17/36 (47,2)	1,63 [1,14; 2,34] 0,008	3,82 [1,65; 8,83] 0,002	29,70 [11,32; 48,08] 0,002
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	144/190 (75,8)	36/70 (51,4)	1,47 [1,16; 1,86] 0,001	3,09 [1,72; 5,58] < 0,001	24,56 [11,60; 37,52] < 0,001
Interaktionstest[2]			0,423		
1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. 2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell					

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
Endpunkt 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**
DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

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

Um einen zeitlichen Überblick über die DLQI-Responder zu erhalten, wird im Folgenden eine Verlaufskurve für den Anteil der Patienten ohne Einschränkungen in ihrer Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) zu den einzelnen Zeitpunkten (Abbildung 32) sowie die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 präsentiert (Tabelle 4-80).



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

Abbildung 32: Verlaufskurve für DLQI von 0 oder 1 (Responder) aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) über 52 Wochen (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

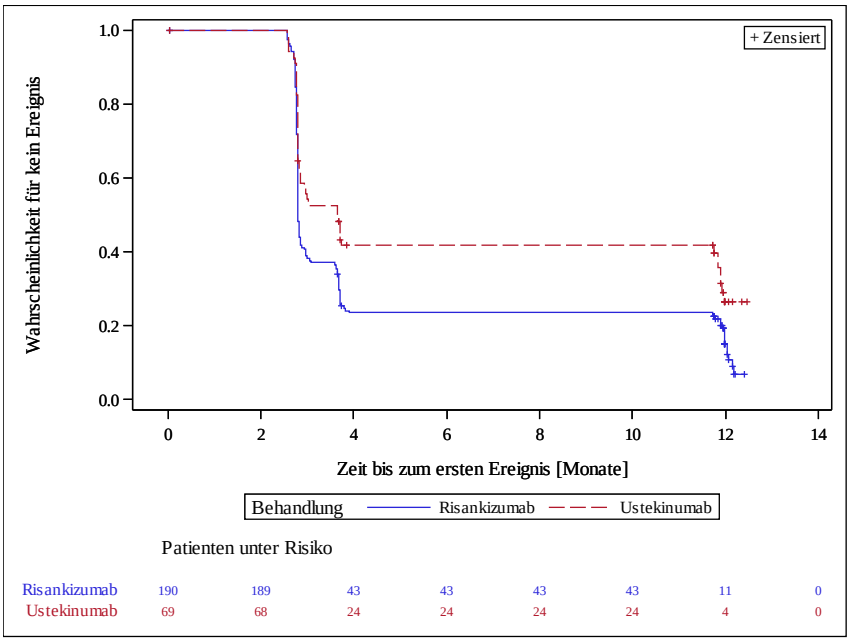
	Risankizumab		**Ustekinumab**		**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Endpunkt Studie	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI][4]**	**HR[1] [95 %-KI] p-Wert[2]**
Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1					
UltIMMa-1	86/100 (86,0)	2,79 [2,79; 2,86]	23/33 (69,7)	3,65 [2,86; 11,83]	1,71 [1,07; 2,73] 0,027
UltIMMa-2	75/90 (83,3)	2,81 [2,79; 2,96]	23/36 (63,9)	3,71 [2,79; 11,89]	1,49 [0,92; 2,41] 0,091
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	161/190 (84,7)	2,79 [2,79; 2,86]	46/69 (66,7)	3,65 [2,83; 11,83]	1,62 [1,16; 2,25] 0,006
Interaktionstest[3]					0,834

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: basierend auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
4: das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

Ein Patient im Ustekinumab-Arm (UltIMMa-1) wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall

Es erreichte die Hälfte der Patienten in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit einer Risankizumab-Behandlung bereits nach 2,79 Monaten einen DLQI von 0 oder 1, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Ustekinumab-Behandlung bei 3,65 Monaten lag. Der Behandlungsunterschied zwischen Risankizumab und Ustekinumab war statistisch signifikant (HR [95 %-KI] der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2: 1,62 [1,16; 2,25]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,006).



Ein Patient im Ustekinumab-Arm wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 aus der Meta-Analyse der RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts DLQI von 0 oder 1 (Responder) zu Woche 52 in Form von einem Forest-Plot dargestellt.

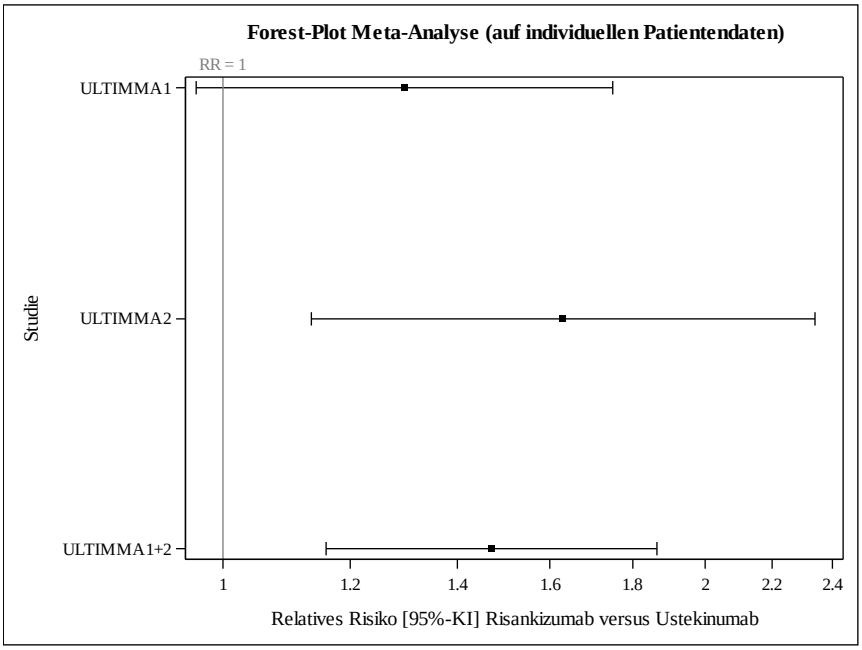


Abbildung 34: Forest-Plot für DLQI von 0 oder 1 (Responder) zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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 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 4-81: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Unerwünschte Ereignisse Folgende Ereignisse wurden dargestellt: Anzahl der Patienten 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: ○ kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)[1] ○ schwerwiegende Infektionen , Tuberkulose, fungale und opportunistische Infektionen (inklusive Herpes Zoster)[2] ○ Überempfindlichkeitsreaktionen[3] ○ hepatische Ereignisse[4]

Studie	Operationalisierung
	○ 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 20.0. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die während der Behandlung mit der Studienmedikation bis hin zu 105 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Für die UE, SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, sowie die UE von speziellem Interesse wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Die statistische Analyse zur Ermittlung des RR, OR, RD und des p-Wertes erfolgte mittels eines generalisierten linearen Modells mit Behandlung als Kovariablen. Für die Darstellung nach SOC und PT der UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, wurde ein exakter Test von Fisher berechnet, der p-Wert wir nur dargestellt, falls dieser < 0,10 war.
UltIMMa-2	Analog zur UltIMMa-1
Folgende Terms/Ereignisse fallen jeweils unter die UE von speziellem Interesse, darunter: 1: MACE: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall Extended MACE: Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina, Koronare Revaskularisierung, Andere zusätzliche Ereignisse: Thromboembolische Ereignisse, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Hypertensive Krise 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) Anaphylaktischen 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) Bösartige Tumore mit Ausnahme von NMSC: PT aus der Suche mit dem Begriff „Bösartige Tumore“ ohne NMSC) CMQ: individuelle MedDRA-Abfrage; 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 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

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 Prüfärzte und Patienten waren in der UltIMMa-1- und UltIMMa-2-Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für beide Studien 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 4-83: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
Endpunkt 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**
UE					
UltIMMa-1	71/100 (71,0)	28/34 (82,4)	0,86 [0,71; 1,05] 0,146	0,52 [0,20; 1,40] 0,198	-11,35 [-26,95; 4,24] 0,154
UltIMMa-2	63/90 (70,0)	28/36 (77,8)	0,90 [0,72; 1,12] 0,350	0,67 [0,27; 1,65] 0,380	-7,78 [-24,33; 8,78] 0,357
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	134/190 (70,5)	56/70 (80,0)	0,88 [0,76; 1,02] 0,091	0,60 [0,31; 1,16] 0,126	-9,62 [-21,03; 1,78] 0,098
Interaktionstest[2]			0,777		
SUE					
UltIMMa-1	8/100 (8,0)	3/34 (8,8)	0,91 [0,25; 3,22] 0,880	0,90 [0,22; 3,60] 0,880	-0,82 [-11,74; 10,09] 0,882
UltIMMa-2	6/90 (6,7)	3/36 (8,3)	0,80 [0,21; 3,03] 0,742	0,79 [0,19; 3,33] 0,743	-1,67 [-12,06; 8,73] 0,753
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	14/190 (7,4)	6/70 (8,6)	0,85 [0,34; 2,14] 0,738	0,84 [0,31; 2,29] 0,738	-1,28 [-8,80; 6,25] 0,740
Interaktionstest[2]			0,894		
UE, die zum Therapieabbruch führten					
UltIMMa-1	1/100 (1,0)	1/34 (2,9)	0,34 [0,02; 5,29] 0,441	0,33 [0,02; 5,48] 0,442	-1,94 [-7,95; 4,06] 0,526
UltIMMa-2	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	0,14 [0,01; 3,25] 0,218	0,13 [0,01; 3,29] 0,216	-2,78 [-8,15; 2,59] 0,310
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	0,18 [0,02; 1,95] 0,159	0,17 [0,02; 1,96] 0,157	-2,45 [-8,92; 4,03] 0,459
Interaktionstest[2]			0,330		

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
Endpunkt 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**
1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen 2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

In der Meta-Analyse der beiden Studien war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (70,5 % versus 80,0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant. Auch in den beiden einzelnen Studien gab es keine signifikanten Ergebnisse.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war vergleichbar (Risankizumab versus Ustekinumab: 7,4 % versus 8,6 %). Weder in der Meta-Analyse noch in den einzelnen Studien zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse. Die in den Studien auftretenden SUE sind in Tabelle 4-86 dargestellt.

In der Meta-Analyse der beiden Studien zeigten sich im Risankizumab-Arm weniger Therapieabbrüche aufgrund von UE als im Ustekinumab-Arm (0,5 % versus 2,9 %), aber weder in der Meta-Analyse noch in den einzelnen Studien zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse. Die UE, die zum Therapieabbruch führten, sind in Tabelle 4-87 dargestellt.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
Endpunkt 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**
kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)[5]					
UltIMMa-1	3/100 (3,0)	0/34 (0,0)	2,43 [0,13; 45,8] 0,554	2,48 [0,12; 49,18] 0,552	3,00 [-0,34; 6,34] 0,079
UltIMMa-2	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	1,22 [0,05; 29,26] 0,902	1,22 [0,05; 30,73] 0,902	1,11 [-1,05; 3,28] 0,315
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	4/190 (2,1)	0/70 (0,0)	3,35 [0,18; 61,35] 0,416[3]	3,40 [0,18; 64,01] 0,413[3]	3,67 [-20,01; 27,34] 0,761

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
Endpunkt 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**
Interaktionstest[2]			NB[4]		
schwerwiegende Infektionen, Tuberkulose, fungale und opportunistische Infektionen (inklusive Herpes Zoster)[6]					
UltIMMa-1	5/100 (5)	1/34 (2,9)	1,70 [0,21; 14,04] 0,622	1,74 [0,20; 15,41] 0,620	2,06 [-5,05; 9,17] 0,570
UltIMMa-2	2/90 (2,2)	2/36 (5,6)	0,40 [0,06; 2,73]0,350	0,39 [0,05; 2,85]0,351	-3,33 [-11,41; 4,75] 0,419
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	7/190 (3,7)	3/70 (4,3)	0,85 [0,23; 3,20] 0,813	0,84 [0,21; 3,36] 0,807	-1,14 [-6,67; 4,38] 0,685
Interaktionstest[2]			0,303		
Überempfindlichkeitsreaktionen[7]					
UltIMMa-1	8/100 (8,0)	2/34 (5,9)	1,36 [0,30; 6,09] 0,688	1,39 [0,28; 6,90] 0,686	2,12 [-7,41; 11,65] 0,663
UltIMMa-2	5/90 (5,6)	2/36 (5,6)	1,00 [0,20; 4,92] > 0,999	1,00 [0,19; 5,41] > 0,999	0,00 [-8,85; 8,85] > 0,999
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	13/190 (6,8)	4/70 (5,7)	1,19 [0,40; 3,51] 0,759	1,20 [0,38; 3,81] 0,761	0,91 [-5,58; 7,40] 0,784
Interaktionstest[2]			0,783		
hepatische Ereignisse[8]					
UltIMMa-1	6/100 (6,0)	1/34 (2,9)	2,04 [0,25; 16,34] 0,502	2,11 [0,24; 18,15] 0,498	3,06 [-4,28; 10,4] 0,414
UltIMMa-2	1/90 (1,1)	1/36 (2,8)	0,40 [0,03; 6,22] 0,513	0,39 [0,02; 6,46] 0,513	-1,67 [-7,46; 4,12] 0,573
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	7/190 (3,7)	2/70 (2,9)	1,25 [0,27; 5,83] 0,777	1,25 [0,25; 6,20] 0,788	-0,51 [-4,72; 3,69] 0,811
Interaktionstest[2]			0,352		

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
Endpunkt 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**
Malignome (alle möglichen Malignome, bösartige Tumore, Nicht-Melanom Hautkrebs (NMSC), Bösartige Tumore (mit Ausnahme von NMSC)[9]					
UltIMMa-1	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	1,04 [0,04; 24,94] 0,981	1,04 [0,04; 26,14] 0,981	1,00 [-0,95; 2,95] 0,315
UltIMMa-2	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	1,22 [0,05; 29,26] 0,902	1,22 [0,05; 30,73] 0,902	1,11 [-1,05; 3,28] 0,315
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	1,86 [0,09; 38,24] 0,688[3]	1,87 [0,09; 39,43] 0,687[3]	3,27 [-20,55; 27,09] 0,788
Interaktionstest[2]			NB[4]		

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.
2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
3: Modell hat nicht konvergiert, daher wurde das RR und OR ohne den Faktor Studie berechnet
4: Modell mit Studie und Interaktionsterm Studie*Behandlung hat nicht konvergiert, daher war der p-Wert des Interaktionstests nicht berechenbar

Jeweils folgende UE (PT) sind innerhalb der UE vom speziellem Interesse aufgetreten Risankizumab vs. Ustekinumab):

5: Angina pectoris instabil (1 [0,5 %] vs. 0), Linksherzinsuffizienz (1 [0,5 %] vs. 0), Mitralklappeninsuffizienz (1 [0,5 %] vs. 0), Herzventrikelthrombose (1 [0,5 %] vs. 0)
6: Tinea pedis (4 [2,1 %] vs. 0)), orale Candidose (1 [0,5 %] vs. 1 [1,4 %]), Herpes zoster (0 vs. 1 [1,4 %]), Mycobacterium tuberculosis-Komplex-Test positiv (1 [0,5 %] vs. 0), Sinusitis (0 vs. 1 [1,4 %]), Tinea manuum (1 [0,5 %] vs. 0)
7: Ekzem (7 [3,7 %] vs. 1 [1,4 %]), Kontaktdermatitis (2 [1,1 %] vs. 1 [1,4 %]), Dermatitis (2 [1,1 %] vs. 0), Überempfindlichkeit (0 vs. 1 [1,4 %]), Ausschlag (1 [0,5 %] vs. 0), allergische Rhinitis (0 vs. 1 [1,4 %]), Urtikaria (1 [0,5 %] vs. 0)
8: Alaninaminotransferase erhöht (2 [1,1 %] vs. 1 [1,4 %]) , Aspartataminotransferase erhöht (1 [0,5 %] vs. 1 [1,4 %]), Leberfunktion anomal (2 [1,1 %] vs. 0), Arzneimittelbedingter Leberschaden (0 vs. 1 [1,4 %]), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (1 [0,5 %] vs. 0), Hypertransaminasaemie (1 [0,5 %] vs. 0), Leberfunktionstest erhöht (1 [0,5 %] vs. 0)
9: Basalzellkarzinom (1 [0,5 %] vs. 0), Plattenepithelkarzinom der Haut (1 [0,5 %] vs. 0)

KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; NMSC: Non -melanoma skin cancer; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set

Für keines der betrachteten UE von speziellem Interesse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE sortiert nach Systemorganklassen (SOC) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

		Risankizumab	**Ustekinumab**	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
UltIMMa-1	**Infektionen und parasitäre Erkrankungen**	47/100 (47,0)	16/34 (47,1)	
	virale Infektion der oberen Atemwege	24/100 (24,0)	13/34 (38,2)	
	Gastroenteritis	5/100 (5,0)	1/34 (2,9)	
	Infektion der oberen Atemwege	5/100 (5,0)	0/34 (0,0)	
	Follikulitis	4/100 (4,0)	0/34 (0,0)	
	Grippe	4/100 (4,0)	0/34 (0,0)	
	Nasopharyngitis	3/100 (3,0)	1/34 (2,9)	
	Tinea pedis	4/100 (4,0)	0/34 (0,0)	
	Bronchitis	2/100 (2,0)	1/34 (2,9)	
	Rhinitis	2/100 (2,0)	1/34 (2,9)	
	Ohreninfektion	2/100 (2,0)	0/34 (0,0)	
	Pharyngitis durch Streptokokken	0/100 (0,0)	2/34 (5,9)	0,063
	Sinusitis	1/100 (1,0)	1/34 (2,9)	
	Tonsillitis	1/100 (1,0)	1/34 (2,9)	
	Zahninfektion	1/100 (1,0)	1/34 (2,9)	
	Cheilitis angularis	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Bronchitis viral	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Erysipel	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Gastrointestinalinfektion	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Gingivitis	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Heliobacter-Infektion	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Impetigo	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	orale Candidose	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	oraler Herpes	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Otitis externa	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Pharyngitis	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Pulpitis dentalis	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	subkutaner Abszess	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Tracheitis	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Virusinfektion	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19/100 (19,0)	10/34 (29,4)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
	Arthralgie	6/100 (6,0)	3/34 (8,8)	
	Rückenschmerzen	2/100 (2,0)	2/34 (5,9)	
	Myalgie	3/100 (3,0)	1/34 (2,9)	
	Arthritis	0/100 (0,0)	2/34 (5,9)	0,063
	lumbale spinale Stenose	1/100 (1,0)	1/34 (2,9)	
	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	2/100 (2,0)	0/34 (0,0)	
	muskuloskelettale Steifigkeit	1/100 (1,0)	1/34 (2,9)	
	Psoriasis arthropathica	0/100 (0,0)	2/34 (5,9)	0,063
	Bandscheibenprotrusion	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Gelenkschwellung	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	muskuloskelettale Beschwerden	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Osteoarthrose	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Schmerz in einer Extremität	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Sehnenerkrankung	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Tendonitis	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15/100 (15,0)	4/34 (11,8)	
	Ekzem	5/100 (5,0)	0/34 (0,0)	
	Kontaktdermatitis	2/100 (2,0)	1/34 (2,9)	
	Akne	2/100 (2,0)	0/34 (0,0)	
	diffuse Alopezie	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Ekchymose	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Hidradenitis	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Hyperhidrosis	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Miliaria	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Pruritus	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Ausschlag	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Seborrhoe	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	seborrhoische Dermatitis	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Sonnendermatitis	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Xeroderma	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Untersuchungen	14/100 (14,0)	3/34 (8,8)	
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	3/100 (3,0)	1/34 (2,9)	
	Alaninaminotransferase erhöht	2/100 (2,0)	0/34 (0,0)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
	Körpertemperatur erhöht	1/100 (1,0)	1/34 (2,9)	
	glykolisiertes Hämoglobin erhöht	2/100 (2,0)	0/34 (0,0)	
	Lipase erhöht	2/100 (2,0)	0/34 (0,0)	
	Amylase erhöht	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Aspartataminotransferase erhöht	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Kreatinphosphokinase vom muscle-brain Typ im Blut erhöht	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Fibrinogen im Blut erhöht	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Blutdruck erhöht	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Leberfunktionstest erhöht	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Gewicht erniedrigt	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Gewicht erhöht	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13/100 (13,0)	3/34 (8,8)	
	Diarrhoe	4/100 (4,0)	1/34 (2,9)	
	Karies	3/100 (3,0)	0/34 (0,0)	
	gastrooesophageale Refluxerkrankung	2/100 (2,0)	1/34 (2,9)	
	Abdominalschmerz	2/100 (2,0)	0/34 (0,0)	
	Bauch aufgetrieben	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Schmerzen Unterbauch	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Rissige Lippen	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Gastritis	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Zahnerkrankung	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10/100 (10,0)	4/34 (11,8)	
	Ermüdung	4/100 (4,0)	1/34 (2,9)	
	Ödem peripher	2/100 (2,0)	1/34 (2,9)	
	Erythem an der Injektionsstelle	2/100 (2,0)	0/34 (0,0)	
	Asthenie	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Zyste	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Schmerzen an der Injektionsstelle	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Reaktion an der Injektionsstelle	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Ödem am Ort eines medizinischen Apparates	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[1]
	Schmerz	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Erkrankungen des Nervensystems	6/100 (6,0)	6/34 (17,6)	0,075
	Kopfschmerz	4/100 (4,0)	3/34 (8,8)	
	Zervikobrachialsyndrom	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Hypoästhesie	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Radikulopathie des Lumbosakralbereichs	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Migräne	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	periphere Neuropathie	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Ischialgie	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Synkope	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10/100 (10,0)	1/34 (2,9)	
	Arthropodenbiss	3/100 (3,0)	0/34 (0,0)	
	Kontusion	3/100 (3,0)	0/34 (0,0)	
	Tierbiss	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Rückenverletzung	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Gelenksverletzung	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Verletzung der Gliedmassen	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Muskelverletzung	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Wirbelsäulenkompressionsfraktur	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8/100 (8,0)	1/34 (2,9)	
	Hyperlipidämie	2/100 (2,0)	0/34 (0,0)	
	Hypertriglyzeridämie	2/100 (2,0)	0/34 (0,0)	
	anomaler Gewichtsverlust	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Diabetes mellitus	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Dyslipidämie	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Gicht	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Hyperamylasämie	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7/100 (7,0)	1/34 (2,9)	
	Schmerzen im Oropharynx	3/100 (3,0)	0/34 (0,0)	
	Husten	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Dysphonie	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Kongestion der unteren Atemwege	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[1]
	Lungensarkoidose	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Schlafapnoe-Syndrom	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Herzerkrankungen	5/100 (5,0)	1/34 (2,9)	
	Angina pectoris instabil	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	atrioventrikulärer Block	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Bradykardie	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	koronare Herzerkrankung	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Linksherzinsuffizienz	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Mitralklappeninsuffizienz	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Palpitationen	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Prinzmetal-Angina	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Sinustachykardie	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Gefäßerkrankungen	4/100 (4,0)	2/34 (5,9)	
	Hypertonie	3/100 (3,0)	1/34 (2,9)	
	Periphere Venenerkrankung	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Thrombophlebitis	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Leber- und Gallenerkrankungen	3/100 (3,0)	1/34 (2,9)	
	Leberfunktion anomal	2/100 (2,0)	0/34 (0,0)	
	arzneimittelbedingter Leberschaden	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Hypertransaminasämie	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4/100 (4,0)	0/34 (0,0)	
	Ureterolithiasis	2/100 (2,0)	0/34 (0,0)	
	Harnstein	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Harnretention	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2/100 (2,0)	1/34 (2,9)	
	Leukopenie	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Lymphadenitis	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Neutropenie	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2/100 (2,0)	1/34 (2,9)	
	Ohrschmerzen	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Tinnitus	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Lagerungsvertigo	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2/100 (2,0)	1/34 (2,9)	
	Papillom der Haut	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Plattenepithelkarzinom der Haut	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Uterusleiomyom	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Erkrankungen des Immunsystems	1/100 (1,0)	1/34 (2,9)	
	Überempfindlichkeit	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Sarkoidose	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Psychiatrische Erkrankungen	2/100 (2,0)	0/34 (0,0)	
	Depression	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Panikattacke	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Augenerkrankungen	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Katarakt	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Mouches volantes	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Soziale Umstände	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Trauerreaktionen	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
UltIMMa-2	**Infektionen und parasitäre Erkrankungen**	43/90 (47,8)	17/36 (47,2)	
	virale Infektion der oberen Atemwege	16/90 (17,8)	7/36 (19,4)	
	Infektion der oberen Atemwege	6/90 (6,7)	1/36 (2,8)	
	Bronchitis	3/90 (3,3)	2/36 (5,6)	
	Grippe	4/90 (4,4)	0/36 (0,0)	
	Nasopharyngitis	1/90 (1,1)	3/36 (8,3)	0,070
	Rhinitis	3/90 (3,3)	1/36 (2,8)	
	Harnwegsinfektion	2/90 (2,2)	2/36 (5,6)	
	Follikulitis	2/90 (2,2)	1/36 (2,8)	
	Furunkel	0/90 (0,0)	3/36 (8,3)	0,022
	Gastroenteritis	2/90 (2,2)	1/36 (2,8)	
	Pharyngitis	2/90 (2,2)	1/36 (2,8)	
	oraler Herpes	0/90 (0,0)	2/36 (5,6)	0,080
	Otitis media	2/90 (2,2)	0/36 (0,0)	
	Tonsillitis	1/90 (1,1)	1/36 (2,8)	
	Bartholinitis	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Konjunktivits	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
	Zystitis	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	virale Gastroenteritis	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Abszess im Genitalbereich	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Heliobacter-Infektion	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Herpes zoster	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	orale Candidose	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Sinusitis	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Tinea manuum	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Urethritis	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Vaginalinfektion	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Virusinfektion	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	virale Pharyngitis	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17/90 (18,9)	5/36 (13,9)	
	Verletzung der Gliedmassen	3/90 (3,3)	2/36 (5,6)	
	Meniskusverletzung	2/90 (2,2)	0/36 (0,0)	
	Tierkratzer	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Verbrennung durch Chemikalien	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Epikondylitis	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Augenkontusion	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Augenverletzung	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Verletzung eines Augenlids	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Sturz	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Fibulafraktur	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Fraktur des Fußes	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Kopfverletzung	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Gelenksverletzung	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Bandruptur	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Bänderzerrung	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Muskelzerrung	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Nagelverletzung	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Radiusfraktur	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Thermalverbrennung	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Tibiafraktur	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
	Fraktur einer oberen Extremität	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14/90 (15,6)	8/36 (22,2)	
	Pruritus	4/90 (4,4)	0/36 (0,0)	
	Ekzem	2/90 (2,2)	1/36 (2,8)	
	Erythem	1/90 (1,1)	2/36 (5,6)	
	Psoriasis	1/90 (1,1)	2/36 (5,6)	
	Dermatitis	2/90 (2,2)	0/36 (0,0)	
	trockene Haut	2/90 (2,2)	0/36 (0,0)	
	Exfoliation der Haut	2/90 (2,2)	0/36 (0,0)	
	Akne	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Keratosis actinica	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Alopezie	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Alopecia areata	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Intertrigo	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Neurodermitis	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Rosazea	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	brennendes Gefühl auf der Haut	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Urtikaria	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12/90 (13,3)	9/36 (25)	
	Arthralgie	3/90 (3,3)	1/36 (2,8)	
	Rückenschmerzen	1/90 (1,1)	2/36 (5,6)	
	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	2/90 (2,2)	1/36 (2,8)	
	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1/90 (1,1)	1/36 (2,8)	
	Myalgie	0/90 (0,0)	2/36 (5,6)	0,080
	Osteoarthrose	1/90 (1,1)	1/36 (2,8)	
	Arthritis	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Flankenschmerz	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Bandscheibenprotrusion	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Gelenkankylose	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Gelenkschwellung	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	lumbale spinale Stenose	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
	Nackenschmerzen	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Schmerz in einer Extremität	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Psoriasis arthropathica	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	rheumatische Erkrankung	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11/90 (12,2)	7/36 (19,4)	
	Diarrhoe	5/90 (5,6)	2/36 (5,6)	
	Übelkeit	0/90 (0,0)	3/36 (8,3)	0,022
	gastrooesophageale Refluxerkrankung	2/90 (2,2)	0/36 (0,0)	
	Zahnschmerzen	1/90 (1,1)	1/36 (2,8)	
	Erbrechen	0/90 (0,0)	2/36 (5,6)	0,080
	Bauch aufgetrieben	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Schmerzen Oberbauch	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Mundtrockenheit	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Magenerweiterung	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Magengeschwür	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Hiatushernie	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	schmerzhaftes Schlucken	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12/90 (13,3)	5/36 (13,9)	
	Ermüdung	4/90 (4,4)	1/36 (2,8)	
	Erythem an der Injektionsstelle	3/90 (3,3)	0/36 (0,0)	
	periphere Schwellung	2/90 (2,2)	1/36 (2,8)	
	Fieber	2/90 (2,2)	1/36 (2,8)	
	Asthenie	0/90 (0,0)	2/36 (5,6)	0,080
	Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1/90 (1,1)	1/36 (2,8)	
	Injektionsstelle Hämatom	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Schmerzen an der Injektionsstelle	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Injektionsstelle juckend	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Schwellung an der Injektionsstelle	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Xerose	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9/90 (10)	8/36 (22,2)	0,086
	Sinus Sekretstauung	2/90 (2,2)	2/36 (5,6)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[1]
	Schmerzen im Oropharynx	2/90 (2,2)	1/36 (2,8)	
	Rhinorrhoe	2/90 (2,2)	0/36 (0,0)	
	Asthma	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Husten	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Dyspnoe	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Nasenpolypen	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Beschwerden im Oropharynx	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Pharnygealzyste	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	allergische Rhinitis	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Niesen	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Rachenreizung	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Hypertrophie der Tonsillen	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Entzündung der oberen Luftwege	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Untersuchungen	8/90 (8,9)	3/36 (8,3)	
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1/90 (1,1)	2/36 (5,6)	
	Lipase erhöht	1/90 (1,1)	1/36 (2,8)	
	Alaninaminotransferase erhöht	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Amylase erhöht	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Aspartataminotransferase erhöht	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Kreatinphosphokinase vom muscle-brain Typ im Blut erhöht	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Triglyzeride im Blut erhöht	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	C-reaktives Protein erhöht	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Elektrokardiogramm anomal	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Mycobacterium tuberculosis-Komplex-Test	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Gewicht erhöht	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Erkrankungen des Nervensystems	6/90 (6,7)	4/36 (11,1)	
	Kopfschmerz	5/90 (5,6)	2/36 (5,6)	
	Schwindelgefühl	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
	Ischialgie	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Synkope	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Gefässerkrankungen	5/90 (5,6)	4/36 (11,1)	
	Hypertonie	4/90 (4,4)	3/36 (8,3)	
	Hämatom	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Hitzewallung	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4/90 (4,4)	4/36 (11,1)	
	Diabetes mellitus Typ 2	1/90 (1,1)	1/36 (2,8)	
	Diabetes mellitus	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Gicht	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Hypercholesterinämie	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Hyperglykämie	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Hyperlipidämie	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Hypertriglyzeridämie	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Vitamin D-Mangel	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4/90 (4,4)	3/36 (8,3)	
	melanozytischer Nävus	0/90 (0,0)	2/36 (5,6)	0,080
	Papillom der Haut	1/90 (1,1)	1/36 (2,8)	
	Anogenitalwarze	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Basalzellkarzinom	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	vulvovaginale Warzen	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Augenerkrankungen	2/90 (2,2)	4/36 (11,1)	0,055
	trockenes Auge	0/90 (0,0)	2/36 (5,6)	0,080
	Chalazion	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Glaukom	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Augenbeschwerden	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Pinguecula	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Mouches volantes	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Psychiatrische Erkrankungen	4/90 (4,4)	2/36 (5,6)	
	Affekterkrankung	2/90 (2,2)	0/36 (0,0)	
	Stress	1/90 (1,1)	1/36 (2,8)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
	Depression	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Schlaflosigkeit	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Schlafstörung	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2/90 (2,2)	3/36 (8,3)	
	Proteinurie	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Nierenkolik	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Nierenzyste	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Nierenschmerz	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Harninkontinenz	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Herzerkrankungen	3/90 (3,3)	1/36 (2,8)	
	atrioventrikulaerer Block ersten Grades	1/90 (1,1)	1/36 (2,8)	
	Herzaneurysma	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Herzventrikelthrombose	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	koronare Herzerkrankung	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Palpitationen	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3/90 (3,3)	0/36 (0,0)	
	Metrorrhagie	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Prostatitis	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Prostatomegalie	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Chirurgische und medizinische Eingriffe	1/90 (1,1)	1/36 (2,8)	
	eingeleiteter Abort	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Zahnextraktion	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Erkrankungen des Immunsystems	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	jahreszeitbedingte Allergie	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
UltIMMa-1+ UltIMMa-2	**Infektionen und parasitäre Erkrankungen**	90/190 (47,4)	33/70 (47,1)	
	virale Infektion der oberen Atemwege	40/190 (21,1)	20/70 (28,6)	
	Infektion der oberen Atemwege	11/190 (5,8)	1/70 (1,4)	
	Gastroenteritis	7/190 (3,7)	2/70 (2,9)	
	Bronchitis	5/190 (2,6)	3/70 (4,3)	
	Grippe	8/190 (4,2)	0/70 (0,0)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[1]
	Nasopharyngitis	4/190 (2,1)	4/70 (5,7)	
	Follikulitis	6/190 (3,2)	1/70 (1,4)	
	Rhinitis	5/190 (2,6)	2/70 (2,9)	
	Pharyngitis	3/190 (1,6)	1/70 (1,4)	
	Tinea pedis	4/190 (2,1)	0/70 (0,0)	
	Tonsillitis	2/190 (1,1)	2/70 (2,9)	
	Harnwegsinfektion	2/190 (1,1)	2/70 (2,9)	
	Furunkel	0/190 (0,0)	3/70 (4,3)	0,019
	oraler Herpes	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	
	Sinusitis	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Ohreninfektion	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Heliobacter-Infektion	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	orale Candidose	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Otitis media	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Pharyngitis durch Streptokokken	0/190 (0,0)	2/70 (2,9)	0,072
	Zahninfektion	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Virusinfektion	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Cheilitis angularis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Bartholinitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Bronchitis viral	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Konjunktivits	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Zystitis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Erysipel	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	virale Gastroenteritis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gastrointestinalinfektion	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Abszess im Genitalbereich	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gingivitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Herpes zoster	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Impetigo	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Otitis externa	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Pulpitis dentalis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	subkutaner Abszess	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Tinea manuum	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
	Tracheitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Urethritis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Vaginalinfektion	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	virale Pharyngitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	31/190 (16,3)	19/70 (27,1)	0,053
	Arthralgie	9/190 (4,7)	4/70 (5,7)	
	Rückenschmerzen	3/190 (1,6)	4/70 (5,7)	0,087
	Myalgie	3/190 (1,6)	3/70 (4,3)	
	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	4/190 (2,1)	1/70 (1,4)	
	Arthritis	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	
	lumbale spinale Stenose	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Osteoarthrose	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Psoriasis arthropathica	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	
	Bandscheibenprotrusion	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Gelenkschwellung	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	muskuloskelettale Steifigkeit	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Schmerz in einer Extremität	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Flankenschmerz	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Gelenkankylose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	muskuloskelettale Beschwerden	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Nackenschmerzen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	rheumatische Erkrankung	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Sehnenerkrankung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Tendonitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	29/190 (15,3)	12/70 (17,1)	
	Ekzem	7/190 (3,7)	1/70 (1,4)	
	Pruritus	5/190 (2,6)	0/70 (0,0)	
	Akne	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Kontaktdermatitis	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Erythem	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
	Psoriasis	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	
	Dermatitis	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	trockene Haut	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Exfoliation der Haut	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Keratosis actinica	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Alopezie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Alopecia areata	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	diffuse Alopezie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Ekchymose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hidradenitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hyperhidrosis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Intertrigo	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Miliaria	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Neurodermitis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Ausschlag	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Rosazea	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Seborrhoe	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	seborrhoische Dermatitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	brennendes Gefühl auf der Haut	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Sonnendermatitis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Urtikaria	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Xeroderma	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24/190 (12,6)	10/70 (14,3)	
	Diarrhoe	9/190 (4,7)	3/70 (4,3)	
	gastrooesophageale Refluxerkrankung	4/190 (2,1)	1/70 (1,4)	
	Karies	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Übelkeit	0/190 (0,0)	3/70 (4,3)	0,019
	Bauch aufgetrieben	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Abdominalschmerz	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Zahnschmerzen	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Erbrechen	0/190 (0,0)	2/70 (2,9)	0,072
	Schmerzen Unterbauch	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Schmerzen Oberbauch	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[1]
	Rissige Lippen	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Mundtrockenheit	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Magenerweiterung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Magengeschwür	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gastritis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hiatushernie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Schmerzhaftes Schlucken	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Zahnerkrankung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27/190 (14,2)	6/70 (8,6)	
	Verletzung der Gliedmaßen	3/190 (1,6)	3/70 (4,3)	
	Arthropodenbiss	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Kontusion	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Gelenksverletzung	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Meniskusverletzung	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Tierbiss	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Tierkratzer	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Rückenverletzung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Verbrennung durch Chemikalien	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Epikondylitis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Augenkontusion	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Augenverletzung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Verletzung eines Augenlids	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Sturz	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Fibulafraktur	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Fraktur des Fußes	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Kopfverletzung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Bandruptur	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Bänderzerrung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Muskelverletzung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Muskelzerrung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Nagelverletzung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Radiusfraktur	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Wirbelsäulenkompressionsfraktur	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[1]
	Thermalverbrennung	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Tibiafraktur	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Fraktur einer oberen Extremität	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22/190 (11,6)	9/70 (12,9)	
	Ermüdung	8/190 (4,2)	2/70 (2,9)	
	Erythem an der Injektionsstelle	5/190 (2,6)	0/70 (0,0)	
	Asthenie	1/190 (0,5)	2/70 (2,9)	
	Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Ödem peripher	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Periphere Schwellung	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Fieber	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Schmerzen an der Injektionsstelle	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Zyste	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Injektionsstelle Hämatom	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Injektionsstelle juckend	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Reaktion an der Injektionsstelle	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Schwellung an der Injektionsstelle	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Ödem am Ort eines medizinischen Apparates	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Schmerz	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Xerose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Untersuchungen	22/190 (11,6)	6/70 (8,6)	
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	4/190 (2,1)	3/70 (4,3)	
	Lipase erhöht	3/190 (1,6)	1/70 (1,4)	
	Alaninaminotransferase erhöht	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Amylase erhöht	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Aspartataminotransferase erhöht	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Kreatinphosphokinase vom muscle-brain Typ im Blut erhöht	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Körpertemperatur erhöht	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	glykolisiertes Hämoglobin erhöht	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Gewicht erhöht	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Fibrinogen im Blut erhöht	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Blutdruck erhöht	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Triglyzeride im Blut erhöht	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	C-reaktives Protein erhöht	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Elektrokardiogramm anomal	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Leberfunktionstest erhöht	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Mycobacterium tuberculosis-Komplex-Test	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gewicht erniedrigt	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16/190 (8,4)	9/70 (12,9)	
	Schmerzen im Oropharynx	5/190 (2,6)	1/70 (1,4)	
	Sinus Sekretstauung	2/190 (1,1)	2/70 (2,9)	
	Husten	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Rhinorrhoe	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Asthma	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Dysphonie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Dyspnoe	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Kongestion der unteren Atemwege	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Nasenpolypen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Beschwerden im Oropharynx	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Pharnygealzyste	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Lungensarkoidose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	allergische Rhinitis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Schlafapnoe-Syndrom	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Niesen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Rachenreizung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hypertrophie der Tonsillen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Entzündung der oberen Luftwege	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen des Nervensystems	12/190 (6,3)	10/70 (14,3)	
	Kopfschmerz	9/190 (4,7)	5/70 (7,1)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[1]
	Ischialgie	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Synkope	0/190 (0,0)	2/70 (2,9)	0,072
	Zervikobrachialsyndrom	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Schwindelgefühl	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Hypoästhesie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Radikulopathie des Lumbosakralbereichs	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Migräne	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Periphere Neuropathie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12/190 (6,3)	5/70 (7,1)	
	Hyperlipidämie	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Hypertriglyzeridämie	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Diabetes mellitus	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Gicht	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Diabetes mellitus Typ 2	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	anomaler Gewichtsverlust	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Dyslipidämie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hyperamylasämie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hypercholesterinämie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Hyperglykämie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Vitamin D-Mangel	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gefäßerkrankungen	9/190 (4,7)	6/70 (8,6)	
	Hypertonie	7/190 (3,7)	4/70 (5,7)	
	Hämatom	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hitzewallung	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	periphere Venenerkrankung	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Thrombophlebitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Herzerkrankungen	8/190 (4,2)	2/70 (2,9)	
	atrioventrikulaerer Block ersten Grades	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Koronare Herzerkrankung	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Palpitationen	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Angina pectoris instabil	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	atrioventrikulaerer Block	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
	Bradykardie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Herzaneurysma	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Herzventrikelthrombose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Linksherzinsuffizienz	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Mitralklappeninsuffizienz	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Prinzmetal-Angina	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Sinustachykardie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6/190 (3,2)	4/70 (5,7)	
	Papillom der Haut	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	melanozytischer Nävus	0/190 (0,0)	2/70 (2,9)	0,072
	Anogenitalwarze	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Basalzellkarzinom	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Plattenepithelkarzinom der Haut	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Uterusleiomyom	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	vulvovaginale Warzen	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6/190 (3,2)	3/70 (4,3)	
	Ureterolithiasis	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Harnstein	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Proteinurie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Nierenkolik	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Nierenzyste	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Nierenschmerz	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Harninkontinenz	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Harnretention	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Psychiatrische Erkrankungen	6/190 (3,2)	2/70 (2,9)	
	Affekterkrankung	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Depression	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Stress	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Schlaflosigkeit	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Panikattacke	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Schlafstörung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE (SOC und PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
	Augenerkrankungen	3/190 (1,6)	4/70 (5,7)	0,087
	trockenes Auge	0/190 (0,0)	2/70 (2,9)	0,072
	Mouches volantes	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Katarakt	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Chalazion	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Glaukom	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Augenbeschwerden	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Pinguecula	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Leber- und Gallenerkrankungen	3/190 (1,6)	1/70 (1,4)	
	Leberfunktion anomal	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	arzneimittelbedingter Leberschaden	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Hypertransaminasämie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Leukopenie	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Lymphadenitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Neutropenie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Ohrschmerzen	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Tinnitus	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Lagerungsvertigo	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen des Immunsystems	2/190 (1,1)	1/70 (1,4)	
	Überempfindlichkeit	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Sarkoidose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	jahreszeitbedingte Allergie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Metrorrhagie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Prostatitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Prostatomegalie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Chirurgische und medizinische Eingriffe	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	eingeleiteter Abort	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	

Studie	UE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[1]
	Zahnextraktion	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Soziale Umstände	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Trauerreaktionen	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	

1: exakter Test von Fisher (wird nur dargestellt bei < 0,10)

PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Bei Betrachtung der gepoolten Analyse zeigten sich bezüglich der einzelnen unerwünschten Ereignisse anhand des exakten Tests von Fisher (p-Wert < 0,05) keine signifikanten Nachteile zuungunsten von Risankizumab. Es zeigt sich bei zwei PT, nämlich bei Furunkel und Übelkeit, eine statistisch signifikante Überlegenheit von Risankizumab gegenüber Ustekinumab in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (jeweils 0,0 % versus 4,3 %; p-Wert: 0,019).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für SUE sortiert nach Systemorganklassen (SOC) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Studie	SUE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[1]
UltIMMa-1	**Herzerkrankungen**	3/100 (3,0)	0/34 (0,0)	
	Angina pectoris instabil	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	koronare Herzerkrankung	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Linksherzinsuffizienz	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Mitralklappeninsuffizienz	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Prinzmetal-Angina	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2/100 (2,0)	1/34 (2,94)	
	Arthralgie	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Bandscheibenprotrusion	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	lumbale spinale Stenose	0/100 (0,0)	1/34 (2,94)	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	gastrooesophageale Refluxerkrankung	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Leber- und Gallenerkrankungen	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	arzneimittelbedingter Leberschaden	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	

Studie	SUE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[1]
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Sinusitis	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Plattenepithelkarzinom der Haut	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Lungensarkoidose	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Gefäßerkrankungen	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Thrombophlebitis	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
UltIMMa-2	**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**	2/90 (2,2)	0/36 (0,0)	
	Magenerweiterung	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Hiatushernie	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1/90 (1,1)	1/36 (2,8)	
	Sturz	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Fibulafraktur	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Meniskusverletzung	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Tibiafraktur	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Herzerkrankungen	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Herzaneurysma	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Herzventrikelthrombose	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Augenerkrankungen	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Glaukom	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	lumbale spinale Stenose	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Basalzellkarzinom	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	
	Nierenkolik	1/90 (1,1)	0/36 (0,0)	

Studie	SUE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[1]
	Chirurgische und medizinische Eingriffe	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	eingeleiteter Abort	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
UltIMMa-1 + UltIMMa-2	**Herzerkrankungen**	4/190 (2,1)	0/70 (0,0)	
	Angina pectoris instabil	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Herzaneurysma	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Herzventrikelthrombose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	koronare Herzerkrankung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Linksherzinsuffizienz	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Mitralklappeninsuffizienz	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Prinzmetal-Angina	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3/190 (1,6)	1/70 (1,4)	
	lumbale spinale Stenose	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Arthralgie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Bandscheibenprotrusion	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3/190 (1,6)	0/70 (0,0)	
	Magenerweiterung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	gastrooesophageale Refluxerkrankung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Hiatushernie	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1/190 (0,5)	1/70 (1,4)	
	Sturz	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Fibulafraktur	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Meniskusverletzung	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Tibiafraktur	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2/190 (1,1)	0/70 (0,0)	
	Basalzellkarzinom	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Plattenepithelkarzinom der Haut	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Augenerkrankungen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Glaukom	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Leber- und Gallenerkrankungen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	

Studie	SUE (SOC und PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[1]
	arzneimittelbedingter Leberschaden	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Sinusitis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Nierenkolik	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Lungensarkoidose	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Chirurgische und medizinische Eingriffe	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	eingeleiteter Abort	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Gefäßerkrankungen	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Thrombophlebitis	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	

1: exakter Test von Fisher (wird nur dargestellt bei p-Wert: < 0,10)
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 anhand des exakten Tests von Fisher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, sortiert nach Systemorganklassen (SOC) in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Studie	UE, die zum Therapieabbruch führten (SOC and PT)	Risankizumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Patienten mit Ereignis n/N (%)	p-Wert[1]
UltIMMa-1	**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Ödem peripher	1/100 (1,0)	0/34 (0,0)	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	
	Psoriasis arthropathica	0/100 (0,0)	1/34 (2,9)	

		Risankizumab	Ustekinumab	
Studie	**UE, die zum Therapieabbruch führten (SOC and PT)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**p-Wert[1]**
UltIMMa-2	**Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
	Psoriasis	0/90 (0,0)	1/36 (2,8)	
UltIMMa-1 + UltIMMa-2	**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Ödem peripher	1/190 (0,5)	0/70 (0,0)	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Psoriasis arthropathica	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	
	Psoriasis	0/190 (0,0)	1/70 (1,4)	

1: exakter Test von Fisher (wird nur dargestellt bei < 0,10)
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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts unerwünschte Ereignisse in Form von einem Forest-Plot dargestellt.

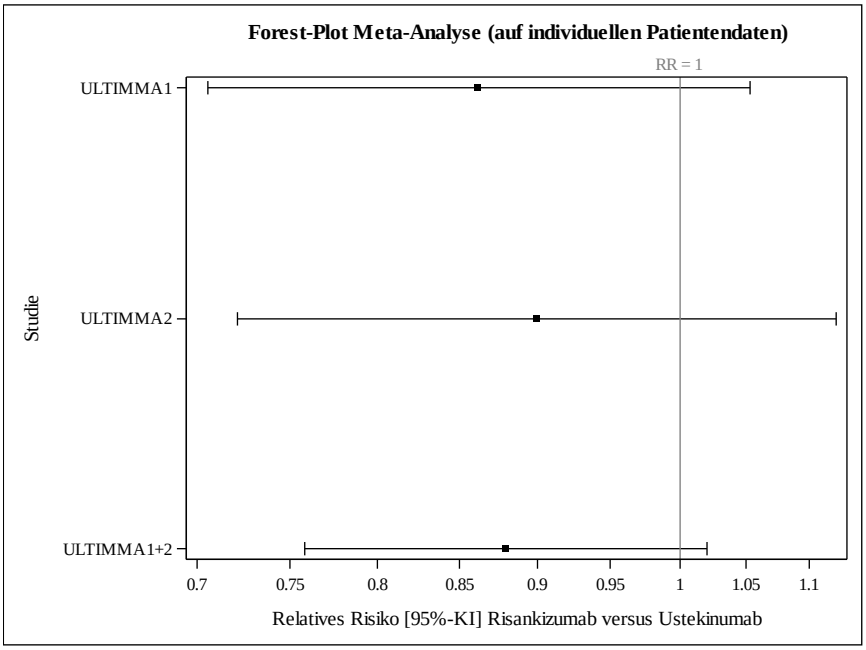


Abbildung 35: Forest-Plot für UE aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

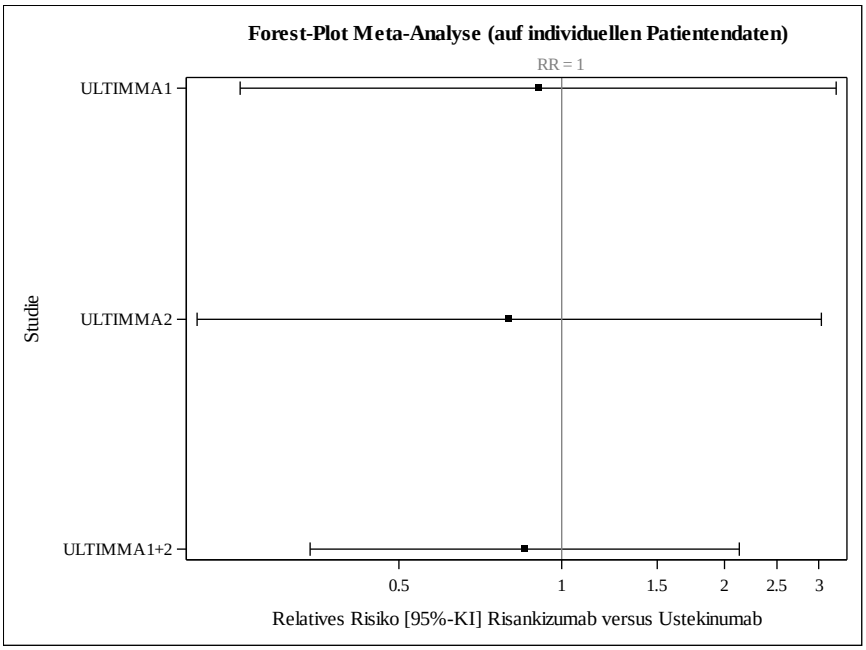


Abbildung 36: Forest-Plot für SUE aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

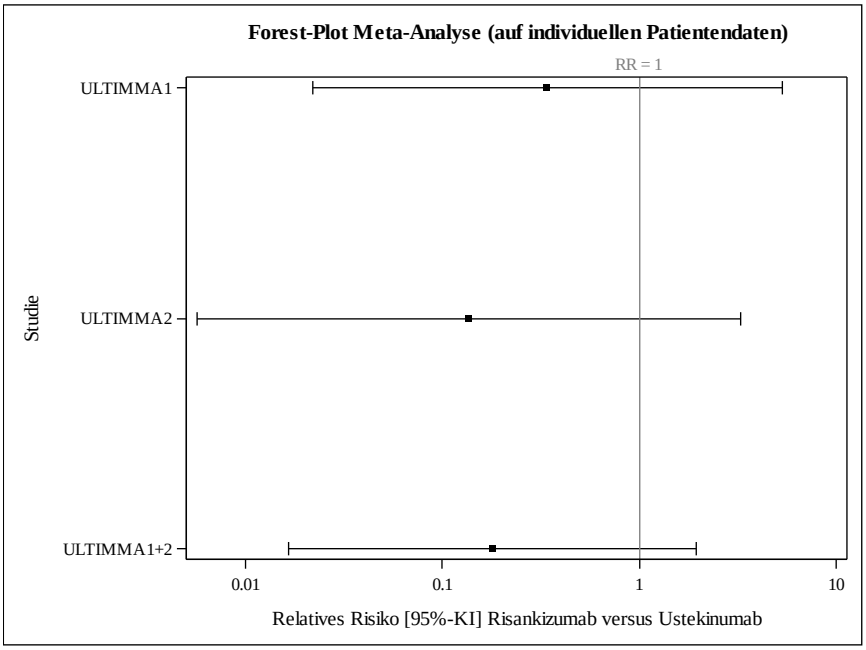


Abbildung 37: Forest-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (ITT-Population); Risankizumab versus Ustekinumab

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

4.3.1.3.2 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 patientenindividuelle Meta-Analyse der UltIMMa-1 und UltIMMa-2 Studien in der Teilpopulation B gemäß den in Abschnitt 4.2.5.5 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt. Da eine patientenindividuelle Meta-Analyse durchgeführt wurde, wird auf eine Darstellung anhand eines Forest-Plots verzichtet. Wenn ein Beleg für eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstest < 0,05) in einer Subgruppe vorliegt, werden die Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt. Zu beachten gilt, dass aufgrund der Vielzahl der Subgruppenanalysen auch rein zufällig 5 % der Tests einen p-Wert kleiner als 0,05 haben, welche dann zu falsch positiven Aussagen führen können.

Es werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 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).

Es werden die gemäß den Studienprotokollen 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 dargestellt, ergibt sich dann ein Beleg (p < 0,05) für eine Effektmodifikation, wird diese Subgruppenbetrachtung detailliert für den entsprechenden Endpunkt präsentiert.

4.3.1.3.2.1 Mortalität– Subgruppen

Da in keiner der beiden Studien Todesfälle in der relevanten Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B auftraten, wurde auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse für die Mortalität verzichtet.

4.3.1.3.2.2 PASI – Subgruppen

In Tabelle 4-88, Tabelle 4-90 und Tabelle 4-92 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PASI der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 4-89 und Tabelle 4-91 dargestellt.

Tabelle 4-88: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 52		
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 - < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	0,269
Geschlecht	weiblich; männlich	0,417
Gewicht	≤ 100 kg; > 100 kg	0,196
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 - < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,380
Ethnie	weiß; nicht weiß	0,345
Region	USA; Asien; andere	0,199
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,142
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,994
Baseline-sPGA	3; 4	**0,007**
Bekannte PsA	ja; nein	0,570
Vorbehandlung mit		
- Phototherapie/ Photochemotherapie	ja; nein	0,270
- systemischer Therapie	ja; nein	0,681
- nicht-biologischer systemischer Therapie	ja; nein	0,730
- Biologikatherapie	ja; nein	0,176
- TNF-Antagonist	ja; nein	0,307

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Studie, 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; PsA: Psoriasis-Arthritis; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Baseline-sPGA: p-Wert der Interaktion: 0,007									
3	149	20,61 (7,40)	1,13 (4,29)	-19,11 (0,32)	59	18,94 (6,88)	2,52 (3,57)	-17,39 (0,51)	-1,73 [-2,92; -0,53] 0,005
4	41	27,07 (10,18)	1,45 (2,61)	-25,53 (0,48)	10	26,50 (9,49)	7,08 (4,93)	-19,59 (0,99)	-5,93 [-8,14; -3,73] < 0,001

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppenvariable und Studie als festem Effekt und dem Ausgangswert als stetige Kovariable

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; sPGA: static Physician's Global Assessment; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen

Für den Endpunkt mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52 zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-sPGA der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,007). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einem sPGA von 3 als auch in der Subgruppe der Patienten mit einem sPGA von 4 ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Risankizumab, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit einem sPGA von 4 größer war.

Tabelle 4-90: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für PASI (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 52	**Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 52**	**Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 52**
Alter	40 Jahre; ≥ 40 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	0,105	NB	NB
Geschlecht	weiblich; männlich	0,173	0,168	0,051

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**		
		Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 52	**Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 52**	**Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 52**
Gewicht	≤ 100 kg; > 100 kg	0,328	0,484	0,114
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 – < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,280	0,472	0,271
Ethnie	weiß; nicht weiß	0,322	0,266	0,684
Region	USA; Asien; andere	NB[2]	**0,045**	0,291
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,752	0,574	0,182
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,717	0,592	0,934
Baseline-sPGA	3; 4	NB[2]	0,089	**0,025**
Bekannte PsA	ja; nein	0,949	0,155	0,436
Vorbehandlung mit				
- Phototherapie/ Photochemotherapie	ja; nein	0,212	0,585	0,844
- systemischer Therapie	ja; nein	0,308	0,562	0,807
- nicht-biologischer systemischer Therapie	ja; nein	0,976	0,657	0,487
- Biologikatherapie	ja; nein	0,692	0,068	0,941
- TNF-Antagonist	ja; nein	0,775	0,147	0,635

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, 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

ITT: Intention-to-Treat; NB: nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PASI (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
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**
Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 52					
Region: p-Wert der Interaktion: 0,045					
USA	37/45 (82,2)	4/16 (25,0)	3,20 [1,35; 7,57] 0,008	13,56 [3,38; 54,35] < 0,001	55,14 [30,86; 79,42] < 0,001
Asien	26/31 (83,9)	2/10 (20,0)	4,19 [1,20; 14,62] 0,024	20,80 [3,37; 128,54] 0,001	63,87 [35,90; 91,84] < 0,001
andere	97/114 (85,1)	24/44 (54,5)	1,56 [1,18; 2,07] 0,002	4,76 [2,17; 10,44] < 0,001	30,56 [14,46; 46,66] < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 52					
Baseline-sPGA: p-Wert der Interaktion: 0,025					
3	139/149 (93,3)	48/59 (81,4)	1,14 [1,00; 1,30] 0,044	3,46 [1,36; 8,80] 0,009	11,68 [1,02; 22,33] 0,032
4	38/41 (92,7)	5/11 (45,5)	2,01 [1,04; 3,86] 0,037	35,10 [3,51; 351,41] 0,002	48,09 [16,23; 79,95] 0,003

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

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment

Es ergaben sich bezüglich der Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit vollständiger Erscheinungsfreiheit (PASI 100) keine Belege auf eine Effektmodifikation.

Bezüglich des PASI 90 zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Region (p-Wert des Interaktionstests: 0,045). Es ergab sich sowohl in der Subgruppe der Patienten aus den USA, in der Subgruppe der Patienten aus Asien als auch in der Subgruppe der Patienten aus anderen Ländern ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich des PASI 75 zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-sPGA der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,025). Es zeigte sich hier sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einem sPGA von 3 als auch in der Subgruppe der Patienten

mit einem sPGA von 4 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit sPGA 4 größer war.

Tabelle 4-92: Interaktionstest der Subgruppenanalyse der Time-to-Event-Analysen aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	0,175	0,613	0,397
Geschlecht	weiblich; männlich	0,090	0,065	0,135
Gewicht	≤ 100 kg; > 100 kg	0,180	0,689	0,551
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 – < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,251	0,945	0,984
Ethnie	weiß; nicht weiß	0,368	0,477	0,500
Region	USA; Asien; andere	0,134	0,145	0,272
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,481	0,625	0,562
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,488	0,965	0,935
Baseline-sPGA	3; 4	0,979	0,227	0,418
Bekannte PsA	ja; nein	0,352	0,111	0,712
Vorbehandlung mit				
- Phototherapie/ Photochemotherapie	ja; nein	0,312	0,223	0,623
- systemischer Therapie	ja; nein	0,815	0,600	0,898
- nicht-biologischer systemischer Therapie	ja; nein	0,390	0,214	0,076
- Biologikatherapie	ja; nein	0,691	0,610	0,135
- TNF-Antagonist	ja; nein	0,642	0,395	0,115

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor

Für keine der Time-to-Event-Analysen zeigte sich in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

4.3.1.3.2.3 sPGA – Subgruppen

Die in den Studien als primärer Endpunkt erfassten Daten zum sPGA sind lediglich unterstützend berichtet und werden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, daher wird auch auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.4 PSS (Juckreiz) – Subgruppen

In Tabelle 4-93 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PSS (Juckreiz) der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 4-94 und Tabelle 4-95 dargestellt.

Tabelle 4-93: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Juckreiz) aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 52	**Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52**	**Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	**0,001**	**0,004**	0,064
Geschlecht	weiblich; männlich	0,278	0,222	0.110
Gewicht	≤ 100 kg; > 100 kg	0,406	0,639	0,293
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 – < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,400	0,871	0,869
Ethnie	weiß; nicht weiß	0,059	0,429	0.306
Region	USA; Asien; andere	**0,006**	0,088	0,432
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,641	0,870	0,565

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**		
		Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52	**Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52**	**Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0**
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	**0,019**	0,580	0,782
Baseline-sPGA	3; 4	**0,032**	**0,020**	0,051
Bekannte PsA	ja; nein	0,463	0,359	0,889
Vorbehandlung mit				
- Phototherapie/ Photochemotherapie	ja; nein	0,728	0,514	0,242
- systemischer Therapie	ja; nein	0,446	0,721	0,538
- nicht-biologischer systemischer Therapie	ja; nein	0,871	0,936	0,862
- Biologikatherapie	ja; nein	**0,032**	0,066	**0,024**
- TNF-Antagonist	ja; nein	0,268	0,212	**0,037**

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox Proportional-Hazards Modell mit Behandlung, Studie, 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; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Alter: p-Wert der Interaktion: 0,001									
< 40 Jahre	47	2,34 (1,18)	0,36 (0,74)	-2,03 (0,11)	18	2,61 (1,24)	0,33 (0,84)	-2,12 (0,18)	0,080 [-0,35; 0,52] 0,290
≥ 40 – < 65 Jahre	92	2,38 (1,11)	0,39 (0,65)	-2,00 (0,08)	31	2,32 (1,01)	1,31 (1,10)	-1,06 (0,14)	-0,94 [-1,26; -0,62] < 0,001
≥ 65 Jahre	10	2,30 (1,16)	0,20 (0,42)	-2,14 (0,19)	7	2,43 (1,13)	0,57 (0,79)	-1,80 (0,23)	-0,33 [-0,98; 0,31] 0,896
Region: p-Wert der Interaktion: 0,006									
USA	33	2,70 (0,92)	0,58 (0,79)	-2,10 (0,15)	14	2,64 (1,08)	1,27 (0,90)	-1,41 (0,23)	-0,69 [-1,24;-0,15] 0,073
Asien	30	2,20 (1,00)	0,34 (0,55)	-1,94 (0,14)	10	2,60 (0,84)	1,60 (1,35)	-0,78 (0,25)	-1,16 [-1,75; -0,57] 0,057
andere	86	2,29 (1,23)	0,30 (0,63)	-1,98 (0,08)	32	2,28 (1,17)	0,53 (0,92)	-1,75 (0,13)	-0,23 [-0,52; 0,07] 0,472
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI: p-Wert der Interaktion: 0,019									
< Median	62	2,13 (1,05)	0,47 (0,74)	-1,80 (0,11)	34	2,62 (0,95)	0,76 (1,02)	-1,61 (0,14)	-0,19 [-0,55; 0,17] 0,361
≥ Median	87	2,53 (1,16)	0,30 (0,6)	-2,16 (0,08)	22	2,14 (1,25)	1,13 (1,16)	-1,32 (0,16)	-0,83 [-1,19; -0,47] < 0,001
Baseline-sPGA: p-Wert der Interaktion: 0,032									
3	116	2,22 (1,12)	0,37 (0,64)	-1,93 (0,07)	47	2,49 (1,08)	0,81 (1,08)	-1,52 (0,11)	-0,41 [-0,67; -0,14] 0,387
4	33	2,85 (1,03)	0,36 (0,74)	-2,33 (0,14)	9	2,11 (1,17)	1,42 (1,00)	-1,24 (0,28)	-1,10 [-1,75; -0,44] 0,007

	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Vorbehandlung mit Biologikatherapie: p-Wert der Interaktion: 0,032									
ja	76	2,51 (1,11)	0,43 (0,74)	-2,10 (0,10)	26	2,62 (0,94)	1,26 (1,07)	-1,28 (0,16)	-0,82 [-1,20; -0,44] 0,010
nein	73	2,21 (1,13)	0,30 (0,57)	-1,94 (0,08)	30	2,27 (1,20)	0,60 (1,00)	-1,65 (0,13)	-0,29 [-0,60; 0,02] 0,490

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie und Subgruppenvariable als Kovariablen
2: p-Wert anhand des van Elteren-Tests

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall;, LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; sPGA: static Physician's Global Assessment; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen

Für die mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,001), durch die Region (p-Wert des Interaktionstests: 0,006), durch die Schwere der Erkrankung mittels Baseline-PASI der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,019), durch den Baseline-sPGA der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,032) und durch eine Biologikum–Vorbehandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,032).

In der Subgruppe der unter 40-jährigen Patienten zeigte sich sowohl in der Risankizumab-Gruppe als auch in der Ustekinumab-Gruppe eine Verbesserung der PSS (Juckreiz) um -2,03 bzw. um -2,12. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Die Effektschätzer der 45- bis 65-jährigen Patienten und der über 65-jährigen Patienten zeigten zugunsten von Risankizumab, wobei der Unterschied in der Subgruppe der 40- bis 65-Jährigen statistisch signifikant war.

Bezüglich der Subgruppenanalyse nach Region zeigten die Effektschätzer jeder dieser Subgruppen zugunsten von Risankizumab, wobei der Behandlungsunterschied in keiner der Subgruppen jeweils anhand des van Elteren-Tests statistisch signifikant war.

Bezüglich der Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI zeigte sowohl die Subgruppe der Patienten, die zu Studienbeginn einen PASI kleiner 19,40 (Median) hatten als auch die Subgruppe der Patienten mit einem PASI größer 19,40 jeweils zugunsten von Risankizumab, wobei der Behandlungsunterschied in der Subgruppe der Patienten mit einem PASI größer 19,40 statistisch signifikant war.

Bezüglich der Subgruppenanalyse nach dem sPGA der Patienten zu Studienbeginn zeigten die Effektschätzer beider Subgruppen zugunsten von Risankizumab, wobei nur der Behandlungsunterschied in der Subgruppe mit den Patienten mit einem Baseline-sPGA von 4 anhand des van Elteren-Tests statistisch signifikant war.

Bezüglich der Subgruppenanalyse durch die Biologika-Vorbehandlung zeigte sich in der Subgruppe der Patienten, die eine solche Vorbehandlung hatten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab. Der Effektschätzer in der Subgruppe der Patienten ohne Biologika-Vorbehandlung zeigte ebenfalls zugunsten von Risankizumab, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
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**
Alter: p-Wert der Interaktion: 0,004					
< 40 Jahre	44/56 (78,6)	15/22 (68,2)	1,12 [0,81; 1,55] 0,501	1,61 [0,53; 4,91] 0,402	8,58 [-14,38; 31,54] 0,464
≥ 40 – < 65 Jahre	82/121 (67,8)	8/40 (20,0)	3,40 [1,80; 6,39] < 0,001	8,44 [3,55; 20,08] < 0,001	47,80 [32,83; 62,78] < 0,001
≥ 65 Jahre	10/13 (76,9)	4/8 (50,0)	1,83 [0,24; 14,04] 0,561	4,03 [0,53; 30,71] 0,178	39,24 [-6,51; 84,98] 0,093
Baseline-sPGA: p-Wert der Interaktion: 0,020					
3	106/149 (71,1)	26/59 (44,1)	1,63 [1,20; 2,21] 0,002	3,21 [1,71; 6,01] < 0,001	27,55 [13,00; 42,10] < 0,001
4	30/41 (73,2)	1/11 (9,1)	8,10 [1,24; 52,98] 0,029	29,13 [3,24; 261,81] 0,003	67,98 [43,18; 92,78] < 0,001

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

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment

Für die Responderanalyse zu Woche 52 ergab sich bezüglich des Merkmals Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,004) und bezüglich des Merkmals Baseline-sPGA (p-Wert des Interaktionstests: 0,020) jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation.

In jeder der Alterssubgruppen zeigte der Effektschätzer zugunsten von Risankizumab, wobei der Behandlungsunterschied ausschließlich in der Subgruppe der 40- bis 65-jährigen Patienten statistisch signifikant war.

Bezüglich der Ergebnisse der einzelnen Subgruppen bezüglich des Baseline-sPGA ergaben sich für beide Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Risankizumab, wobei der Effektschätzer in der Subgruppe der Patienten mit einem Baseline-sPGA von 4 größer war.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		**Ustekinumab**		**Risankizumab vs. Ustekinumab**
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]**
Vorbehandlung mit Biologikatherapie: p-Wert der Interaktion: 0,024					
ja	85/98 (86,7)	2,86 [2,79; 5,03]	17/31 (54,8)	7,85 [5,03; NB]	2,36 [1,40; 3,98] < 0,001
nein	81/92 (88,0)	5,03 [2,86; 5,09]	32/38 (84,2)	3,89 [2,14; 6,47]	1,16 [0,77; 1,75] 0,456
Vorbehandlung mit TNF-Antagonist: p-Wert der Interaktion: 0,037					
ja	65/75 (86,7)	3,19 [2,79; 5,06]	13/26 (50,0)	8,05 [5,03; NB]	2,45 [1,34; 4,46] 0,002
nein	101/115 (87,8)	4,94 [2,79; 5,09]	36/43 (83,7)	4,86 [2,79; 6,47]	1,21 [0,83; 1,78] 0,281

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

Ein Patient im Ustekinumab-Arm (UltIMMa-1) wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

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

Für die Time-to-Event-Analyse ergab sich bezüglich des Merkmals Vorbehandlung mit einem TNF-Antagonisten (p-Wert des Interaktionstest: 0,037) und bezüglich des Merkmals Biologika-Vorbehandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,024) jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Bezüglich der Subgruppenanalyse nach der Vorbehandlung mit mindestens einem Biologikum ergaben sich ebenfalls für beide Subgruppen gleichgerichtete Effekte zugunsten von Risankizumab, wobei die Subgruppe der Patienten mit einer Biologikum-Vorbehandlung statistisch signifikant war.

Bezüglich der Subgruppenanalyse nach der Vorbehandlung mit mindestens einem TNF-Antagonisten ergaben sich für beide Subgruppen gleichgerichtete Effekte zugunsten von Risankizumab, wobei die Subgruppe der Patienten mit einer TNF-Antagonist-Vorbehandlung statistisch signifikant war.

4.3.1.3.2.5 PSS (Schmerz) – Subgruppen

In Tabelle 4-97 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PSS (Schmerz) der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 dargestellt. Da die Meta-Analyse für die Operationalisierung mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline zu Woche 52 ein heterogenes Ergebnis bezüglich der Studien zeigte (p-Wert des Interaktionstests: 0,048), werden die Subgruppenanalysen für jede Studie einzeln 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 4-98 und Tabelle 4-99 dargestellt.

Tabelle 4-97: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Schmerz) aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2/der einzelnen Studien 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 zu Woche 52		**Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 52**	**Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0**
		UltIMMa-1	**UltIMMa-2**		
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	-[2]	-[2]	**0,008**	0,143
Geschlecht	weiblich; männlich	0,088	0,555	0,166	0,076
Gewicht	≤ 100 kg; > 100 kg	0,718	0,881	0,573	0,440
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 – < 30 kg/m² ; ≥ 30 kg/m²	0,482	0,400	0,267	0,278
Ethnie	weiß; nicht weiß	0,345	-[2]	0,606	0,950

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**			
		Mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline zu Woche 52		**Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 52**	**Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0**
		UltIMMa-1	**UltIMMa-2**		
Region	USA; Asien; andere	0,698	-[2]	0,778	0,800
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,388	0,176	0,561	0,252
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,272	0,384	0,516	0,929
Baseline-sPGA	3; 4	0,694	0,148	0,263	0,930
Bekannte PsA	ja; nein	0,116	0,092	0,247	0,436
Vorbehandlung mit					
- Phototherapie/ Photochemotherapie	ja; nein	0,994	0,142	0,843	0,778
- systemischer Therapie	ja; nein	0,374	0,358	0,472	0,350
- nicht-biologischer systemischer Therapie	ja; nein	0,763	0,281	0,417	0,239
- Biologikatherapie	ja; nein	**0,020**	0,090	0,088	**0,026**
- TNF-Antagonist	ja; nein	**0,043**	0,078	0,061	0,058

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox Proportional-Hazards Modell mit Behandlung, Studie, 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; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) von Baseline bis Woche 52 in der RCT UltIMMa-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Merkmal	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
UltIMMa-1									
Vorbehandlung mit Biologikatherapie: p-Wert der Interaktion: 0,020									
ja	38	1,74 (1,16)	0,34 (0,71)	-1,42 (0,14)	13	1,85 (1,52)	1,38 (1,33)	-0,40 (0,24)	-1,02 [-1,58; -0,46] 0,009
nein	44	1,27 (1,19)	0,16 (0,54)	-1,11 (0,09)	18	1,28 (1,23)	0,44 (0,78)	-0,83 (0,15)	-0,28 [-0,63; 0,07] 0,377
Vorbehandlung mit TNF-Antagonist: p-Wert der Interaktion: 0,043									
ja	29	1,72 (1,19)	0,41 (0,78)	-1,34 (0,17)	13	1,85 (1,52)	1,38 (1,33)	-0,4 (0,26)	-0,94 [-1,57; -0,31] 0,019
nein	53	1,36 (1,18)	0,15 (0,51)	-1,19 (0,08)	18	1,28 (1,23)	0,44 (0,78)	-0,89 (0,14)	-0,29 [-0,62; 0,03] 0,229

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie und Subgruppenvariable als Kovariablen
2: p-Wert anhand des van Elteren-Tests

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TNF: Tumornekrosefaktor; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen

Für die mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) zeigte sich jeweils ausschließlich in der UltIMMa-1 ein Beleg für eine Effektmodifikation durch eine Biologikum–Vorbehandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,020) und durch eine TNF-Antagonist-Vorbehandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,043).

Bezüglich der Subgruppenanalyse in der Studie UltIMMa-1 durch die Biologika-Vorbehandlung zeigte sich in der Subgruppe der Patienten, die eine solche Vorbehandlung hatten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab. Der Effektschätzer in der Subgruppe der Patienten ohne Biologika-Vorbehandlung zeigte ebenfalls zugunsten von Risankizumab. Dieser war allerdings nicht statistisch signifikant.

Bezüglich der Subgruppenanalyse in der Studie UltIMMa-1 durch die TNF-Antagonist-Vorbehandlung zeigte sich in der Subgruppe der Patienten, die eine solche Vorbehandlung hatten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab. Der Effektschätzer in der Subgruppe der Patienten ohne TNF-Antagonist-Vorbehandlung zeigte ebenfalls zugunsten von Risankizumab. Dieser war allerdings nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
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**
Alter: p-Wert der Interaktion: 0,008					
< 40 Jahre	47/56 (83,9)	17/22 (77,3)	1,07 [0,81; 1,41] 0,633	1,48 [0,43; 5,10] 0,538	5,53 [-15,90; 26,97] 0,613
≥ 40 – < 65 Jahre	99/121 (81,8)	15/40 (37,5)	2,18 [1,45; 3,29] < 0,001	7,55 [3,41; 16,71] < 0,001	44,42 [27,88; 60,96] < 0,001
≥ 65 Jahre	11/13 (84,6)	6/8 (75,0)	1,23 [0,44; 3,40] 0,692	2,75 [0,25; 30,56] 0,410	17,43 [-35,20; 70,07] 0,516

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Studie und Subgruppenvariable 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

Für die Responderanalyse zu Woche 52 ergab sich bezüglich des Merkmals Alter ein Beleg für eine Effektmodifikation (p-Wert des Interaktionstests: 0,008). In jeder der Alterssubgruppen zeigte der Effektschätzer zugunsten von Risankizumab, wobei der Behandlungsunterschied ausschließlich in der Subgruppe der 40- bis 65-jährigen Patienten statistisch signifikant war.

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		**Ustekinumab**		**Risankizumab vs. Ustekinumab**
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]**
Vorbehandlung mit Biologikatherapie: p-Wert der Interaktion: 0,026					
ja	92/98 (93,9)	1,91 [1,87; 2,79]	21/31 (67,7)	3,65 [1,87; 9,17]	1,90 [1,17; 3,06] 0,008
nein	86/92 (93,5)	1,87 [0,95; 1,91]	35/38 (92,1)	1,87 [0,95; 1,87]	0,93 [0,63; 1,38] 0,541

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

Ein Patient im Ustekinumab-Arm (UltIMMa-1) wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PSS: Psoriasis Symptoms Scale;

Für die Time-to-Event-Analyse ergab sich bezüglich des Merkmals Biologika-Vorbehandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,026) ein Beleg für eine Effektmodifikation. Für Patienten mit einer solchen Vorbehandlung war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab, wohingegen für Patienten, die keine Vorbehandlung mit einem Biologika hatten, die Ergebnisse vergleichbar waren.

4.3.1.3.2.6 PSS (Rötung) – Subgruppen

In Tabelle 4-101 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PSS (Rötung) der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 dargestellt. Da die Meta-Analyse für die Operationalisierung Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 ein heterogenes Ergebnis bezüglich der Studien zeigte (p-Wert des Interaktionstests: 0,020), werden die Subgruppenanalysen für jede Studie einzeln 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 und Tabelle 4-103 dargestellt.

Tabelle 4-101: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Rötung) aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 /der einzelnen Studien 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 zu Woche 52	**Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 52**	**Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0**	
				UltIMMa-1	**UltIMMa-2**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	**0,010**	0,181	0,390	0,954
Geschlecht	weiblich; männlich	**0,019**	0,446	0,450	0,177
Gewicht	≤ 100 kg; > 100 kg	0,983	0,605	0,887	0,078
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 – < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,213	0,676	0,414	0,695
Ethnie	weiß; nicht weiß	0,186	0,555	0,936	-[2]
Region	USA; Asien; andere	**0,018**	0,089	0,196	-[2]
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,624	0,391	0,057	0,863
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,061	0,583	0,418	0,490
Baseline-sPGA	3; 4	**0,004**	NB	0,413	0,150
Bekannte PsA	ja; nein	0,425	0,722	0,847	0,691
Vorbehandlung mit					
- Phototherapie/ Photochemotherapie	ja; nein	0,105	0,053	**0,024**	0,576
- systemischer Therapie	ja; nein	0,349	0,263	0,746	0,397
- nicht-biologischer systemischer Therapie	ja; nein	0,626	0,925	0,692	0,390
- Biologikatherapie	ja; nein	0,097	**0,029**	0,058	0,582
- TNF-Antagonist	ja; nein	0,199	0,340	0,066	0,962

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe			
		Mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline zu Woche 52	Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 52	Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0	
				UltIMMa-1	UltIMMa-2

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox Proportional-Hazards Modell mit Behandlung, Studie, 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; NB: nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Alter: p-Wert der Interaktion: 0,010									
< 40 Jahre	47	2,57 (0,97)	0,32 (0,69)	-2,28 (0,11)	18	2,72 (1,02)	0,44 (0,86)	-2,19 (0,18)	-0,09 [-0,51; 0,34] 0,651
≥40 – < 65 Jahre	92	2,39 (0,98)	0,41 (0,62)	-2,04 (0,08)	31	2,52 (1,03)	1,28 (1,21)	-1,17 (0,14)	-0,87 [-1,19; -0,55] 0,010
≥ 65 Jahre	10	2,50 (1,35)	0 (0,00)	-2,51 (0,17)	7	2,57 (0,53)	0,57 (0,79)	-1,97 (0,20)	-0,54 [-1,11; 0,03] 0,492
Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,019									
weiblich	46	2,48 (1,03)	0,39 (0,65)	-2,17 (0,10)	15	2,93 (0,7)	0,53 (0,92)	-2,06 (0,18)	-0,12 [-0,54; 0,30] 0,383
männlich	103	2,45 (1,00)	0,34 (0,62)	-2,12 (0,08)	41	2,46 (1,03)	1,07 (1,17)	-1,39 (0,13)	-0,72 [-1,02; -0,43] 0,013

	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Region: p-Wert der Interaktion: 0,018									
USA	33	2,85 (1,03)	0,48 (0,76)	-2,35 (0,15)	14	2,79 (1,05)	1,27 (0,98)	-1,56 (0,23)	-0,79 [-1,33; -0,24] 0,059
Asien	30	2,30 (0,95)	0,44 (0,64)	-1,94 (0,15)	10	2,80 (0,79)	1,60 (1,35)	-0,96 (0,26)	-0,98 [-1,60; -0,37] 0,148
andere	86	2,36 (0,98)	0,28 (0,57)	-2,09 (0,08)	32	2,44 (0,98)	0,56 (0,98)	-1,81 (0,12)	-0,28 [-0,57; 0,01] 0,890
Baseline-sPGA: p-Wert der Interaktion: 0,004									
3	116	2,32 (0,95)	0,36 (0,64)	-2,05 (0,07)	47	2,62 (0,90)	0,79 (1,08)	-1,66 (0,11)	-0,39 [-0,66; -0,12] 0,744
4	33	2,94 (1,06)	0,33 (0,60)	-2,50 (0,13)	9	2,44 (1,33)	1,64 (1,11)	-1,17 (0,25)	-1,33 [-1,91; -0,75] 0,015

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie und Subgruppenvariable als Kovariablen
2: p-Wert anhand des van Elteren-Tests

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall;, LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; sPGA: static Physician's Global Assessment; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen

Für die mittlere Veränderung der PSS (Rötung) zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,010), durch das Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,019), durch die Region (p-Wert des Interaktionstests: 0,018) und durch den sPGA der Patienten zu Studienbeginn (p-Wert des Interaktionstests: 0,004).

In jeder der Alterssubgruppen zeigte der Effektschätzer zugunsten von Risankizumab, wobei der Behandlungsunterschied ausschließlich in der Subgruppe der 40- bis 65-jährigen Patienten statistisch signifikant war.

In der Subgruppe der Frauen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, allerdings zeigte der Effektschätzer zugunsten von Risankizumab. In der Subgruppe der Männer gab es hingegen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Bezüglich der Subgruppenanalyse nach Region ergab sich in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied (anhand des van Elteren-Tests) zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings zeigten die Punktschätzer alle zugunsten von Risankizumab.

Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einem Baseline-sPGA von 3 als auch in der Subgruppe der Patienten mit einem Baseline-sPGA von 4 zeigten die Effektschätzer zugunsten von Risankizumab, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit sPGA von 4 statistisch signifikant war.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Rötung) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
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**
Vorbehandlung mit Biologikatherapie: p-Wert der Interaktion: 0,029					
ja	68/98 (69,4)	7/31 (22,6)	3,07 [1,58; 5,98] < 0,001	7,76 [3,02; 19,98] < 0,001	46,81 [29,49; 64,14] < 0,001
nein	68/92 (73,9)	20/39 (51,3)	1,44 [1,04; 1,99] 0,027	2,87 [1,29; 6,39] 0,010	23,21 [5,37; 41,05] 0,011

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

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

Für den Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 52 ergab sich bezüglich des Merkmals Biologika-Vorbehandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,029) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Bezüglich dieser Subgruppenanalyse zeigte sich in jeder der Subgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab. Der Effekt war in der Subgruppe der Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung größer als in der Subgruppe der Patienten ohne eine solche Vorbehandlung.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 in UltIMMa-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		**Ustekinumab**		**Risankizumab vs. Ustekinumab**
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]**
UltIMMa-1					
Vortherapie mit Phototherapie/Photochemotherapie: p-Wert der Interaktion: 0,024					
ja	44/45 (80,0)	5,09 [3,71; 6,24]	12/17 (70,6)	5,06 [2,79; NB]	1,26 [0,66; 2,39] 0,500
nein	41/45 (91,1)	3,71 [2,79; 5,09]	7/16 (43,8)	11,96 [5,16; NB]	4,47 [1,97; 10,11] < 0,001

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test
3: das KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet

Ein Patient im Ustekinumab-Arm (UltIMMa-1) wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

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

Für die Time-to-Event-Analyse in der Studie UltIMMa-1 ergab sich bezüglich des Merkmals Phototherapie/Photochemotherapie-Vorbehandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,024) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Bezüglich dieser Subgruppenanalyse zeigte sich jeweils in beiden Subgruppen ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Risankizumab. Dieser war jedoch ausschließlich in der Subgruppe der Patienten, die keine solche Vortherapie (Phototherapie/Photochemotherapie) hatten, statistisch signifikant.

4.3.1.3.2.7 PSS (Brennen) – Subgruppen

In Tabelle 4-105 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PSS (Brennen) der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 4-106 und Tabelle 4-107 dargestellt.

Tabelle 4-105: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Brennen) aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 zu Woche 52	**Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) zu Woche 52**	**Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – <65 Jahre; ≥ 65 Jahre	**0,013**	**0,040**	0,722
Geschlecht	weiblich; männlich	0,997	0,526	0,268
Gewicht	≤ 100 kg; > 100 kg	0,525	0,493	0,393
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 – < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,291	0,513	0,974
Ethnie	weiß; nicht weiß	0,325	0,778	0,548
Region	USA; Asien; andere	0,070	0,552	0,463
Raucher	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,660	0,424	0,703
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,400	0,657	0,518
Baseline-sPGA	3; 4	0,817	0,547	0,888
Bekannte PsA	ja; nein	0,980	0,241	0,067
Vorbehandlung mit				
- Phototherapie/ Photochemotherapie	ja; nein	0,379	0,202	0,292
- systemischer Therapie	ja; nein	0,484	0,871	0,196
- nicht-biologischer systemischer Therapie	ja; nein	0,288	0,749	0,805
- Biologikatherapie	ja; nein	**0,011**	0,057	0,088
- TNF-Antagonist	ja; nein	0,152	0,456	0,227

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline zu Woche 52	Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) zu Woche 52	Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Studie, 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; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Subgruppenanalyse für mittlere Veränderung der PSS (Brennen) von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
Alter: p-Wert der Interaktion: 0,013									
< 40 Jahre	47	1,81 (1,36)	0,26 (0,67)	-1,57 (0,09)	18	1,83 (1,25)	0,11 (0,47)	-1,70 (0,14)	0,13 [-0,21; 0,48] 0,475
≥ 40 – < 65 Jahre	92	1,75 (1,20)	0,22 (0,62)	-1,58 (0,08)	31	1,84 (1,07)	0,79 (1,18)	-1,00 (0,14)	-0,58 [-0,91; -0,26] 0,106
≥ 65 Jahre	10	2,10 (0,99)	0,00 (0,00)	-1,8 (0,10)	7	1,43 (0,79)	0,29 (0,49)	-1,55 (0,12)	-0,25 [-0,61; 0,11] 0,053
Vorbehandlung mit Biologikatherapie: p-Wert der Interaktion: 0,011									
ja	76	2,08 (1,21)	0,26 (0,70)	-1,82 (0,10)	26	2,08 (0,98)	0,87 (1,23)	-1,21 (0,17)	-0,60 [-0,99; -0,21] 0,064
nein	73	1,49 (1,20)	0,17 (0,52)	-1,34 (0,06)	30	1,53 (1,14)	0,20 (0,55)	-1,31 (0,10)	-0,03 [-0,26; 0,20] 0,645

	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert[2]**
1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie und Subgruppenvariable als Kovariablen 2: p-Wert anhand des van Elteren-Tests ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen									

Für die mittlere Veränderung der PSS (Brennen) zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,013) und durch die Biologika-Vorbehandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,011).

Es ergab sich anhand des van Elteren-Tests in keiner der Alterssubgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der Subgruppenanalyse durch die Biologika-Vorbehandlung zeigte jeder der Effektschätzer zugunsten von Risankizumab, wobei sich auch hier anhand des van Elteren-Tests kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PSS (Brennen) von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
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**
Alter: p-Wert der Interaktion: 0,040					
< 40 Jahre	47/56 (83,9)	18/22 (81,8)	1,02 [0,80; 1,30] 0,876	1,14 [0,31; 4,23] 0,843	1,66 [-18,22; 21,54] 0,870
≥ 40 – - < 65 Jahre	103/121 (85,1)	20/40 (50,0)	1,70 [1,24; 2,35] 0,001	5,65 [2,54; 12,56] < 0,001	35,05 [18,21; 51,89] < 0,001
≥ 65 Jahre	12/13 (92,3)	6/8 (75,0)	1,23 [0,80; 0,34] 0,344[2]	3,48 [0,25; 49,44] 0,357	23,53 [-36,48; 83,55] 0,442

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
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**
1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Studie als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD 2: Modell hat nicht konvergiert, daher wurde das Modell ohne Studie als Kovariable berechnet. ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für die Responderanalyse bezüglich der PSS (Brennen von 0) zu Woche 52 ergab sich bezüglich des Merkmals Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,040) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

In jeder der Alterssubgruppen zeigte der Effektschätzer zugunsten von Risankizumab, wobei der Behandlungsunterschied ausschließlich in der Subgruppe der 40- bis 65-jährigen Patienten statistisch signifikant war.

4.3.1.3.2.8 NAPSI – Subgruppen

In Tabelle 4-108 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt NAPSI der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 Subgruppenanalyse für den Endpunkt NAPSI aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 52	**Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) zu Woche 52**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – <65 Jahre; ≥ 65 Jahre	0,142	0,532
Geschlecht	weiblich; männlich	0,299	0,600
Gewicht	≤ 100 kg; > 100 kg	0,195	0,597

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**	
		Mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52	**Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) zu Woche 52**
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 – < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,150	0,527
Ethnie	weiß; nicht weiß	0,443	**0,003**
Region	USA; Asien; andere	**0,009**	**0,003**
Raucher	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,198	0,546
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,428	0,783
Baseline-sPGA	3; 4	**0,008**	**0,049**
Bekannte PsA	ja; nein	0,880	0,522
Vorbehandlung mit			
- Phototherapie/ Photochemotherapie	ja; nein	0,394	0,435
- systemischer Therapie	ja; nein	0,345	0,446
- nicht-biologischer systemischer Therapie	ja; nein	0,054	0,358
- Biologikatherapie	ja; nein	**0,004**	0,264
- TNF-Antagonist	ja; nein	**0,012**	0,430

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 4-109: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Region: p-Wert der Interaktion: 0,009									
USA	22	29,14 (21,87)	6,95 (14,49)	-23,06 (3,16)	9	32,67 (30,26)	28,22 (31,14)	-2,83 (4,94)	-20,23 [-32,29; -8,17] 0,002
Asien	23	18,74 (22,56)	5,13 (12,53)	-15,27 (2,60)	9	29,33 (30,48)	18,22 (24,12)	-6,87 (4,19)	-8,40 [-18,56; 1,76] 0,102
andere	72	24,17 (18,22)	3,51 (6,47)	-20,62 (1,02)	27	23,11 (23,59)	6,70 (13,96)	-17,30 (1,66)	-3,32 [-7,18; 0,55] 0,092
Baseline-sPGA: p-Wert der Interaktion: 0,008									
3	85	24,31 (19,92)	4,29 (8,70)	-19,79 (1,18)	38	22,89 (24,46)	9,79 (17,29)	-13,86 (1,75)	-5,93 [-10,10; -1,77] 0,006
4	32	23,31 (20,23)	4,97 (12,29)	-20,38 (2,74)	7	44,57 (28,97)	32,43 (33,62)	-1,72 (6,14)	-18,66 [-32,51; -4,81] 0,010
Vorbehandlung mit Biologikatherapie: p-Wert der Interaktion: 0,004									
ja	62	24,13 (19,43)	4,50 (9,75)	-19,62 (1,52)	18	22,67 (27,32)	19,67 (28,73)	-3,84 (2,82)	-15,78 [-22,15; -9,40] < 0,001
nein	55	23,93 (20,65)	4,45 (9,86)	-20,40 (1,49)	27	28,67 (25,48)	9,07 (14,72)	-16,88 (2,10)	-3,52 [-8,63; 1,59] 0,174
Vorbehandlung mit TNF-Antagonist: p-Wert der Interaktion: 0,012									
ja	48	25,65 (19,80)	5,35 (10,86)	-20,21 (1,84)	17	23,24 (28,05)	19,59 (29,62)	-4,88 (3,11)	-15,33 [-22,54; -8,13] < 0,001
nein	69	22,91 (20,08)	3,87 (8,95)	-20,08 (1,24)	28	28,11 (25,17)	9,50 (14,61)	-15,50 (1,94)	-4,58 [-9,15; -0,02] 0,049

	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie und Subgruppenvariable als Kovariablen ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten mit Baseline und mindestens einem folgenden Wert; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen									

Für die mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52 zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Region (p-Wert des Interaktionstests: 0,009), durch den Baseline-sPGA (p-Wert des Interaktionstests: 0,008), durch die Biologika-Vorbehandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,004) und durch die TNF-Antagonist-Vorbehandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,012).

In jeder der Subgruppen nach Region (USA, Asien und andere Länder) zeigte der Effektschätzer zugunsten von Risankizumab, wobei der Behandlungsunterschied ausschließlich in der Subgruppe Patienten aus USA statistisch signifikant war.

Bezüglich der Subgruppenanalyse nach dem sPGA der Patienten zu Studienbeginn ergab sich sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einem sPGA von 3 als auch in der Subgruppe der Patienten mit einem sPGA von 4 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab. Der Unterschied war in der Subgruppe der Patienten mit einem sPGA von 4 größer.

Bezüglich der Subgruppenanalyse nach der Vorbehandlung mit mindestens einem Biologikum ergaben sich für jede Subgruppe gleichgerichtete Effekte zugunsten von Risankizumab. Allerdings war ausschließlich die Subgruppe der Patienten mit einer Vorbehandlung mit einem Biologikum statistisch signifikant.

Es zeigten beide Subgruppen stratifiziert nach Vorbehandlung mit einem TNF-Antagonist jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil, der bei den Patienten mit einer solchen Vorbehandlung größer war.

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für NAPSI von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem NAPSI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
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**
Ethnie: p-Wert der Interaktion: 0,003					
weiß	45/88 (51,1)	18/36 (50,0)	1,05 [0,71; 1,56] 0,796	1,06 [0,49; 2,32] 0,877	1,52 [-17,68; 20,73] 0,876
nicht weiß	20/30 (66,7)	1/11 (9,1)	4,45 [0,96; 20,70] 0,057	23,34 [2,23; 244,40] 0,009	54,59 [30,40; 78,78] < 0,001
Region: p-Wert der Interaktion: 0,003					
USA	11/22 (50,0)	1/10 (10,0)	5,68 [0,89; 36,38] 0,067	22,26 [1,71; 290,43] 0,018	40,00 [12,03; 67,97] 0,005[2]
Asien	15/24 (62,5)	1/9 (11,1)	5,62 [0,86; 36,63] 0,071	13,33 [1,42; 124,88] 0,023	51,39 [23,16; 79,61] < 0,001
andere	39/72 (54,2)	17/28 (60,7)	0,88 [0,61; 1,28] 0,514	0,76 [0,31; 1,86] 0,553	-6,69 [-28,23; 14,86] 0,543
Baseline-sPGA: p-Wert der Interaktion: 0,049					
3	46/86 (53,5)	18/39 (46,2)	1,17 [0,79; 1,73] 0,433	1,36 [0,64; 2,92] 0,425	7,73 [-11,15; 26,60] 0,422
4	19/32 (59,4)	1/8 (12,5)	4,73 [0,75; 30,05] 0,099	10,23 [1,09; 95,91] 0,042	41,35 [11,07; 71,64] 0,007

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Studie als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD
2: Modell hat nicht konvergiert, daher wurde das Modell ohne Studie als Kovariable berechnet

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment

Für die Responderanalyse zu Woche 52 ergaben sich bezüglich des Merkmals Ethnie (p-Wert des Interaktionstests: 0,003), des Merkmals Region (p-Wert des Interaktionstests: 0,003) und des Merkmals sPGA der Patienten zu Studienbeginn (p-Wert des Interaktionstests: 0,049), jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Bezüglich der Subgruppenanalysen nach Ethnie zeigten beide Punktschätzer der einzelnen Subgruppen zugunsten von Risankizumab, wobei der Effekt in der Subgruppe der nicht weißen

Patienten größer war. Bezüglich der Subgruppenanalysen nach Region zeigte sowohl der Effektschätzer in der Subgruppe der Patienten aus den USA als auch der Effektschätzer in der Subgruppe der Patienten aus Asien zugunsten von Risankizumab. In der Subgruppe der Patienten aus den anderen Ländern zeigte der Punktschätzer zugunsten von Ustekinumab. Allerdings gab es in keiner der Subgruppen einen statistisch signifikanten Unterschied. In der Subgruppenanalyse nach dem sPGA der Patienten zu Studienbeginn gab es in keiner der Subgruppen einen statistisch signifikanten Unterschied, allerdings zeigten die Punktschätzer in beiden Subgruppen zugunsten von Risankizumab.

4.3.1.3.2.9 PPASI – Subgruppen

In Tabelle 4-111 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PPASI der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 4-112 dargestellt.

Tabelle 4-111: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PPASI aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 52	**Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0) zu Woche 52**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	-[2]	-[2]
Geschlecht	weiblich; männlich	0,098	0,915
Gewicht	≤ 100 kg; > 100 kg	0,577	-[3]
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 – < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,052	-[3]
Ethnie	weiß; nicht weiß	0,634	0,553
Region	USA; Asien, andere	0,237	0,447
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,315	**0,037**
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,611	0,561
Baseline-sPGA	3; 4	0,839	NB[3]
Bekannte PsA	ja; nein	0,229	0,530

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe	
		Mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 52	Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis (PPASI von 0) zu Woche 52
Vorbehandlung mit			
- Phototherapie/ Photochemotherapie	ja; nein	0,551	0,580
- systemischer Therapie	ja; nein	0,739	0,128
- nicht-biologischer systemischer Therapie	ja; nein	0,818	-[3]
- Biologikatherapie	ja; nein	0,318	0,246
- TNF-Antagonist	ja; nein	0,127	0,104

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell
2: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt.
3: Modell mit Studie und Interaktionsterm Studie*Behandlung hat nicht konvergiert; daher war der p-Wert des Interaktionstests nicht berechenbar

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; NB: nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor

Für die mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 52 ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PPASI von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPASI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
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**
Raucherstatus: p-Wert der Interaktion: 0,037					
Raucher	32/34 (94,1)	8/14 (57,1)	1,40 [0,83; 2,36] 0,209	20,60 [2,59; 163,77] 0,004	35,60 [-0,49; 71,69] 0,053
Ex-Raucher oder Nichtraucher	29/34 (85,3)	9/10 (90,0)	0,94 [0,61; 1,45] 0,770	0,69 [0,07; 7,02] 0,750	-6,15 [-38,82; 26,52] 0,712

	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
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**
1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Studie als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Für die Responderanalyse ergab sich ausschließlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Faktor Raucherstatus (p-Wert des Interaktionstests: 0,037). In der Subgruppenanalyse nach dem Raucherstatus der Patienten zu Studienbeginn gab es in keiner der Subgruppen einen statistisch signifikanten Unterschied.

4.3.1.3.2.10 PSSI – Subgruppen

In Tabelle 4-113 sind die p-Werte der Interaktionstests für den PSSI der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 dargestellt. Da die Meta-Analyse für die Operationalisierung mittlere Veränderung des PSSI von Baseline zu Woche 52 ein heterogenes Ergebnis bezüglich der Studien zeigte (p-Wert des Interaktionstests: 0,007), werden die Subgruppenanalysen für jede Studie einzeln 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 4-114 dargestellt.

Tabelle 4-113: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSSI aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2/der einzelnen Studien 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 52		**Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) zu Woche 52**
		UltIMMa-1	**UltIMMa-2**	
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	-[2]	-[2]	0,272
Geschlecht	weiblich; männlich	0,429	0,705	0,394
Gewicht	≤ 100 kg; > 100 kg	**0,009**	0,898	0,335

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52		Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) zu Woche 52
		UltIMMa-1	UltIMMa-2	
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 – < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,079	0,161	0,708
Ethnie	weiß; nicht weiß	0,111	-[2]	0,636
Region	USA; Asien; andere	**0,028**	-[2]	0,549
Raucher	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	**0,029**	0,299	**0,016**
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,325	0,192	0,724
Baseline-sPGA	3; 4	0,128	0,057	0,790
Bekannte PsA	ja; nein	0,554	**0,029**	0,499
Vorbehandlung mit				
- Phototherapie/ Photochemotherapie	ja; nein	0,081	**0,029**	0,237
- systemischer Therapie	ja; nein	**0,003**	0,550	0,413
- nicht-biologischer systemischer Therapie	ja; nein	**0,036**	0,140	0,696
- Biologikatherapie	ja; nein	0,555	0,959	0,983
- TNF-Antagonist	ja; nein	0,740	0,990	0,663

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

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; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index, PsA: Psoriasis-Arthritis; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 4-114: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52 aus der RCT UltIMMa-1 und der RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PSSI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Merk-mal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
UltIMMa-1									
Gewicht: p-Wert der Interaktion: 0,009									
≤ 100 kg	74	21,80 (15,21)	0,16 (0,55)	-20,15 (0,58)	23	15,22 (9,78)	6,13 (10,38)	-13,85 (1,06)	-6,30 [-8,72; -3,89] < 0,001
> 100 kg	16	20,69 (13,19)	1,31 (4,51)	-16,47 (0,99)	6	8,83 (3,49)	0,17 (0,41)	-16,41 (1,69)	-0,06 [-4,31; 4,20] 0,979
Region: p-Wert der Interaktion: 0,028									
USA	20	24,20 (14,57)	0,10 (0,45)	-21,25 (0,66)	6	12,17 (3,57)	3,83 (6,21)	-17,84 (1,26)	-3,40 [-6,42; -0,39] 0,029
Asien	30	24,13 (15,83)	0,27 (0,74)	-21,72 (1,21)	10	14,90 (10,42)	8,40 (13,43)	-12,95 (2,14)	-8,76 [-13,81; -3,71] 0,001
andere	40	18,40 (13,86)	0,58 (2,87)	-16,85 (0,62)	13	13,92 (10,37)	2,69 (6,68)	-14,24 (1,09)	-2,60 [-5,12; -0,09] 0,043
Raucherstatus: p-Wert der Interaktion: 0,029									
Raucher	32	23,13 (16,21)	0,59 (3,18)	-20,23 (1,26)	11	13,36 (8,16)	7,91 (13,15)	-12,15 (2,19)	-8,09 [-13,28; -2,89] 0,003
Ex-raucher oder Nicht-Raucher	58	20,76 (14,06)	0,24 (0,71)	-19,06 (0,39)	18	14,22 (9,96)	3,06 (6,20)	-15,88 (0,71)	-3,18 [-4,81; -1,55] < 0,001
Vorbehandlung mit systemischer Therapie: p-Wert der Interaktion: 0,003									
ja	80	22,15 (15,36)	0,41 (2,08)	-19,88 (0,39)	25	14,00 (9,56)	3,68 (6,22)	-16,25 (0,71)	-3,64 [-5,26; -2,01] < 0,001
nein	10	17,20 (8,66)	0,00 (0,00)	-16,70 (3,17)	4	13,25 (7,37)	12,50 (21,19)	-2,00 (5,07)	-14,69 [-27,99; -1,40] 0,033

	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
Merk-mal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Vorbehandlung mit nicht-biologischer systemischer Therapie: p-Wert der Interaktion: 0,036									
ja	56	21,54 (16,01)	0,54 (2,46)	-19,13 (0,45)	18	13,61 (9,76)	3,33 (5,22)	-16,1 (0,80)	-3,03 [-4,87; -1,19] 0,002
nein	34	21,71 (12,83)	0,09 (0,51)	-20,09 (1,14)	11	14,36 (8,58)	7,45 (14,01)	-11,63 (2,05)	-8,46 [-13,25; -3,67] 0,001
UltIMMa-2									
Bekannte PsA: p-Wert der Interaktion: 0,029									
ja	22	21,00 (18,64)	1,18 (3,19)	-22,56 (0,60)	4	40,00 (22,86)	0,00 (0,00)	-24,91 (1,48)	2,34 [-1,01; 5,70] 0,162
nein	58	19,38 (13,68)	0,76 (2,49)	-18,21 (0,48)	22	17,73 (12,77)	2,64 (6,18)	-16,18 (0,78)	-2,03 [-3,86; -0,20] 0,030
Vorbehandlung mit Phototherapie/Photochemotherapie: p-Wert der Interaktion: 0,029									
ja	37	17,11 (11,09)	0,49 (1,68)	-17,32 (0,68)	14	19,79 (12,35)	3,57 (7,53)	-14,36 (1,11)	-2,97 [-5,60; -0,34] 0,028
nein	43	22,16 (17,64)	1,21 (3,30)	-21,07 (0,42)	12	22,75 (20,52)	0,67 (1,78)	-21,66 (0,79)	0,59 [-1,20; 2,38] 0,512

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie und Subgruppenvariable als Kovariablen

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MW: Mittelwert; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline nach 52 Wochen

Für die mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52 zeigte sich in der UltIMMa-1 ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Faktor Gewicht (p-Wert des Interaktionstest: 0,099), durch den Faktor Region (p-Wert des Interaktionstests: 0,028), durch den Faktor Raucherstatus (p-Wert des Interaktionstests: 0,029), durch den Faktor Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie (p-Wert des Interaktionstests: 0,003) und durch den Faktor Vorbehandlung mit einer nicht-biologischen systemischen Therapie (p-Wert des Interaktionstest: 0,036). Für die UltIMMa-2 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal bekannte Psoriasis-Arthritis (PsA).

In der Subgruppenanalyse nach Gewicht zeigte sich in der Subgruppe der Patienten unter 100 kg ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab. In der Subgruppe der Patienten mit einem Ausgangsgewicht von über 100 kg zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, allerdings lag der Punktschätzer zugunsten von Risankizumab.

Bezüglich der Subgruppenanalyse nach Region ergab sich in allen Subgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab.

In der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Raucherstatus zeigte sich sowohl in der Subgruppe der Raucher als auch in der Subgruppe der Nicht- oder Ex-Raucher jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab.

Auch bezüglich der Subgruppen hinsichtlich der Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie ergab sich jeweils sowohl bei den Patienten, die eine solche Therapie erhalten haben, als auch bei Patienten, die keine erhalten haben, ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab.

In der Subgruppenanalyse nach der Vorbehandlung mit nicht-biologischer systemischer Therapie ergab sich sowohl in der Subgruppe der Patienten, die vorbehandelt wurden, als auch in der Subgruppe der Patienten, die mit keiner nicht-biologischen systemischen Therapie vorbehandelt wurden, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab.

In der Subgruppenanalyse (UltIMMa-2) nach bekannter PsA zeigte sich in der Subgruppe der Patienten, die keine PsA aufwiesen (in Verdacht oder diagnostiziert), ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab. In der Subgruppe der Patienten mit PsA ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt.

In der Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung mit Phototherapie/Photochemotherapie zeigte sich in der Subgruppe der Patienten, die mit Phototherapie/Photochemotherapie vorbehandelt waren, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab. In der Subgruppe der Patienten, die nicht mit Phototherapie/Photochemotherapie vorbehandelt waren, ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PPSI von 0 (Responder) zu Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population mit einem PPSI > 0 zu Baseline)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
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**
Raucherstatus: p-Wert der Interaktion: 0,016					
Raucher	60/66 (90,9)	10/24 (41,7)	2,18 [1,35; 3,52] 0,001	14,93 [4,52; 49,32] < 0,001	49,48 [28,64; 70,33] < 0,001
Ex-Raucher oder Nichtraucher	83/105 (79,0)	22/33 (66,7)	1,20 [0,92; 1,55] 0,176	1,89 [0,80; 4,47] 0,150	12,76 [-4,99; 30,51] 0,159

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

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; sPGA: static Physician's Global Assessment

Für die Responderanalyse ergab sich ausschließlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Faktor Raucherstatus (p-Wert des Interaktionstests: 0,016). Sowohl in der Subgruppe der Raucher als auch in der Subgruppe der Ex- oder Nicht-Raucher zeigte jeweils der Effektschätzer zugunsten von Risankizumab, wobei der Behandlungsunterschied ausschließlich in der Subgruppe der Raucher statistisch signifikant war.

4.3.1.3.2.11 Gesundheitszustand, erhoben mittels der EQ-5D VAS – Subgruppen

In Tabelle 4-116 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D VAS der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 4-117 dargestellt.

Tabelle 4-116: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 52		
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	0,632
Geschlecht	weiblich; männlich	**0,020**
Gewicht	≤ 100 kg; > 100 kg	0,246
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 – < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,839
Ethnie	weiß; nicht weiß	0,988
Region	USA; Asien; andere	0,540
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,960
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,308
Baseline-sPGA	3; 4	0,755
Bekannte PsA	ja; nein	0,957
Vorbehandlung mit		
- Phototherapie/ Photochemotherapie	ja; nein	0,519
- systemischer Therapie	ja; nein	0,646
- nicht-biologischer systemischer Therapie	ja; nein	0,053
- Biologikatherapie	ja; nein	0,326
- TNF-Antagonist	ja; nein	0,412

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 52 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab				**Ustekinumab**				**Risankizumab vs. Ustekinumab**
Merkmal	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**N**	**Base-line MW (SD)**	**Woche 52 MW (SD)**	**Δ LS MW (SE)[1]**	**Differenz Δ [95 %-KI][1] p-Wert**
Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,020									
weiblich	60	63,57 (22,49)	79,75 (16,85)	14,85 (1,92)	19	72,00 (23,81)	84,89 (17,28)	16,79 (3,44)	-1,94 [-9,82; 5,94] 0,625
männlich	129	67,41 (22,31)	83,99 (12,98)	16,17 (1,11)	48	70,02 (18,44)	77,67 (15,10)	9,13 (1,81)	7,04 [2,84; 11,24] 0,001 Hedges' g: 0,55 [0,22; 0,89]

1: basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung und Studie als festem Effekt und dem Ausgangswert als stetige Kovariable

ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; 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 52 Wochen

Bezüglich des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (p-Wert des Interaktionstests: 0,020).

In der Subgruppe der Männer zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Dagegen gab es in der Subgruppe der Frauen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.2.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels des DLQI – Subgruppen

In Tabelle 4-118 sind die p-Werte der Interaktionstests für die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels DLQI der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 dargestellt.

Tabelle 4-118: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für den Endpunkt DLQI aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 52	**Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52**	**Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	0,100	0,254	**0,048**
Geschlecht	weiblich; männlich	0,153	0,905	0,097
Gewicht	≤ 100 kg; > 100 kg	0,867	0,875	0,992
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 – < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,250	0,458	0,469
Ethnie	weiß; nicht weiß	0,300	0,985	0,695
Region	USA; Asien; andere	0,070	0,851	0,247
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,104	0,255	0,441
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,129	0,776	0,749
Baseline-sPGA	3; 4	0,051	0,779	0,530
Bekannte PsA	ja; nein	0,391	0,448	0,993
Vorbehandlung mit				
- Phototherapie/ Photochemotherapie	ja; nein	0,092	0,328	**0,045**
- systemischer Therapie	ja; nein	0,324	0,916	0,408
- nicht-biologischer systemischer Therapie	ja; nein	0,125	0,919	0,582
- Biologikatherapie	ja; nein	0,293	0,156	0,142
- TNF-Antagonist	ja; nein	0,620	0,980	0,754

Merkmal	Subgruppe	Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe		
		Mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 52	Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52	Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1

1: für dichotome Endpunkte basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell/für stetige Endpunkte basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Ausgangswert, Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell, für Time-To-Event-Analysen basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Studie, Subgruppenvariable als Kovariablen und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell

p-Wert < 0,05 fett geschrieben

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatology Life Quality; ITT: Intention-to-Treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels DLQI, ergab sich weder für die mittlere Veränderung des DLQI von Baseline zu Woche 52 noch für die Responderanalyse bezüglich des Anteils der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 ein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
Merkmal	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR[1] [95 %-KI] p-Wert[2]**
Alter: p-Wert der Interaktion: 0,048					
< 40 Jahre	48/56 (58,7)	2,81 [2,79; 3,06]	19/22 (86,4)	2,83 [2,76; 2,99]	0,85 [0,49; 1,47] 0,539
≥ 40 – < 65 Jahre	101/121 (83,5)	2,79 [2,79; 2,96]	22/39 (56,4)	11,83 [3,02; NB]	2,01 [1,26; 3,19] 0,003
≥ 65 Jahre	12/13 (92,3)	2,79 [2,76; 2,99]	5/8 (62,5)	3,27 [2,79; NB]	2,82 [0,90; 8,85] 0,080
Vorbehandlung mit Phototherapie/Photochemotherapie: p-Wert der Interaktion: 0,045					
ja	80/96 (83,3)	2,79 [2,79; 2,92]	28/37 (75,7)	2,86 [2,79; 3,71]	1,13 [0,73; 1,75] 0,534

	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
Merkmal	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR[1] [95 %-KI] p-Wert[2]**
nein	81/94 (86,2)	2,79 [2,79; 2,96]	18/32 (56,3)	11,83 [2,99; NB]	2,22 [1,33; 3,72] 0,002

1: basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen
2: basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test

Ein Patient im Ustekinumab-Arm (UltIMMa-1) wurde ausgeschlossen, da er keine Werte nach der ersten Dosis Studienmedikation bzw. nach der Randomisierung hatte.

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

Für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,048) und durch eine Vortherapie mit Phototherapie/Photochemotherapie (p-Wert des Interaktionstests: 0,045).

In der Subgruppe der unter 40-jährigen Patienten waren die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 vergleichbar, der Punktschätzer lag zugunsten von Ustekinumab. Die Effektschätzer der 40- bis 65-jährigen Patienten und der über 65-jährigen Patienten zeigten zugunsten von Risankizumab, wobei der Unterschied in der Subgruppe der 40- bis 65-Jährigen statistisch signifikant war.

Bezüglich der Vorbehandlung mit einer Phototherapie/Photochemotherapie zeigten beide Subgruppen zugunsten von Risankizumab. Allerdings war nur die Subgruppe der Patienten ohne eine solche Therapie statistisch signifikant.

4.3.1.3.2.13 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen

In Tabelle 4-120 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 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 4-121 dargestellt.

Tabelle 4-120: Interaktionstest der Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

Merkmal	**Subgruppe**	**Interaktionstest (p-Wert[1]) für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe**		
		UE	**SUE**	**UE, die zum Therapieabbruch führten**
Alter	< 40 Jahre; ≥ 40 – < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	0,353	0,960	-[2]
Geschlecht	weiblich; männlich	0,991	0,653	-[2]
Gewicht	≤ 100 kg; > 100 kg	0,480	0,506	-[2]
BMI	< 25 kg/m²; ≥ 25 – < 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²	0,061	-[2]	-[2]
Ethnie	weiß; nicht weiß	0,672	0,102	-[2]
Region	USA; Asien; andere	0,128	**0,038**	-[2]
Raucherstatus	Raucher; Ex-Raucher oder Nichtraucher	0,276	0,520	-[2]
Krankheitsschwere mittels Baseline-PASI	< Median; ≥ Median	0,754	0,055	-[2]
Baseline-sPGA	3; 4	0,601	0,190	-[2]
Bekannte PsA	ja; nein	0,437	0,593	-[2]
Vorbehandlung mit				
- Phototherapie/ Photochemotherapie	ja; nein	0,632	0,983	-[2]
- systemischer Therapie	ja; nein	NB	0,108	-[2]
- nicht-biologischer systemischer Therapie	ja; nein	0,978	0,343	-[2]
- Biologikatherapie	ja; nein	0,178	0,215	-[2]
- TNF-Antagonist	ja; nein	0,121	**0,025**	-[2]

1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie, 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

BMI: Body Mass Index; NB: nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; SAF: Safety Analysis Set; sPGA: static Physician's Global Assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse aus der patientenindividuellen Meta-Analyse der RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population)

	Risankizumab	**Ustekinumab**	**Risankizumab vs. Ustekinumab**		
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**
SUE					
Region: p-Wert der Interaktion: 0,038					
USA	1/45 (2,2)	2/16 (12,5)	0,16 [0,02; 1,68] 0,128	0,14 [0,01; 1,73] 0,125	-10,87 [-34,89; 13,15] 0,375
Asien	1/31 (3,2)	2/10 (20,0)	0,16 [0,02; 1,60] 0,119	0,13 [0,01; 1,66] 0,118	-16,77 [-42,33; 8,79] 0,198
andere	12/114 (10,5)	2/44 (4,5)	2,34 [0,54; 10,02] 0,253	2,48 [0,53; 11,56] 0,248	6,31 [-3,65; 16,26] 0,214
Vorbehandlung mit TNF-Antagonist: p-Wert der Interaktion: 0,025					
ja	1/75 (1,3)	3/26 (11,5)	0,11 [0,01; 1,04] 0,054	0,10 [0,01; 1,03] 0,053	-10,35 [-29,15; 8,46] 0,281
nein	13/115 (11,3)	3/44 (6,8)	1,62 [0,48; 5,44] 0,435	1,70 [0,46; 6,32] 0,426	4,69 [-4,64; 14,01] 0,325

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

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNF: Tumornekrosefaktor

Bezüglich der UE ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Bezüglich der SUE ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch Region (p-Wert des Interaktionstests: 0,038) und durch die Vorbehandlung mit einem TNF-Antagonist (p-Wert des Interaktionstests: 0,025). In keiner der Subgruppen gab es statistisch signifikante Ergebnisse.

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 Modul 4 B der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, wurden zwei direkt vergleichende RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) eingeschlossen. Es wurde jeweils eine Teilpopulation aus den Studien zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen (= Teilpopulation im Teilanwendungsgebiet B). Die lokale Fachinformation von Ustekinumab unterscheidet sich zwischen den teilnehmenden Ländern und ermöglichte in der Gesamtpopulation der UltIMMa-1 und UltIMMa-2 Studien den Einschluss von Patienten der vom G-BA vorgegebenen Teilanwendungsgebiete A und B. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur diejenigen Patienten aus der Gesamtpopulation der Studien eingeschlossen, die dem Teilanwendungsgebiet B entsprechen. Das heißt, es wurden alle Patienten berücksichtigt, die in Studienzentren in Europa und Japan eingeschlossen wurden, da diese Patienten gemäß definiertem Einschlusskriterium und der in diesen Ländern zugelassenen Anwendung von Ustekinumab eindeutig der Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet B zuzuordnen sind. Von den Patienten aus den USA, Kanada, Australien, Mexiko oder Südkorea wurden nur diejenigen in die vorliegende Analyse für das Modul 4B eingeschlossen, bei denen ein unzureichendes Ansprechen auf andere systemische Therapien oder eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien zu Beginn der Studie dokumentiert wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.).

Die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 waren in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien, Studiendesign, analytische Auswertung der Ergebnisse identisch. Zudem waren die zu Studienbeginn erhobenen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten hinreichend ähnlich, so dass die Studien meta-analytisch zusammengefasst werden konnten.

Es werden Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE zusammengefasst. In der Zusammenfassung werden ausschließlich die Ergebnisse der patientenindividuellen Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 präsentiert. Falls jedoch die Ergebnisse der einzelnen Studien heterogen waren (p-Wert des entsprechenden Interaktionstests < 0,05), werden die Einzelergebnisse der Studien präsentiert. Subgruppenanalysen werden nur im Detail präsentiert, falls sich ein Beleg für eine Effektmodifikation (p-Wert des Interaktionstest der Meta-Analyse < 0,05) ergeben hat.

Mortalität

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

Morbidität

PASI

Mittlere Veränderung des PASI

Für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]: -2,32 [-3,38; -1,25]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung des PASI von Baseline bis Woche 52 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.

PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit)

Ein **PASI 100** (vollständige Erscheinungsfreiheit) wurde zu Woche 52 statistisch signifikant häufiger im Risankizumab-Arm als im Ustekinumab-Arm erreicht (63,2 % versus 22,9 %; RR [95 %-KI]: 2,80 [1,80; 4,36]; p-Wert: < 0,001). Hinsichtlich der Zeit bis zum Erreichen des PASI 100 ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Behandlung von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Es erreichte die Hälfte der Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung bereits nach 3,88 Monaten den PASI 100, während die mediane Zeit bei den Patienten mit einer Ustekinumab-Behandlung bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht wurde (HR [95 %-KI]: 2,37 [1,62; 3,47]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PASI 100 ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

PASI 90

In Bezug auf den **PASI 90** lag der Anteil der Responder im Risankizumab-Arm ebenfalls statistisch signifikant höher im Vergleich zu Ustekinumab in Woche 52 (84,2 % versus 42,9 %; RR [95 %-KI]: 1,97 [1,49; 2,60]; p-Wert: < 0,001). Auch konnte die Überlegenheit von Risankizumab mittels Time-to-Event-Analysen gezeigt werden. Die mediane Zeit bis zum Erreichen von PASI 90 betrug im Risankizumab-Arm 2,73 Monate und im Ustekinumab-Arm 3,58 Monate (HR [95 %-KI]: 2,01 [1,47; 2,76]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PASI 90 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Region. Da die Effektschätzer der beiden Subgruppen gleichgerichtet sind, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

PASI 75

In Bezug auf den **PASI 75** lag der Anteil der Responder im Risankizumab-Arm ebenfalls statistisch signifikant höher im Vergleich zu Ustekinumab in Woche 52 (93,2 % versus 75,7 %; RR [95 %-KI]: 1,24 [1,08; 1,43]; p-Wert: 0,002). Auch konnte die Überlegenheit von Risankizumab mittels Time-to-Event-Analysen gezeigt werden. Die mediane Zeit bis zum Erreichen von PASI 75 betrug im Risankizumab-Arm 1,87 Monate, während es im Ustekinumab-Arm 2,23 Monate waren (HR [95 %-KI]: 1,86 [1,38; 2,50]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PASI 75 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Baseline-sPGA der Patienten. Da die Effektschätzer der beiden Subgruppen gleichgerichtet sind, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

sPGA

Die in den Studien als primärer Endpunkt erfassten Daten zum sPGA sind lediglich unterstützend berichtet und werden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zusammenfassend ergab sich für den Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (86,8 % versus 54,3 %; RR [95 %-KI]: 1,60 [1,28; 1,99]; p-Wert: < 0,001).

PSS (Juckreiz)

Mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz)

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung der PSS (Juckreiz) von Baseline bis Woche 52 eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Risankizumab (MWD [95 %-KI]: -0,51 [-0,75; -0,27]; p-Wert des van Elteren-Tests: 0,032).

Für die mittlere Veränderung der PSS (Juckreiz) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten, durch die Region, durch den Baseline-PASI, durch den Baseline-sPGA der Patienten und durch eine Biologika–Vorbehandlung. Es wird für das Merkmal Alter nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Die Effektschätzer bezüglich der weiteren Subgruppen sind alle gleichgerichtet, daher wird nicht von relevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

Responderanalyse der PSS (Juckreiz)

Bezüglich der Responderanalysen war der Anteil der Patienten ohne Juckreiz im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (71,6 % versus 38,6 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]: 1,85 [1,36; 2,51]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PSS (Juckreiz) von 0 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten und den Baseline-sPGA der Patienten. Da die Effektschätzer der Subgruppen alle gleichgerichtet sind, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Time-to-Event-Analyse der PSS (Juckreiz)

Bezüglich der Time-to-Event-Analyse Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (3,71 Monate versus 5,08 Monate; HR [95 %-KI]: 1,52 [1,11; 2,10]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,011).

Es zeigte sich für die Time-to-Event-Analyse bezüglich des Merkmals Vorbehandlung mit Biologikatherapie und TNF-Antagonist jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bezüglich der Subgruppenanalyse nach der Vorbehandlung mit einer Biologikatherapie oder nach Vorbehandlung mit einem TNF-Antagonisten ergaben sich jeweils für beide Subgruppen gleichgerichtete Effekte zugunsten von Risankizumab, weswegen von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

PSS (Schmerz)

Mittlere Veränderung der PSS (Schmerz)

Für den Endpunkt mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) zeigte der Interaktionstest der Meta-Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis für den Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,048). Sowohl in der Studie UltIMMa-1 als auch in UltIMMa-2 zeigte sich jeweils in beiden Behandlungsgruppen eine Verbesserung der Schmerzen von Baseline bis Woche 52, wobei die Verbesserung jeweils im Risankizumab-Arm höher war. Der Behandlungsunterschied war in Studie UltIMMa-1 statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]: -0,56 [-0,88; -0,24]; p-Wert des van Elteren-Tests: 0,014).

Für die mittlere Veränderung der PSS (Schmerz) zeigte sich in der UltIMMa-1 ein Beleg für eine Effektmodifikation durch eine Biologika–Vorbehandlung und durch eine Vorbehandlung mit TNF-Antagonist. Die Effektschätzer bezüglich der Subgruppen sind alle gleichgerichtet, daher wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Responderanalyse der PSS (Schmerz)

Bezüglich der Responderanalysen war der Anteil der Patienten ohne Schmerz im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (82,6 % versus 54,3 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]: 1,49 [1,20; 1,86]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse der PSS (Schmerz) von 0 ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Da die Effektschätzer der Alterssubgruppen alle gleichgerichtet sind, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Time-to-Event-Analyse der PSS (Schmerz)

Bezüglich der Time-to-Event-Analyse Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Schmerz) von 0 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,27 [0,94; 1,73]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,128).

Es zeigte sich bezüglich des Merkmals Biologika-Vorbehandlung ein Beleg für eine Effektmodifikation. Für Patienten mit einer solchen Vorbehandlung war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab, wohingegen für Patienten, die keine Vorbehandlung mit einem Biologika hatten, die Ergebnisse vergleichbar waren.

PSS (Rötung)

Mittlere Veränderung der PSS (Rötung)

Es zeigte sich in der Bewertung der mittleren Veränderung der PSS (Rötung) von Baseline bis Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Risankizumab und Ustekinumab (MWD [95 %-KI]: -0,54 [-0,77; -0,30]; p-Wert des van Elteren-Tests: 0,113).

Für die mittlere Veränderung der PSS (Rötung) zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten, durch das Geschlecht, durch die Region und durch den Baseline-sPGA der Patienten. Die Effektschätzer aller Subgruppen sind gleichgerichtet, daher wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Responderanalyse der PSS (Rötung)

Bezüglich der Responderanalysen war der Anteil der Patienten ohne Rötung im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (71,6 % versus 38,6 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]: 1,85 [1,37; 2,52]; p-Wert: < 0,001).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für PSS (Rötung) von 0 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Biologika-Vorbehandlung. Da die Effektschätzer der Subgruppen gleichgerichtet sind, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Time-to-Event-Analyse der PSS (Rötung)

Für die Time-to-Event-Analyse zeigte der Interaktionstest der Meta-Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis für den Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,020), daher werden die Ergebnisse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 getrennt betrachtet. Bei der Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Rötung) von 0 ergab sich für die Studie UltIMMa-1 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab (HR [95 %-KI]: 2,15 [1,30; 3,58]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,003). In der Studie UltIMMa-2 war die Zeit bis zur ersten Response vergleichbar und es ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,66; 1,55]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,939).

Es ergab sich in der UltIMMa-1 bezüglich des Merkmals Phototherapie/Photochemotherapie-Vorbehandlung ein Beleg für eine Effektmodifikation. Da die Effektschätzer aller Subgruppen gleichgerichtet waren, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen. In der UltIMMa-2 ergaben sich keine Belege 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 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Risankizumab und Ustekinumab (MWD [95 %-KI]: -0,28 [-0,51; -0,06]; p-Wert des van Elteren-Tests: 0,282).

Für die mittlere Veränderung der PSS (Brennen) zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten und durch die Biologika-Vorbehandlung. Es ergab sich in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Responderanalyse der PSS (Brennen)

Bezüglich der Responderanalysen war der Anteil der Patienten ohne Brennen im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (85,3 % versus 62,9 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]: 1,34 [1,11; 1,63]; p- Wert: 0,002).

Für die Responderanalyse ergab sich bezüglich des Merkmals Alter ein Beleg für eine Effektmodifikation. Da die Effektschätzer der drei Subgruppen gleichgerichtet sind, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Time-to-Event-Analyse der PSS (Brennen)

Es ergab sich für die Time-to-Event-Analyse bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Brennen) von 0 kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,16 [0,86; 1,56]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,437) zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der Subgruppenanalysen für die Time-to-Event-Analysen ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

NAPSI

Mittlere Veränderung des NAPSI

Für die mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52 gab es einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]: -8,31 [-12,53; -4,09]; p-Wert: < 0,001).

Für die mittlere Veränderung des NAPSI von Baseline bis Woche 52 zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Region, durch den sPGA der Patienten zu Studienbeginn, durch die Biologika-Vorbehandlung und durch die TNF-Antagonist-Vorbehandlung. Da die Effektschätzer der Subgruppen jeweils gleichgerichtet sind, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Responderanalyse des NAPSI

Bezüglich der Responderanalysen war der Anteil der Patienten ohne Nagelpsoriasis (NAPSI von 0) im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (55,1 % versus 40,4 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (RR: 1,38 [0,95: 2,01]; p-Wert: 0,090).

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt NAPSI von 0 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie, durch das Merkmal Region und durch den Baseline-sPGA der Patienten. Es wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

PPASI

Mittlere Veränderung des PPASI

Für die mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 52 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]: -0,77 [-1,18; -0,37]; p-Wert: < 0,001).

Für die mittlere Veränderung des PPASI von Baseline bis Woche 52 ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Responderanalyse des PPASI

Bezüglich der Responderanalysen war der Anteil der Patienten ohne palmoplantare Psoriasis im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (89,7 % versus 70,8 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (RR: 1,24 [0,95; 1,60]; p-Wert: 0,109).

Für die Responderanalyse ergab sich ausschließlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Faktor Raucherstatus. In der Subgruppenanalyse nach dem Raucherstatus der Patienten zu Studienbeginn gab es in keiner der Subgruppen einen statistisch signifikanten Unterschied, es wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

PSSI

Mittlere Veränderung des PSSI

Für den Endpunkt mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52 zeigte der Interaktionstest der Meta-Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis für den Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung. Sowohl die Studie UltIMMa-1 als auch die Studie UltIMMa-2 zeigte für die mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52 einen Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab, der allerdings nur in der Studie UltIMMa-1 statistisch signifikant war (MWD [95 %-KI]: -5,11 [-7,27; -2,95]; p-Wert: < 0,001).

Für die mittlere Veränderung des PSSI von Baseline bis Woche 52 zeigte sich in der UltIMMa-1 ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gewicht, durch die Region, durch den Raucherstatus, durch die Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie

und die Vorbehandlung mit einer nicht-biologischen systemischen Therapie. Da die Effektschätzer der Subgruppen jeweils gleichgerichtet sind, wird jeweils nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen. In der UltIMMa-2 zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Psoriasis-Arthritis und einer Vorbehandlung mit einer Phototherapie/Photochemotherapie, es wird jedoch nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Responderanalyse des PSSI

Bezüglich der Responderanalysen war der Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (83,6 % versus 56,1 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]: 1,48 [1,17; 1,88]; p-Wert: 0,001).

Für die Responderanalyse ergab sich ausschließlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Faktor Raucherstatus. Da die Effektschätzer in beiden Subgruppen gleichgerichtet sind, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

EQ-5D VAS

Es zeigte sich in der Bewertung des Gesundheitszustands der Patienten, erhoben mittels der EQ-5D VAS nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Risankizumab (MWD [95 %-KI] zu Woche 52: 4,30 [0,56; 8,04]; p-Wert: 0,025), dessen klinische Relevanz jedoch nicht gesichert ist (Hedges' g [95 %-KI]: 0,32 [0,04: 0,60]).

Bezüglich des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. In der Subgruppe der Männer zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab, dessen klinische Relevanz jedoch nicht gesichert ist. Dagegen gab es in der Subgruppe der Frauen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird hier nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

DLQI

Mittlere Veränderung des DLQI

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

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels DLQI, ergab sich bei den Subgruppenanalysen für die mittlere Veränderung des DLQI von Baseline bis Woche 52 kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Responderanalyse des DLQI

Bezüglich der Responderanalysen war der Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52, im Risankizumab-Arm höher als im Ustekinumab-Arm (75,8 % versus 51,4 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]: 1,47 [1,16; 1,86]; p-Wert: 0,001).

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels DLQI, ergab sich bei den Subgruppenanalysen für die Responderanalyse kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Time-to-Event-Analyse des DLQI

Bezüglich der Time-to-Event-Analyse (Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (2,79 Monate versus 3,65 Monate; HR [95 %-KI]: 1,62 [1,16; 2,25]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests: 0,006).

Für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter und durch eine Vorbehandlung mit Phototherapie/Photochemotherapie. Es wird von keiner relevanten Effektmodifikation durch das Alter oder durch eine Vorbehandlung mit Phototherapie/Photochemotherapie ausgegangen.

UE

UE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war im Risankizumab-Arm etwas geringer als im Ustekinumab-Arm (70,5 % versus 80,0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht 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 im Risankizumab-Arm etwas geringer als im Ustekinumab-Arm (7,4 % versus 8,6 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Bezüglich der SUE ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Region und durch die Vorbehandlung mit TNF-Antagonisten. Da die Effektschätzer der beiden Subgruppen gleichgerichtet sind, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

UE, die zum Therapieabbruch führten

Der Anteil der Patienten, die aufgrund von einem UE die Therapie abgebrochen haben, war im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (0,5 % versus 2,9 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Bezüglich der Therapieabbrüche aufgrund eines UE ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Vortherapie mit einer Phototherapie/Photochemotherapie, allerdings werden die Ergebnisse nicht dargestellt, da in jeder der Subgruppen weniger als zehn Ereignisse auftraten und deswegen die Aussagekraft dieser Subgruppenanalyse sehr stark eingeschränkt ist.

UE von speziellem Interesse

Für keines der betrachteten UE von speziellem Interesse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse für UE von speziellem Interesse verzichtet.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-123: 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 4-124: 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 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**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 4-126: 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.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.***

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-128: 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 4-129: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-130: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.***

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab wurden zwei direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studien der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA) herangezogen (UltIMMa-1 und UltIMMa-2).

Die vom G-BA benannte bewertungsrelevante Teilpopulation B wurde aus der Studienpopulation extrahiert. Für die aus den beiden Studien extrahierte Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Beide Studien beinhalten einen direkten Vergleich zur ZVT Ustekinumab, basieren

auf einem identischen Protokoll (Replikationsstudien) und die relevante Patientenpopulation beider Studien ist ähnlich (siehe 4.3.1.2.1), daher wurde eine Meta-Analyse auf patientenindividuellen Daten vorgenommen (Evidenzstufe 1a).

Somit wird für die relevante Teilpopulation ein Beleg für die Aussagen zum Zusatznutzen beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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 B wird der Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab auf Basis der direkt vergleichenden Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine

systemische Therapie unzureichend angesprochen haben (= Teilanwendungsgebiet B), abgeleitet.

Der Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab wird auf Basis der direkt vergleichenden, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten Phase-III-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bewertet. Zur Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 herangezogen.

Tabelle 4-131: Zusammenfassung der Ergebnisse[a] und Zusatznutzen für die Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Endpunkt	**Effektschätzer** **[95 %-KI]** **p-Wert**
Mortalität	
Todesfälle	RR: NB (0/190 versus 0/70)[b]
Morbidität	
PASI	
Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 52	RR: 2,80 [1,80; 4,36] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 100	HR: 2,37 [1,62; 3,47] < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 52	RR: 1,97 [1,49; 2,60] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 90	HR: 2,01 [1,47; 2,76] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75	HR: 1,86 [1,38; 2,50] < 0,001
PSS (Juckreiz)	
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52	RR: 1,85 [1,36; 2,51] < 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0	HR: 1,52 [1,10; 2,10] 0,011
PSS (Schmerz)	
Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 52	RR: 1,49 [1,20; 1,86] < 0,001

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**
PSS (Rötung)	
Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 52	RR: 1,85 [1,37; 2,52] < 0,001
PSS (Brennen)	
Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) zu Woche 52	RR: 1,34 [1,11[c]; 1,63] 0,002
PSSI	
Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) zu Woche 52	RR: 1,48 [1,17; 1,88] 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
DLQI	
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52	RR: 1,47 [1,16; 1,86] 0,001
Zeit bis zum ersten Erreichen eines DLQI von 0 oder 1	HR: 1,62 [1,16; 2,25] 0,006
Unerwünschte Ereignisse	
UE	RR: 0,88 [0,76; 1,02] 0,091
SUE	RR: 0,85 [0,34; 2,14] 0,738
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 0,18 [0,02; 1,95] 0,159
UE von speziellem Interesse	
kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)	RR: 3,35 [0,18; 61,35] 0,416
schwerwiegende Infektionen, Tuberkulose, fungale und opportunistische Infektionen (inklusive Herpes Zoster)	RR: 0,85 [0,23; 3,20] 0,813
Überempfindlichkeitsreaktionen	RR: 1,19 [0,40; 3,51] 0,759
hepatische Ereignisse	RR: 1,25 [0,27; 5,83] 0,777

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**
Malignome	RR: 1,86 [0,09; 38,24] 0,688

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 abgleitet wird, dargestellt.
b: Patienten mit Ereignis n/N im Risankizumab-Arm vs. Ustekinumab-Arm
c: 1,113 bei Rundung auf drei Kommastellen

DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard-Ratio: KI: Konfidenzintervall; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

Es traten in der relevanten Teilpopulation in Teilanwendungsgebiet B weder in der Studie UltIMMa-1 noch in der Studie UltIMMa-2 Todesfälle auf. In der gesamten Studienpopulation traten in der Studie UltIMMa-2 zwei Todesfälle auf, welche beide vom Prüfarzt als unabhängig von der Studienmedikation bewertet wurden (no reasonable possibility of being related to study drug) (siehe Details in Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Morbidität

PASI

Risankizumab war Ustekinumab hinsichtlich des PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) überlegen. Der Anteil der Patienten, die einen PASI 100 zu Woche 52 aufwiesen, war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm (63,2 % versus 22,9 %). Die Patienten im Risankizumab-Arm erreichten den PASI 100 zudem signifikant schneller als die Patienten im Ustekinumab-Arm (mediane Zeit bis zum Erreichen 3,88 Monate versus NB[14]).

Auch der PASI 90 wurde zu Woche 52 im Risankizumab-Arm im Vergleich zum Ustekinumab-Arm statistisch signifikant häufiger (84,2 % versus 42,9 %) und zudem auch statistisch signifikant schneller (2,73 Monate versus 3,58 Monate) erreicht.

Die Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 75 war bei einer Behandlung mit Risankizumab statistisch signifikant kürzer als bei einer Behandlung mit Ustekinumab (1,87 Monate versus 2,23 Monate).

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

Das häufigere und schnellere Erreichen des PASI 100, PASI 90 sowie das schnellere Erreichen des PASI 75 durch Risankizumab gegenüber Ustekinumab begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen, da diese Ergebnisse eine bedeutsame und deutliche sowie schnellere Verbesserung des Hautbildes widerspiegeln. Da eine Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt, ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

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

PSS (Juckreiz)

Bezüglich des Juckreizes war der Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (71,6 % versus 38,6 %). Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Zusätzlich war auch die Zeit bis zum ersten Erreichen einer PSS (Juckreiz) von 0 im Risankizumab-Arm statistisch signifikant kürzer als im Ustekinumab-Arm (3,71 Monate versus 5,08 Monate).

Das Symptom Juckreiz wird durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Ustekinumab deutlich und schneller verringert. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor. Da eine Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt, ist die Aussagesicherheit als Beleg einzustufen.

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

PSS (Schmerz)

Der Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0), war im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (82,6 % versus 54,3 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Die moderate Verringerung des Symptoms Schmerz, die durch Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab erreicht wird, begründet einen geringen Zusatznutzen. Da die Ergebnisse auf einer Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit beruhen, ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

Für den Endpunkt PSS (Schmerz) liegt ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor.

PSS (Rötung)

Der Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) war im Risankizumab-Arm zu Woche 52 höher als im Ustekinumab-Arm (71,6 % versus 38,6 %). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Aufgrund der deutlichen Verringerung des Symptoms Rötung, die durch die Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zur Behandlung mit Ustekinumab erreicht wird, liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Risankizumab vor. Da eine Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt, ist die Aussagesicherheit als Beleg einzustufen.

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

PSS (Brennen)

Der Anteil der Patienten ohne Brennen zu Woche 52 (PSS Brennen von 0) war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm (85,3 % versus 62,9 %).

Durch Risankizumab wird das Symptom Brennen im Vergleich zu Ustekinumab moderat verringert. Es liegt daher ein geringer Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor. Da die Ergebnisse auf einer Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit beruhen, ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

Für den Endpunkt PSS (Brennen) liegt ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor.

PSSI

Im Risankizumab-Arm waren zu Woche 52 mehr Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI von 0) als im Ustekinumab-Arm (83,6 % versus 56,1 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Durch Risankizumab sind im Vergleich zu Ustekinumab mehr Patienten ohne Kopfhautpsoriasis. Insgesamt ist hinsichtlich der Kopfhautpsoriasis eine moderate Verringerung festzuhalten, welche einen geringen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab begründet. Da die Ergebnisse auf einer Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit beruhen, ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

Für den Endpunkt PSSI liegt ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI

Bei Behandlung mit Risankizumab erreichten mehr Patienten einen DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 als bei Behandlung mit Ustekinumab (75,8 % versus 51,4 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Die Patienten im Risankizumab-Arm erreichten den DLQI von 0 oder 1 zudem statistisch signifikant schneller als die Patienten im Ustekinumab-Arm (2,79 Monate versus 3,65 Monate).

Für Risankizumab liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab im Sinne einer bedeutsamen und deutlichen sowie schnelleren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Da eine Meta-Analyse von zwei Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt, ist die Aussagesicherheit als Beleg einzustufen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt DLQI ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Unerwünschte Ereignisse

UE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (70,5 % versus 80,0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Bezüglich der UE lässt sich daher kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab ableiten.

SUE

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (7,4 % versus 8,6 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

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

UE, die zum Therapieabbruch führten

Der Anteil der Patienten, die aufgrund von einem UE die Therapie abgebrochen haben, war im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (0,5 % versus 2,9 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, lässt sich daher kein Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab ableiten.

UE von speziellem Interesse

Für keines der betrachteten UE von speziellem Interesse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Subgruppenanalysen

Mögliche Effektmodifikationen durch demografische und krankheitsspezifische Charakteristika sowie durch die Vortherapie der Patienten können ausgeschlossen werden, da nur 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.

Zusammenfassung

Insgesamt zeigt Risankizumab verglichen mit Ustekinumab eine Überlegenheit bezüglich einer deutlichen Verbesserung des Hautbildes, einer deutlichen Verringerung von krankheitsspezifischen Symptomen, einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ein mit Ustekinumab vergleichbares Sicherheitsprofil.

In der Gesamtschau ergeben sich für Risankizumab konsistent gute Ergebnisse mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in vielen Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der Meta-Analyse von zwei Studien. Daher kann insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab abgeleitet werden.

Tabelle 4-132: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Ustekinumab aus der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Positive Effekte (zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab)	**Negative Effekte (zuungunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab)**
• häufigeres und schnelleres Erreichen von PASI 100 (vollständige Erscheinungsfreiheit) (**Beleg** für **beträchtlichen** Zusatznutzen) • häufigeres und schnelleres Erreichen von PASI 90 (**Beleg** für **beträchtlichen** Zusatznutzen) • schnelleres Erreichen von PASI 75 (**Beleg** für **beträchtlichen** Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Reduktion des Juckreizes (**Beleg** für **beträchtlichen** Zusatznutzen) • moderate Reduktion des Schmerzes (**Beleg** für **geringen** Zusatznutzen) • deutliche Reduktion der Rötung (**Beleg** für **beträchtlichen** Zusatznutzen) • moderate Reduktion des Brennens (**Beleg** für **geringen** Zusatznutzen) • moderate Reduktion der Kopfhautpsoriasis (**Beleg** für **geringen** Zusatznutzen) • deutliche und schnellere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (**Beleg** für **beträchtlichen** Zusatznutzen)	keine
PASI: Psoriasis Area and Severity Index	

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-133: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	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 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[15], Molenberghs 2010[16]). 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[17]) 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[18]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

[15] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[16] *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.*
[17] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[18] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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**
UltIMMa-1 (1311.1, NCT02684370)	Studienprotokoll (19) Studienbericht (26) Statistischer Analyseplan (51) Studienregistereinträge (54-57) Analysen (65, 66)
UltIMMa-2 (1311.28, NCT02684357)	Studienprotokoll (20) Studienbericht (27) Statistischer Analyseplan (52) Studienregistereinträge (58-60, 62) Analysen (65, 67)

4.7 Referenzliste

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi™ 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 04/2019) – Risankizumab. 2019.
2. 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.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2018-B-013 – Risankizumab zur Behandlung der 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. AbbVie Inc. (AbbVie). Clinical Study Protocol UltIMMa-1 (M16-008) - BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (11.10.2016). 2016.
20. AbbVie Inc. (AbbVie). Clinical Study Protocol UltIMMa-2 (M15-995) - BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis-2 (12.10.2016). 2016.
21. Langley RG, Feldman SR, Nyirady J, van de Kerkhof P, Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. J Dermatolog Treat. 2015;26(1):23-31. Epub 2013/12/21.
22. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii65-8; discussion ii9-73. Epub 2005/02/15.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. AbbVie Inc. (AbbVie). Clinical Study Report UltIMMa-1 (M16-008) - BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (05.09.2018). 2018.
27. AbbVie Inc. (AbbVie). Clinical Study Report UltIMMa-2 (M15-995) - BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis-2 (27.12.2017). 2017.
28. 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.
29. Haacke TC, Mrowietz U. Therapie der Nagelpsoriasis. Akt Dermatol. 2003;29:517-20.
30. 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.
31. 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.
32. Manhart R, Rich P. Nail psoriasis. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(5 Suppl 93):S7-13. Epub 2015/10/17.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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]
43. 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]
44. 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.
45. 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]
46. Shikiar R, Bresnahan BW, Stone SP, Thompson C, Koo J, Revicki DA. Validity and reliability of patient reported outcomes used in psoriasis: results from two randomized clinical trials. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:53. Epub 2003/11/14.
47. 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.
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. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011.
51. AbbVie Inc. (AbbVie). Statistical Analysis Plan UltIMMa-1 (M16-008) - BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (12.09.2017). 2017.
52. AbbVie Inc. (AbbVie). Statistical Analysis Plan UltIMMa-2 (M15-995) - BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis-2 (12.09.2017). 2017.
53. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and

UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet. 2018;392(10148):650-61. Epub 2018/08/12.

54. ClinicalTrials.gov. NCT02684370 - Titel: BI 655066 (Risankizumab) Compared to Placebo and Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. 2017. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684370. [Zugriff am: 15.02.2019]
55. EU-CTR. 2014-005117-23 - Titel: BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005117-23. [Zugriff am: 15.02.2019]
56. ICTRP. EUCTR2014-005117-23-DE - Titel: BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) compared to placebo and active comparator (ustekinumab) in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. 2017. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005117-23-DE. [Zugriff am: 15.02.2019]
57. PharmNet.Bund. 2014-005117-23 - Titel: BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1). 0000. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html. [Zugriff am: 15.02.2019]
58. ClinicalTrials.gov. NCT02684357 - Titel: BI 655066 Compared to Placebo & Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. 2017. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684357. [Zugriff am: 15.02.2019]
59. EU-CTR. 2015-003622-13 - Titel: BI 655066 versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003622-13. [Zugriff am: 15.02.2019]
60. ICTRP. EUCTR2015-003622-13-BE - Titel: BI 655066 compared to placebo and ustekinumab in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. 2017. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003622-13-BE. [Zugriff am: 15.02.2019]
61. ICTRP. NCT02684357 - Titel: BI 655066 Compared to Placebo & Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684357. [Zugriff am: 15.02.2019]
62. PharmNet.Bund. 2015-003622-13 - Titel: BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2). 0000. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html. [Zugriff am: 15.02.2019]
63. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung/STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 02/2018) – Ustekinumab. 2018.

64. 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.
65. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Meta-Analyse UltIMMa-1 (M16-008) und UltIMMa-2 (M15-995). 2019.
66. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen UltIMMa-1 (M16-008). 2019.
67. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen UltIMMa-2 (M15-995). 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[19]] – 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

[19] 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)	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
(11)	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
(12)	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
(13)	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
(14)	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
(15)	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
(16)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(17)	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
(18)	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
(19)	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
(20)	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
(21)	NCT03255382	A Study to Assess the Efficacy of Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255382	A3 Vergleichstherapie
(22)	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
(23)	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
(24)	NCT03478787	Risankizumab Versus Secukinumab for Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478787	A7 Publikationstyp
(25)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(26)	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
(27)	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
(28)	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			
(29)	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
(30)	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
(31)	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
(32)	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
(33)	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
(34)	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
(35)	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
(36)	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
(37)	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
(38)	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
(39)	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
(40)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(41)	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
(42)	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
(43)	2016-003718-28	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open Label Study with Blinded Assessment of the Efficacy of the Humanized Anti-IL-23p19 Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects with Moderate to Severe [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003718-28	A3 Vergleichstherapie
(44)	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
(45)	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
(46)	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
(47)	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. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002465-22	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(48)	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			
(49)	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
(50)	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
(51)	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
(52)	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
(53)	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
(54)	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
(55)	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=EUCT	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		R2014-005102-38-DE	
(56)	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
(57)	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
(58)	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
(59)	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
(60)	EUCTR2016-003718-28-DE	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. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003718-28-DE	A3 Vergleichstherapie
(61)	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
(62)	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
(63)	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
(64)	EUCTR2017-004932-12-NL	Risankizumab versus Secukinumab for Subjects with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter:	A7 Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004932-12-NL	
(65)	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
(66)	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
(67)	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
(68)	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
(69)	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
(70)	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
(71)	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
(72)	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:	A6 Studiendauer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02694523	
(73)	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
(74)	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
(75)	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
(76)	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
(77)	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
(78)	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
(79)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(80)	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
(81)	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
(82)	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
(83)	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
(84)	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
(85)	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
(86)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(87)	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			
(88)	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
(89)	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
(90)	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
(91)	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
(92)	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
(93)	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-	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		pruefungen/index.html	
(94)	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
(95)	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
(96)	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
(97)	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
(98)	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
(99)	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
(100)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(101)	2016-003718-28	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open Label Study with Blinded Assessment of the Efficacy of the Humanized Anti-IL-23p19 Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 15.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Vergleichstherapie
(102)	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
(103)	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 4-134 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-134 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UltIMMa-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist, die Wirksamkeit und Sicherheit von RZB im Vergleich zu UST und Placebo bei Patienten (≥ 18 Jahre) mit chronischer mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu untersuchen. Um die Wirksamkeit von RZB zu untersuchen, wurden zwei koprimäre Endpunkte untersucht: - PASI 90 zu Woche 16 - sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 Die Nullhypothese: PASI 90 (sPGA von 0 oder 1) zu Woche 16 ist nicht verschieden bei Patienten mit einer RZB-Behandlung im Gegensatz zu einer Placebobehandlung. Beide koprimären Endpunkte müssen gleichzeitig signifikant sein.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo- und aktivkontrollierte, parallele Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis: 3:1:1 (RZB, UST, Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab zwei Amendments zum ursprünglichen Protokoll. Wesentliche Änderungen vom ursprünglichen Protokoll zum Amendment 1: Zusätzliche Anti-Drug Antibody-Probe zu Woche 4, Klarstellung der Definition des Analysesets, zusätzliche Definition für „Zeit bis zum Eintreten des Endpunkts“. Wesentliche Änderungen vom Amendment 1 zum Amendment 2: Übertragung der US Investigational New Drug application für RZB von Boehringer Ingelheim an AbbVie,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderung des Sponsors für die Studie UltIMMa-1 innerhalb der USA von Boehringer Ingelheim zu AbbVie, Änderung der Sponsorinformation und verschiedener Verantwortlichkeiten (z. B. statistische Analyse) Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Änderungen Einfluss auf die Integrität oder Interpretation der Daten haben.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Männliche oder weibliche Patienten, Frauen im gebärfähigen Alter müssen hochwirksame Methoden der Geburtskontrolle verwenden. - Alter: ≥ 18 Jahre zu Studienbeginn - Chronische Plaque-Psoriasis (mit oder ohne psoriatischer Arthritis) seit mindestens 6 Monaten vor Einnahme der Studienmedikation. Dauer der Erkrankung kann auf Einschätzung des Patienten beruhen. - Mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu Screening und zu Baseline (Randomisierung): - betroffene BSA ≥ 10 % - PASI ≥ 12 - sPGA ≥ 3 - Geeignet für eine systemische Therapie oder Phototherapie nach Einschätzung des Prüfarztes - Geeignet für eine Therapie mit UST (Stelara®) gemäß lokaler Fachinformation - Vorliegen einer Einwilligungserklärung <u>Ausschlusskriterien:</u> - Patienten mit - einer anderen Form (non-plaque) der Psoriasis (inklusive der guttaten, der erythrodermalen oder der pustulösen Form) - mit einer medikamenten-induzierten Form der Psoriasis (inklusive einer Exazerbation der Psoriasis aufgrund von Beta-Blockern, Calciumkanalblockern oder Lithium)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		-mit einer andauernden entzündlichen Erkrankung (ausgenommen Psoriasis oder psoriatischer Arthritis), die nach Einschätzung des Prüfarztes, die Studienergebnisse verzerren können - Vorangegangene Behandlung mit RZB - Teilnahme in einer anderen experimentellen Studie oder weniger als 30 Tage seit Beendigung einer anderen experimentellen Studie (Teilnahme an einer Beobachtungsstudie ist erlaubt) - Vorangegangene Behandlung mit UST (Stelara®) - Einnahme von in der Studie verbotenen Medikamenten oder anderen Medikamenten, die die sichere Durchführung der Studien beeinträchtigen können - Größere Operation innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung oder eine geplante Operation innerhalb der nächsten 12 Monate nach Screening - Bekannte chronische oder relevante akute Infektion (inklusive einer aktiven Tuberkulose, HIV oder einer viralen Hepatitis: QuantiFERON® TB Tests oder PPD (Purified Protein Derivative)-Hauttest werden durchgeführt) - Dokumentierter aktiver oder vermuteter bösartiger Tumor oder ein bösartiger Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening (außer angemessen behandelter Basal- oder Stachelzellkrebs oder lokaler Gebärmutterhalskrebs) - Aktuelle oder vorangegangene Erkrankung oder medizinische Verfassung (inklusive Alkohol- oder Drogenmissbrauch) wonach eine Studienteilnahme nach Meinung des Prüfarztes nicht angebracht ist - Allergie oder Hypersensitivität auf einen systemisch verabreichten biologischen Wirkstoff oder dessen Bestandteile

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden - Vorgegangener Einschluss in diese Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde in 79 Zentren in 8 Ländern durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor. Folgende Länder nahmen an der Studie teil: Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Japan, Korea, USA, Tschechische Republik
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: Subkutane Injektion von 150 mg RZB in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen Arm 2: Subkutane Injektion von 45 mg für Patienten ≤ 100 kg bzw. 90 mg für Patienten > 100 kg UST in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen Arm 3: Subkutane Injektion von Placebo in Woche 0 und 4, ab Woche 16 alle 12 Wochen 150 mg RZB
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	koprimäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 16 - Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 Key-sekundäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 12 - Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 12 - Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 16 - Anteil der Patienten mit PASI 90/PASI 100 zu Woche 52 - Veränderung der PSS von Woche 16 im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 zu Woche 16 - Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 zu Woche 16 Sekundäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit einem PASI 75 zu Woche 16

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 52 - Anteil der Patienten mit einem PASI 75 zu Woche 52 Weitere Endpunkte: - Anteil der Patienten mit einem PASI 50/75/90/100 zu allen Visiten - Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 50/75/90/100 und sPGA von 0 oder 1 - Zeit bis zum ersten Verlust von PASI 75/90/100 und sPGA von 0 oder 1 - Prozentuale und absolute Veränderung des PASI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit einem PASI < 3 zu allen Visiten - Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 zu allen Visiten - Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 zu allen Visiten - Veränderung der PSS zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 zu allen Visiten - Veränderung des DLQI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu allen Visiten - Anteil der Patienten mit einer Reduktion von 5 oder mehr Punkten im DLQI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Veränderung des HADS zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Veränderung des HAQ-DI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline (bei Patienten mit PsA) - Veränderung der geschwollenen oder druckempfindlichen Gelenke zu allen Visiten (bei Patienten mit PsA) - Anteil der Patienten mit DAS28 (bei Patienten mit PsA) - Prozentuale und absolute Veränderung des NAPSI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Prozentuale und absolute Veränderung des PPASI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Prozentuale und absolute Veränderung des PSSI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Veränderung der metabolischen Risikofaktoren (Bauchumfang, Körpergewicht, HOMA-Index) zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline Sicherheitsendpunkte (deskriptiv): - unerwünschte Ereignisse - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - klinische Laborwerte (Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse) - Intensität der UE (bewertet von Rheumatology Common Toxicity Criteria (RCTC) Version 2.0)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, eine Gesamtzahl von 500 Patienten (300 im RZB-Arm und jeweils 100 im UST-/Placebo-Arm) in diese Studie aufzunehmen. Die primären Endpunkte sind der PASI 90 und der sPGA-Response (von 0 oder 1) zu Woche 16. PASI 90 wird von mindestens 65 % der Patienten im RZB-Arm und von höchstens 45 % der Patienten im UST-Arm erreicht (Annahme aus den vorangegangenen Studien 1311.1 und 1311.2). Unter Verwendung des Randomisierungsschemas 3:1 genügen 300 Patienten im RZB-Arm und 100 im UST-Arm, um eine Power von 94 % zu erreichen. sPGA 0 oder 1 wird von mindestens 85 % der Patienten im RZB-Arm und von höchstens 67,5 % der Patienten im UST-Arm erreicht (Annahme aus den vorangegangenen Studien 1311.1 und 1311.2). Unter Verwendung des Randomisierungsschemas 3:1 genügen 237 Patienten im RZB-Arm und 79 im UST-Arm, um eine Power von 90 % zu erreichen. Mit einer Fallzahl basierend auf dem PASI 90 (300:100) hätte man für den sPGA eine Power von 95 %. Unter Placebo wird eine Responserate von 5 % für PASI 90 und sPGA angenommen. Mit einer Fallzahl von 300:100

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(RZB:Placebo) wird eine Power von > 99 % für beide Endpunkte erreicht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig. Es gab ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC), das die Studie hinsichtlich möglicher Sicherheitssignale überwachte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsequenz erfolgte computergeneriert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Blockrandomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1:1 mittels IRT. Stratifiziert wurde nach: - Gewicht der Patienten (≤ 100 kg versus > 100 kg) - TNF-Vorbehandlung (0 versus ≥ 1)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zur Studienmedikation wurde durch ein IRT durchgeführt (unabhängig und zentral).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IRT weist den Patienten die Studienmedikation anhand der Medikationsnummern zu, Studienpersonal trägt diese in das eCRF (electronic Case Report Form) ein.
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) ja b) ja c) ja Der Randomisierungscode blieb vertraulich bis zum Database lock (Clinical Trial Support) Verblindung konnte durch das doppelblinde/-dummy Studiendesign gewährleitet werden. Patienten erhielten jeweils 3 Injektionen pro Visite.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Injektionsflüssigkeiten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die ITT-Population wird für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen. Folgende Behandlungsperioden werden analysiert: - Part A (bis zu Woche 16) - Part B (Woche 16 und danach)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Time-to-Event-Analysen werden während der gesamten Studiendauer durchgeführt basierend auf den Patienten, die zu RZB oder UST randomisiert wurden, zusätzlich zu den Analysen in Part A. Die primären und geordneten key-sekundären Endpunkte werden auch basierend auf der Per-Protokoll (PP)-Population analysiert. Analyse von kategorialen Variablen: Variablen werden anhand von Häufigkeiten und Prozenten zusammengefasst, Behandlungseffekte werden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests stratifiziert nach den Stratifizierungsvariablen verglichen. Die Gewichte für den CMH-Test basieren auf dem Vorschlag von Greenland & Robins. Analyse von stetigen Variablen: Die Veränderung der Baseline der PSS wird mittels des stratifizierten van Elteren-Tests analysiert. Für die anderen stetigen Variablen wird ein modelbasierter Mittelwert mit Standardfehler präsentiert. Die Mittelwerte zu Baseline und zu den Visiten werden getrennt für die Behandlungsgruppen für die Patienten dargestellt, bei denen sowohl der 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). Analyse von Time-to-Event-Variablen: Time-to-Event-Analysen werden für alle drei Arme in Part A und für die RZB- und UST-Arme über die gesamte Studie hinweg durchgeführt. Time-to-Event-Variablen werden mittels Kaplan-Meier-Schätzer für jede Behandlungsgruppe analysiert. Behandlungsunterschiede werden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Imputation von fehlenden Werten: Fehlende Werte für die Wirksamkeitsanalyse werden anhand folgender Methoden ersetzt: - Non-Responder-Imputation (NRI)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Last Observation Carried Forward (LOCF) - As-Observed (keine Imputation findet statt) - Multiple Imputation (MI) Für die koprimären Endpunkte: Ein zweiseitiger CMH-Test mit Signifikanzniveau von 0,05 stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren wird für jeden koprimären Endpunkt durchgeführt. Beide Endpunkte müssen gleichzeitig signifikant sein, um die Nullhypothese zu verwerfen. Fehlende Werte werden anhand der NRI ersetzt. Zusätzlich werden LOCF und MI als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Key-sekundäre Endpunkte: Key-sekundäre Endpunkte werden auf Grundlage der ITT- und PP-Population durchgeführt, diese werden hierarchisch mit einem zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet, falls die Nullhypothese der koprimären Endpunkte abgelehnt wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für die primären Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt anhand folgender Merkmale - Alter (< 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich, weiblich) - Ethnie (weiß, nicht weiß) - Raucherstatus (Raucher, Ex- oder Nichtraucher) - BMI (normal: < 25, Übergewicht: ≥ 25 – < 30, starkes Übergewicht: ≥ 30) - Baseline-PASI (stratifiziert anhand des Medians) - Baseline-sPGA (3, 4) - Psoriatische Arthritis (ja [diagnostiziert oder vermutet], nein) - Vorangegangene Therapie: Phototherapie oder Photochemotherapie (ja, nein) - Vorangegangene Therapie: TNF-Antagonisten (ja, nein) - Vorangegangene Therapie: andere Biologika (ja, nein)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Vorangegangene Therapie: nicht biologische systemische Therapien (ja, nein) - Vorangegangene Therapie: alle Biologika (ja, nein) - Vorangegangene Therapie: naiv bezüglich systemischer Therapien (ja, nein) - Vorangegangene Therapie: naiv bezüglich aller Therapien (ja, nein) - Region (USA, Asien, andere)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Placebo: N = 102; UST: N = 100; RZB: N = 304 b) Placebo: N = 102; UST: N = 100; RZB: N = 304 c) Placebo: N = 102; UST: N = 100; RZB: N = 304
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 24. Februar 2016 Letzter Patient letzte Visite: 18. September 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMC: Data Monitoring Committee; eCRF: electronic Case Report Form; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HOMA: Homeostasis Model Assessment; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MI: multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PP: Per Protocol; PPD: Purified Protein Derivative; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; RZB: Risankizumab; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis; UST: Ustekinumab

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

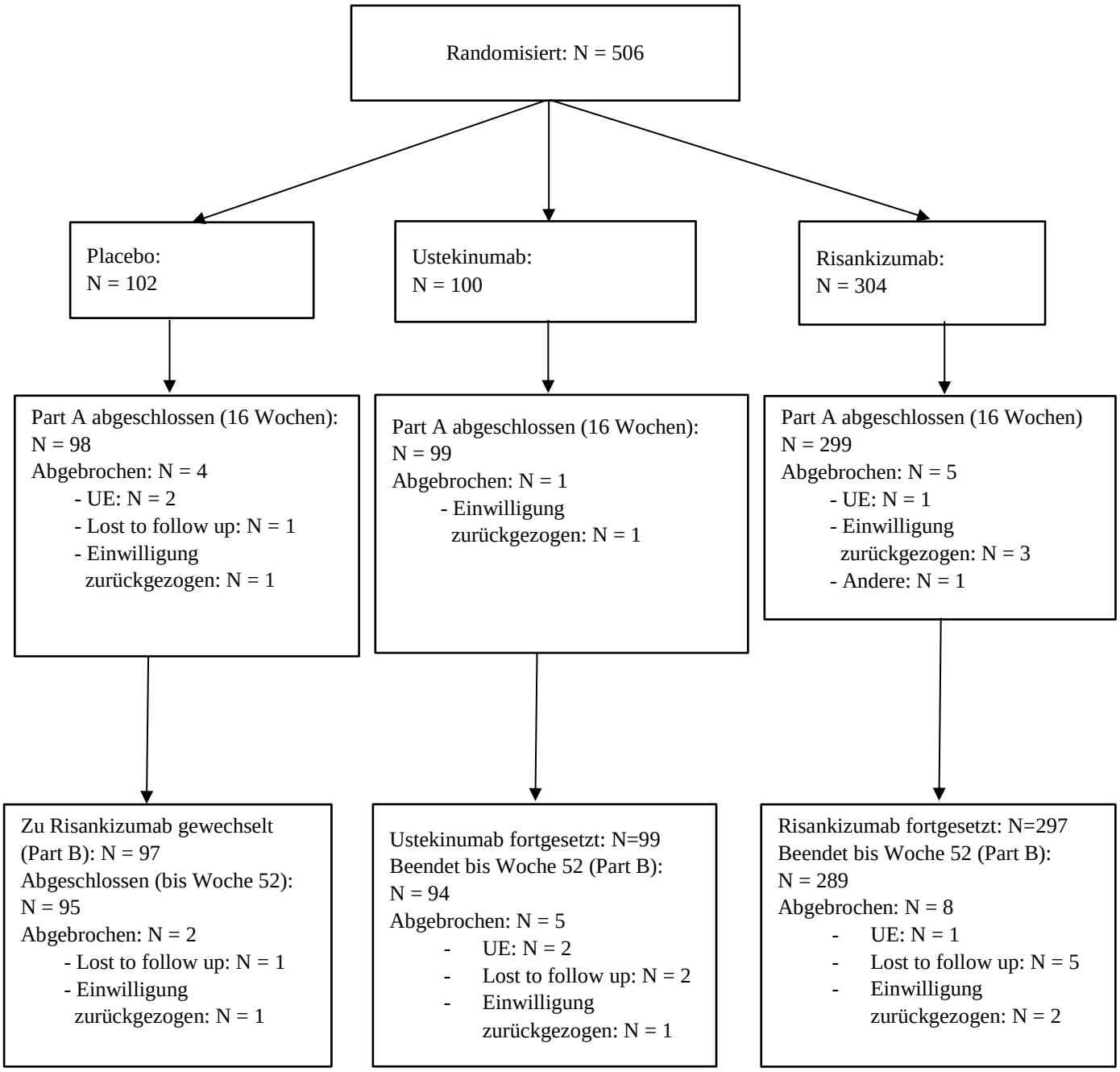


Abbildung 38: Flow-Chart der Studie UltIMMa-1

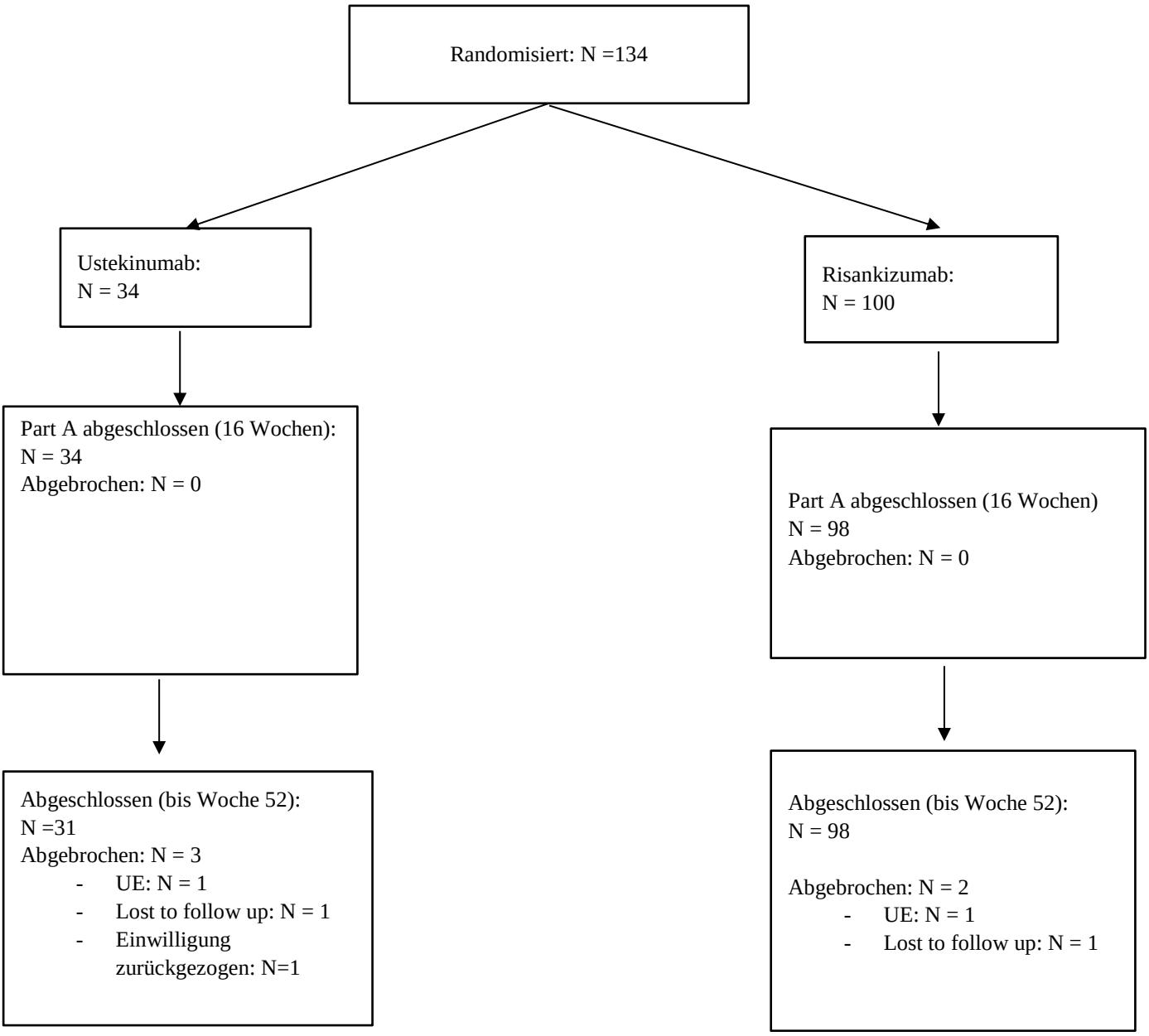


Abbildung 39: Flow-Chart der Studie UltIMMa-1 (Teilpopulation B)

Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UltIMMa-2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist, die Wirksamkeit und Sicherheit von RZB im Vergleich zu UST und Placebo bei Patienten (≥ 18 Jahre) mit chronischer mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu untersuchen. Um die Wirksamkeit von RZB zu untersuchen, wurden zwei koprimäre Endpunkte untersucht: - PASI 90 zu Woche 16 - sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 Die Nullhypothese: PASI 90 (sPGA von 0 oder 1) zu Woche 16 ist nicht verschieden bei Patienten mit einer RZB-Behandlung im Gegensatz zu einer Placebobehandlung Beide koprimären Endpunkte müssen gleichzeitig signifikant sein.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo- und aktivkontrollierte, parallele Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis: 3:1:1 (RZB, UST, Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab zwei Amendments zum ursprünglichen Protokoll. Wesentliche Änderungen vom ursprünglichen Protokoll zum Amendment 1: Zusätzliche Anti-Drug Antibody-Probe-Probe zu Woche 4, Klarstellung der Definition des Analysesets, zusätzliche Definition für „Zeit bis zum Eintreten des Endpunkts“. Wesentliche Änderungen vom Amendment 1 zum Amendment 2: Übertragung der US Investigational New Drug application für RZB von Boehringer Ingelheim an AbbVie, Änderung des Sponsors für die Studie UltIMMa-2 innerhalb der USA von Boehringer Ingelheim zu AbbVie, Änderung der Sponsorinformation und verschiedener Verantwortlichkeiten (z. B. statistische Analyse) Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Änderungen Einfluss auf die Integrität oder Interpretation der Daten haben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Männliche oder weibliche Patienten, Frauen im gebärfähigen Alter müssen hochwirksame Methoden der Geburtskontrolle verwenden. - Alter: ≥ 18 Jahre zu Studienbeginn - Chronische Plaque-Psoriasis (mit oder ohne psoriatischer Arthritis) seit mindestens 6 Monaten vor Einnahme der Studienmedikation. Dauer der Erkrankung kann auf Einschätzung des Patienten beruhen. - Mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu Screening und zu Baseline (Randomisierung): - betroffene BSA ≥ 10 % - PASI ≥ 12 - sPGA ≥ 3 - Geeignet für eine systemische Therapie oder Phototherapie nach Einschätzung des Prüfarztes - Geeignet für eine Therapie mit UST (Stelara®) gemäß lokaler Fachinformation - Vorliegen einer Einwilligungserklärung <u>Ausschlusskriterien:</u> - Patienten mit - einer andern Form (non-plaque) der Psoriasis (inklusive der guttaten, der erythrodermalen oder der pustulösen Form) - mit einer medikamenten-induzierten Form der Psoriasis (inklusive einer Exazerbation der Psoriasis aufgrund von Beta-Blockern, Calciumkanalblockern oder Lithium) -mit einer andauernden entzündlichen Erkrankung (ausgenommen Psoriasis oder psoriatische Arthritis), die nach Einschätzung des Prüfarztes, die Studienergebnisse verzerren können - Vorangegangene Behandlung mit RZB - Teilnahme in einer anderen experimentellen Studie oder weniger als 30 Tage seit Beendigung einer anderen experimentellen Studie (Teilnahme

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		an einer Beobachtungsstudie ist erlaubt) - Vorangegangene Behandlung mit UST (Stelara®) - Einnahme von in der Studie verbotenen Medikamenten oder anderen Medikamenten, die die sichere Durchführung der Studien beeinträchtigen können - Größere Operation innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung oder eine geplante Operation innerhalb der nächsten 12 Monate nach Screening - Bekannte chronische oder relevante akute Infektion (inklusive einer aktiven Tuberkulose, HIV oder einer viralen Hepatitis: QuantiFERON® TB Tests oder PPD (Purified Protein Derivative)-Hauttest werden durchgeführt) - Dokumentierter aktiver oder vermuteter bösartiger Tumor oder ein bösartiger Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening (außer angemessen behandelter Basal- oder Stachelzellkrebs oder lokaler Gebärmutterhalskrebs) - Aktuelle oder vorangegangene Erkrankung oder medizinische Verfassung (inklusive Alkohol- oder Drogenmissbrauch) wonach eine Studienteilnahme nach Meinung des Prüfarztes nicht angebracht ist - Allergie oder Hypersensitivität auf einen systemisch verabreichten biologischen Wirkstoff oder dessen Bestandteile - Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden - Vorgegangener Einschluss in diese Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde in 64 Zentren in 10 Ländern durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor. Folgende Länder nahmen an der Studie teil: Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Mexiko, Polen, Portugal, Spanien und USA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 und 4, dann alle 12 Wochen Arm 2: Subkutane Injektion von 45 mg für Patienten ≤ 100 kg bzw. 90 mg für Patienten > 100 kg UST in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen Arm 3: Subkutane Injektion von Placebo in Woche 0 und 4, ab Woche 16 alle 12 Wochen 150 mg RZB
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	koprimäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit PASI 90 zu Woche 16 - Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 Key-sekundäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit PASI 75 zu Woche 12 - Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 12 - Anteil der Patienten mit PASI 100 zu Woche 16 - Anteil der Patienten mit PASI 90/PASI 100 zu Woche 52 - Veränderung der PSS von Woche 16 im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 16 - Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 zu Woche 16 Sekundäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit einem PASI 75 zu Woche 16 - Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 52 - Anteil der Patienten mit einem PASI 75 zu Woche 52 Weitere Endpunkte: - Anteil der Patienten mit einem PASI 50/75/90/100 zu allen Visiten - Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI 50/75/90/100 und sPGA von 0 oder 1 - Zeit bis zum ersten Verlust von PASI 75/90/100 und sPGA von 0 oder 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Prozentuale und absolute Veränderung des PASI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit einem PASI < 3 zu allen Visiten - Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 zu allen Visiten - Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 zu allen Visiten - Veränderung der PSS zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 zu allen Visiten - Veränderung des DLQI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu allen Visiten - Anteil der Patienten mit einer Reduktion von 5 oder mehr Punkten im DLQI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Veränderung des HADS zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Veränderung des HAQ-DI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline (bei Patienten mit PsA) - Veränderung der geschwollenen oder druckempfindlichen Gelenke zu allen Visiten (bei Patienten mit PsA) - Anteil der Patienten mit DAS28 (bei Patienten mit PsA) - Prozentuale und absolute Veränderung des NAPSI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Prozentuale und absolute Veränderung des PPASI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Prozentuale und absolute Veränderung des PSSI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline - Veränderung der metabolischen Risikofaktoren (Bauchumfang, Körpergewicht, HOMA-Index) zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline Sicherheitsendpunkte (deskriptiv): - Unerwünschte Ereignisse - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- klinische Laborwerte (Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse) - Intensität der UE (Bewertet von Rheumatology Common Toxicity Criteria (RCTC) Version 2.0)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, eine Gesamtzahl von 500 Patienten (300 im RZB-Arm und jeweils 100 im UST-/Placebo-Arm) in diese Studie aufzunehmen. Die primären Endpunkte sind der PASI 90 und der sPGA-Response (von 0 oder 1) zu Woche 16. PASI 90 wird von mindestens 65 % der Patienten im RZB-Arm und von höchstens 45 % der Patienten im UST-Arm erreicht (Annahme aus den vorangegangenen Studien 1311.1 und 1311.2). Unter Verwendung des Randomisierungsschemas 3:1 genügen 300 Patienten im RZB-Arm und 100 im UST-Arm, um eine Power von 94 % zu erreichen. sPGA 0 oder 1 wird von mindestens 85 % der Patienten im RZB-Arm und von höchstens 67,5 % der Patienten im UST-Arm erreicht (Annahme aus den vorangegangenen Studien 1311.1 und 1311.2). Unter Verwendung des Randomisierungsschemas 3:1 genügen 237 Patienten im RZB-Arm und 79 im UST-Arm, um eine Power von 90 % zu erreichen. Mit einer Fallzahl basierend auf dem PASI 90 (300:100) hätte man für den sPGA eine Power von 95 %. Unter Placebo wird eine Responserate von 5 % für PASI 90 und sPGA angenommen. Mit einer Fallzahl von 300:100 (RZB:Placebo) wird eine Power von > 99 % für beide Endpunkte erreicht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig. Es gab ein unabhängiges data monitoring committee (DMC), das die Studie hinsichtlich möglicher Sicherheitssignale überwachte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsequenz erfolgte computergeniert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Blockrandomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1:1 mittels IRT.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Stratifiziert wurde nach: - Gewicht der Patienten (≤ 100 kg versus > 100 kg) - TNF-Vorbehandlung (0 versus ≥ 1)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zur Studienmedikation wurde durch ein IRT durchgeführt (unabhängig und zentral).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IRT weist den Patienten die Studienmedikation anhand der Medikationsnummern zu, Studienpersonal trägt diese in das eCRF (electronic Case Report Form) ein.
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) ja b) ja c) ja Der Randomisierungscode blieb vertraulich bis zum Database lock (Clinical Trial Support) Verblindung konnte durch das doppelblinde/-dummy Studiendesign gewährleitet werden. Patienten erhielten jeweils 3 Injektionen pro Visite.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Injektionsflüssigkeiten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die ITT-Population wird für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen. Folgende Behandlungsperioden werden analysiert: - Part A (bis zu Woche 16) - Part B (Woche 16 und danach) Time-to-Event-Analysen werden während der gesamten Studiendauer durchgeführt basierend auf den Patienten, die zu RZB oder UST randomisiert wurden, zusätzlich zu den Analysen in Part A. Die primären und geordneten key-sekundären Endpunkte werden auch basierend auf der Per-Protokoll (PP)-Population analysiert. Analyse von kategorialen Variablen: Variablen werden anhand von Häufigkeiten und Prozenten zusammengefasst, Behandlungseffekte werden mittels eines

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests stratifiziert nach den Stratifizierungsvariablen verglichen. Die Gewichte für den CMH-Test basieren auf dem Vorschlag von Greenland & Robins. Analyse von stetigen Variablen: Die Veränderung von Baseline der PSS wird mittels des stratifizierten van Elteren-Tests analysiert. Für die anderen stetigen Variablen wird ein modelbasierter Mittelwert mit Standardfehler präsentiert. Die Mittelwerte zu Baseline und zu den Visiten werden getrennt für die Behandlungsgruppen für die Patienten dargestellt, bei denen sowohl der 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). Analyse von Time-to-Event-Variablen: Time-to-Event-Analysen werden für alle drei Arme in Part A und für die RZB- und UST-Arme über die gesamte Studie hinweg durchgeführt. Time-to-Event-Variablen werden mittels Kaplan-Meier-Schätzer für jede Behandlungsgruppe analysiert. Behandlungsunterschiede werden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Imputation von fehlenden Werten: Fehlende Werte für die Wirksamkeitsanalyse werden anhand folgender Methoden ersetzt: - Non-Responder-Imputation (NRI) - Last Observation Carried Forward (LOCF) - As-Observed (keine Imputation findet statt) - Multiple Imputation (MI) Für die koprimären Endpunkte: Ein zweiseitiger CMH-Test mit Signifikanzniveau von 0,05 stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren wird für jeden koprimären Endpunkt durchgeführt. Beide Endpunkte müssen gleichzeitig signifikant sein, um die Nullhypothese zu verwerfen. Fehlende Werte werden anhand der NRI

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ersetzt. Zusätzlich werden LOCF und MI als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Key-sekundäre Endpunkte: Key-sekundäre Endpunkte werden auf Grundlage der ITT- und PP-Population durchgeführt, diese werden hierarchisch mit einem zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet, falls die Nullhypothese der koprimären Endpunkte abgelehnt wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für die primären Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt anhand folgender Merkmale: - Alter (< 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich, weiblich) - Ethnie (weiß, nicht weiß) - Raucherstatus (Raucher, Ex- oder Nichtraucher) - BMI (normal: < 25, Übergewicht: ≥ 25 – < 30, starkes Übergewicht: ≥ 30) - Baseline-PASI (stratifiziert anhand des Medians) - Baseline-sPGA (3, 4) - Psoriatische Arthritis (ja (diagnostiziert oder vermutet), nein) - Vorangegangene Therapie: Phototherapie oder Photochemotherapie (ja, nein) - Vorangegangene Therapie: TNF-Antagonisten (ja, nein) - Vorangegangene Therapie: andere Biologika (ja, nein) - Vorangegangene Therapie: nicht biologische systemische Therapien (ja, nein) - Vorangegangene Therapie: alle Biologika (ja, nein) - Vorangegangene Therapie: naiv bezüglich systemischer Therapien (ja, nein) - Vorangegangene Therapie: naiv bezüglich aller Therapien (ja, nein) - Region (USA, andere)
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) Placebo: N=98; UST: N=99; RZB: N=294 b) Placebo: N=98; UST: N=99; RZB: N=294 c) Placebo: N=98; UST: N=99; RZB: N=294
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 1. März 2016 Letzter Patient letzte Visite: 4. September 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DAS28: Disease Activity Score 28; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMC: Data Monitoring Committee; eCRF: electronic Case Report Form; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HOMA: Homeostasis Model Assessment; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MI: multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PP: Per Protocol; PPD: Purified Protein Derivative; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; RZB: Risankizumab; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis; UST: Ustekinumab

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

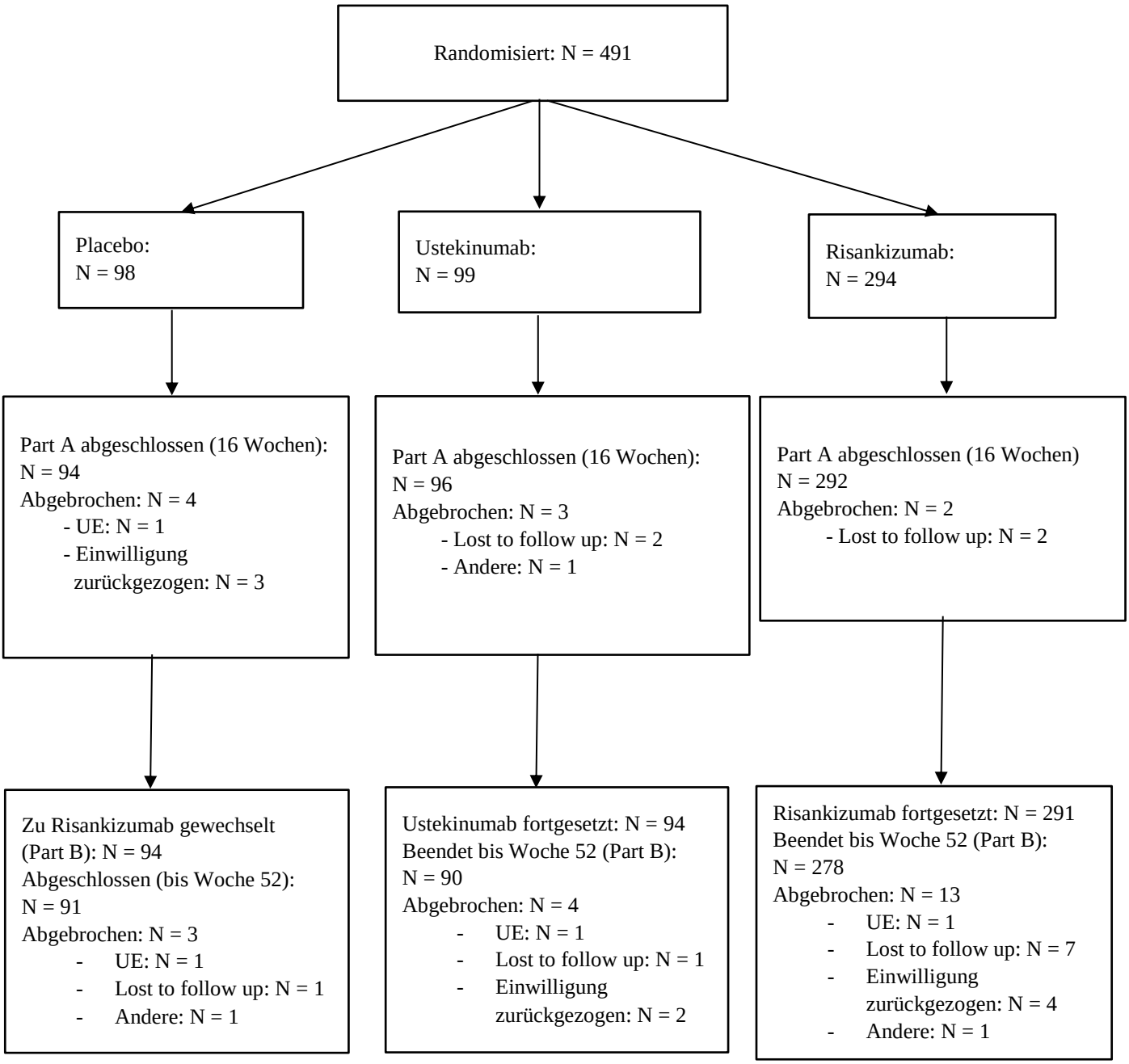


Abbildung 40: Flow-Chart der Studie UltIMMa-2

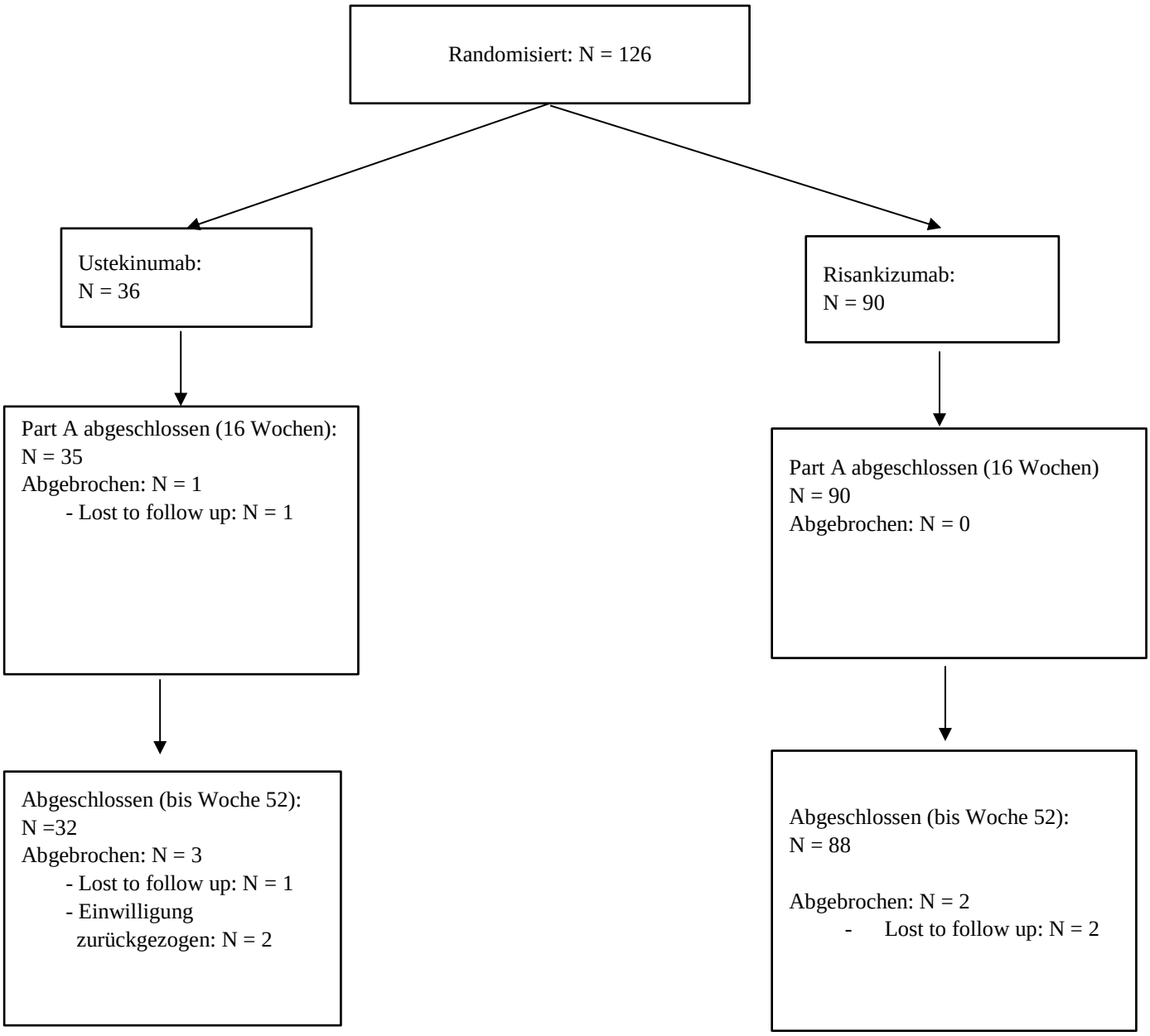


Abbildung 41: Flow-Chart der Studie UltIMMa-2 (Teilpopulation B)

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 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UltIMMa-1

Studie: UltIMMa-1

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:

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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 und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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: PASI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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: sPGA

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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: PSS (Schmerz)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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: PSS (Rötung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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: PSS (Brennen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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: NAPSI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des DLQI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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.

Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UltIMMa-2

Studie: UltIMMa-2

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:

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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 und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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: PASI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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: sPGA

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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: PSS (Juckreiz)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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: PSS (Schmerz)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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: PSS (Rötung)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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: PSS (Brennen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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: NAPSI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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:

   A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

   A, B, C

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

- **Verblindung der Endpunkterheber**

  ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

  Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

  A, B, C

- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

  ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

  A, B, C

- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

  ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

  A, B, C

- **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

- **Verblindung der Endpunkterheber**

  ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

  Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

  A, B, C

- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

  ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

  A, B, C

- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

  ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

  A, B, C

- **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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des DLQI

- **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

- **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: Unerwünschte Ereignisse

➔ **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

➔ **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

➔ **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

➔ **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.

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: