

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Guselkumab (Tremfya®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 B

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	19
Abkürzungsverzeichnis	31
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	35
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	36
4.1.1 Fragestellung	36
4.1.2 Datenquellen	37
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	37
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	37
4.1.5 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	38
4.1.5.1 Schlussfolgerungen zur Aussagekraft der Nachweise	38
4.1.5.2 Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	40
4.2 Methodik	41
4.2.1 Fragestellung	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	43
4.2.3 Informationsbeschaffung	49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	50
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	52
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	54
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	56
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	56
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	57
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	58
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	59
4.2.5.2.2.1 Mortalität	62
4.2.5.2.2.2 Morbidität	62
4.2.5.2.2.2.1 American College of Rheumatology Response (ACR) 20- Ansprechen	62
4.2.5.2.2.2.2 Tender Joint Count 68 (TJC68)/ Swollen Joint Count 66 (SJC66)	63
4.2.5.2.2.2.3 Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	64
4.2.5.2.2.2.4 Patient Global Assessment of Disease Activity (PatGA)	65
4.2.5.2.2.2.5 Patient's Assessment of Pain (PAP)	66
4.2.5.2.2.2.6 Leeds Enthesitis Index (LEI)	67
4.2.5.2.2.2.7 Dactylitis Severity Score (DSS)	68

4.2.5.2.2.8	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)	69
4.2.5.2.2.9	Psoriasis Area and Severity Index (PASI).....	70
4.2.5.2.2.10	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue (FACIT-F).....	71
4.2.5.2.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	72
4.2.5.2.2.3.1	Dermatology Life Quality Index (DLQI)	72
4.2.5.2.2.3.2	36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36)	73
4.2.5.2.2.4	Sicherheit und Verträglichkeit.....	74
4.2.5.2.3	Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	76
4.2.5.3	Meta-Analysen.....	78
4.2.5.4	Sensitivitätsanalysen.....	80
4.2.5.4.1	Relevanzbewertung von Therapieeffekten bei kontinuierlichen Endpunkten	81
4.2.5.4.2	Early Escape Korrektur in der Studie COSMOS	81
4.2.5.4.3	Evaluationen zur Hautsymptomatik.....	82
4.2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	83
4.2.5.6	Indirekte Vergleiche	86
4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	90
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	90
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	96
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	98
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	99
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	102
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	105
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	105
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> - RCT.....	106
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen - RCT	110
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	112
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	113
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	113
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - Studien für indirekte Vergleiche	113
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	114
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	117
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	121
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	123
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	125

4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	125
4.3.2.1.2.1.1	Studiendesign.....	130
4.3.2.1.2.1.2	Studienpopulation.....	136
4.3.2.1.2.1.3	Intervention.....	140
4.3.2.1.2.1.4	Studiendauer und nutzenbewertungsrelevante Analysezeitpunkte	143
4.3.2.1.2.1.5	Definition der Analysepopulation	145
4.3.2.1.2.1.6	Gegenüberstellung der Einzelstudien	167
4.3.2.1.2.1.7	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	179
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	179
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	182
4.3.2.1.3.1	Endpunkte - indirekte Vergleiche aus RCT.....	184
4.3.2.1.3.1.1	American College of Rheumatology (ACR)-Ansprechen- RCT	184
4.3.2.1.3.1.2	Tender Joint Count 68 (TJC68) bzw. Swollen Joint Count 66 (SJC66) - indirekte Vergleiche aus RCT.....	199
4.3.2.1.3.1.3	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) - indirekte Vergleiche aus RCT	218
4.3.2.1.3.1.4	Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA) - indirekte Vergleiche aus RCT	240
4.3.2.1.3.1.5	Patient's Assessment of Pain (PAP) - indirekte Vergleiche aus RCT.....	259
4.3.2.1.3.1.6	Leeds Enthesitis Index (LEI) - indirekte Vergleiche aus RCT	277
4.3.2.1.3.1.7	Dactylitis Severity Score (DSS) - indirekte Vergleiche aus RCT	286
4.3.2.1.3.1.8	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) - indirekte aus RCT.....	298
4.3.2.1.3.1.9	Psoriasis Area and Severity Index (PASI) - indirekte Vergleiche aus RCT.....	320
4.3.2.1.3.1.10	Dermatology Life Quality Index (DLQI) - indirekte Vergleiche aus RCT.....	357
4.3.2.1.3.1.11	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) - indirekte Vergleiche aus.....	379
4.3.2.1.3.1.12	36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) - indirekte Vergleiche aus RCT	400
4.3.2.1.3.1.13	Sicherheit und Verträglichkeit - indirekte Vergleiche aus RCT	434
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen - indirekte Vergleiche aus RCT.....	540
4.3.2.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für den Endpunkt TJC68 bzw. SJC 68 – RCT	631
4.3.2.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für den Endpunkt PatGA - indirekter Vergleich.....	642
4.3.2.1.3.2.3	Subgruppenanalyse für den Endpunkt PAP - indirekter Vergleich	652
4.3.2.1.3.2.4	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	662
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - indirekte Vergleiche aus RCT ...	662
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	665

4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - nicht randomisierte vergleichende Studien	665
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	665
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	666
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien	666
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen - nicht randomisierte vergleichende Studien	668
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien - nicht randomisierte vergleichende Studien	668
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	668
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen	668
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	669
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	669
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	669
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen - weitere Untersuchungen.....	670
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen	670
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	670
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	670
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	672
4.4.2.1	Mortalität	674
4.4.2.2	Morbidität	674
4.4.2.2.1	American College of Rheumatology Response (ACR)-Ansprechen	674
4.4.2.2.2	Tender Joint Count 68 (TJC68).....	675
4.4.2.2.3	Swollen Joint Count 66 (SJC66)	675
4.4.2.2.4	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	676
4.4.2.2.5	Patient Global Assessment of Disease Activity (PatGA)	676
4.4.2.2.6	Patient's Assessment of Pain (PAP)	676
4.4.2.2.7	Leeds Enthesitis Index (LEI)	677
4.4.2.2.8	Dactylitis Severity Score (DSS).....	677
4.4.2.2.9	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)	677
4.4.2.2.10	Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	678
4.4.2.2.11	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)	678
4.4.2.2.12	Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität	679
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	679
4.4.2.3.1	Dermatology Life Quality Index (DLQI).....	679
4.4.2.3.2	SF-36 – Physical Component Score (PCS).....	679
4.4.2.3.3	SF-36 – Mental Component Score (MCS).....	680
4.4.2.3.4	Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität	680
4.4.2.4	Verträglichkeit	680
4.4.2.4.1	Jegliche unerwünschten Ereignisse	680
4.4.2.4.2	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	681
4.4.2.4.3	Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität	681
4.4.2.4.4	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	681
4.4.2.4.5	Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen	681

4.4.2.4.6	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	682
4.4.2.4.6.1	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen	682
4.4.2.4.6.2	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen.....	682
4.4.2.4.6.3	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden.....	682
4.4.2.4.6.4	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle.....	682
4.4.2.4.6.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen.....	682
4.4.2.4.6.6	Weitere Betrachtungen von unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT.....	683
4.4.2.4.7	Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Verträglichkeit.....	683
4.4.2.4.8	Gesamtschau.....	683
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	684
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	684
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	684
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	685
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	685
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	686
4.6	Referenzliste.....	687
Anhang 4-A:	Suchstrategien - bibliografische Literaturrecherche.....	701
Anhang 4-B:	Suchstrategien - Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	712
Anhang 4-C:	Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	717
Anhang 4-D:	Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	726
Anhang 4-E:	Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT.....	827
Anhang 4-F:	Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	872
Anhang 4-G:	Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant).....	943
Anhang 4-H:	Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse (Haupt- und Subgruppenanalyse).....	1411
Anhang 4-I:	Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Haupt- und Subgruppenanalyse).....	1618

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien	46
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-6: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-12: Operationalisierung von<Endpunkt xxx>	108
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für<Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-14: Ergebnisse für<Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	111
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	112
Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche	114
Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT für indirekte Vergleiche.....	117
Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche	122

Tabelle 4-20: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche	126
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie COSMOS - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie DISCOVER 1 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie PSUMMIT 2 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-25: Abbruch der Studienmedikation und Early Escape in der Studie COSMOS ..	180
Tabelle 4-26: Abbruch der Studienmedikation und Early Escape in der Studie DISCOVER 1.....	181
Tabelle 4-27: Abbruch der Studienmedikation und Early Escape in der Studie PSUMMIT 2.....	182
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	183
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt ACR herangezogen wurden	184
Tabelle 4-30: Operationalisierung von ACR-Ansprechen	185
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACR-Ansprechen in RCT für indirekte Vergleiche	186
Tabelle 4-32: Ergebnisse für ACR-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	188
Tabelle 4-34: Ergebnisse für ACR-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2).....	190
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Meta-Analyse für ACR-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	193
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Meta-Analyse für ACR-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	196
Tabelle 4-38: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für ACR-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT	197
Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt TJC68 bzw. SJC66 herangezogen wurden	199
Tabelle 4-40: Operationalisierung von TJC68	200
Tabelle 4-41: Operationalisierung von SJC66	201
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TJC68 bzw. SJC66 in RCT für indirekte Vergleiche	202
Tabelle 4-43: Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 bzw. SJC66 zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	204

Tabelle 4-44: Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 bzw. SJC66 zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	208
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Meta-Analyse für TJ68 bzw. SJC66 zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	212
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Meta-Analyse für TJ68 bzw. SJC66 zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	215
Tabelle 4-47: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für TJ68 bzw. SJC66 zu Woche 24 aus RCT	216
Tabelle 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt HAQ-DI herangezogen wurden	218
Tabelle 4-49: Operationalisierung von HAQ-DI	219
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAQ-DI in RCT für indirekte Vergleiche	220
Tabelle 4-51: Rücklaufquote des HAQ-DI in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab (ITT-Label-Population)	222
Tabelle 4-52: Rücklaufquote des HAQ-DI in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label-Population)	223
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im HAQ-DI-Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	224
Tabelle 4-54: Verlaufswerte bis Woche 24 für den HAQ-DI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	226
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im HAQ-DI-Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2).....	229
Tabelle 4-57: Verlaufswerte bis Woche 24 für den HAQ-DI-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	230
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im HAQ-DI-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	234
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im HAQ-DI-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	237
Tabelle 4-61: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Verbesserung bzw. Verschlechterung im HAQ-DI-Score zu Woche 24 aus RCT.....	238
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt PatGA herangezogen wurden	240
Tabelle 4-63: Operationalisierung von PatGA	241
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PatGA in RCT für indirekte Vergleiche	242

Tabelle 4-65: Rücklaufquote des PatGA in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab (ITT -Label-Population).....	244
Tabelle 4-66: Rücklaufquote des PatGA in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label-Population).....	245
Tabelle 4-67: Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	246
Tabelle 4-68: Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	250
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	254
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	256
Tabelle 4-71: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 aus RCT	257
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt PAP herangezogen wurden	259
Tabelle 4-73: Operationalisierung von PAP	260
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PAP in RCT für indirekte Vergleiche	261
Tabelle 4-75: Rücklaufquote des PAP in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab (ITT-Label-Population).....	262
Tabelle 4-76: Rücklaufquote des PAP in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label-Population).....	263
Tabelle 4-77: Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	264
Tabelle 4-78: Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2).....	268
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	272
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	274
Tabelle 4-81: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus RCT	275
Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt LEI herangezogen wurden	277
Tabelle 4-83: Operationalisierung von LEI	277

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LEI in RCT für indirekte Vergleiche	278
Tabelle 4-85: Ergebnisse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	280
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Meta-Analyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	283
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Meta-Analyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	285
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt DSS herangezogen wurden	286
Tabelle 4-90: Operationalisierung von DSS	287
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DSS in RCT für indirekte Vergleiche	288
Tabelle 4-92: Ergebnisse für absoluter DSS von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	290
Tabelle 4-94: Ergebnisse für absoluter DSS von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	291
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Meta-Analyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	293
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Meta-Analyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	295
Tabelle 4-98: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline zu Woche 24 aus RCT.....	296
Tabelle 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt BASDAI herangezogen wurden	298
Tabelle 4-100: Operationalisierung von BASDAI.....	299
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BASDAI in RCT für indirekte Vergleiche	300
Tabelle 4-102: Rücklaufquote des BASDAI in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab (ITT-Label-Population).....	302
Tabelle 4-103: Rücklaufquote des BASDAI in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label-Population).....	303
Tabelle 4-104: Ergebnisse für BASDAI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	304

Tabelle 4-105: Verlaufswerte bis Woche 24 für den BASDAI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	306
Tabelle 4-107: Ergebnisse für BASDAI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	309
Tabelle 4-108: Verlaufswerte bis Woche 24 für den BASDAI-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	310
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Meta-Analyse für BASDAI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	314
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Meta-Analyse für BASDAI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	317
Tabelle 4-112: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für BASDAI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT	318
Tabelle 4-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt PASI herangezogen wurden.....	320
Tabelle 4-114: Operationalisierung von PASI	321
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT für indirekte Vergleiche	322
Tabelle 4-116: Ergebnisse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	324
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	327
Tabelle 4-119: Ergebnisse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	330
Tabelle 4-120: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2).....	331
Tabelle 4-122: Ergebnisse der Meta-Analyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	339
Tabelle 4-123: Ergebnisse der Meta-Analyse der Sensitivitätsanalyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	341
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Meta-Analyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	348
Tabelle 4-125: Ergebnisse der Meta-Analyse der Sensitivitätsanalyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	349

Tabelle 4-126: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für PASI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung aus RCT.....	351
Tabelle 4-127: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs für PASI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT.....	354
Tabelle 4-128: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt DLQI herangezogen wurden.....	357
Tabelle 4-129: Operationalisierung von DLQI	358
Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT für indirekte Vergleiche	359
Tabelle 4-131: Rücklaufquote des DLQI in der Studie COSMOS zu Guselkumab (ITT-Label-Population).....	360
Tabelle 4-132: Rücklaufquote des DLQI in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label-Population).....	361
Tabelle 4-133: Ergebnisse für DLQI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS).....	362
Tabelle 4-134: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für DLQI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS).....	363
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im DLQI um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)	364
Tabelle 4-136: Verlaufswerte bis Woche 24 für den DLQI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)	365
Tabelle 4-138: Ergebnisse für DLQI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2).....	367
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für DLQI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2).....	368
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im DLQI um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	369
Tabelle 4-141: Verlaufswerte bis Woche 24 für den DLQI-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	370
Tabelle 4-143: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für DLQI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung aus RCT.....	373
Tabelle 4-144: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs für DLQI-Ansprechen zu Woche aus RCT.....	375
Tabelle 4-145: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Verbesserung bzw. Verschlechterung im DLQI-Score zu Woche 24 aus RCT	377
Tabelle 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt FACIT-F herangezogen wurden	379

Tabelle 4-147: Operationalisierung von FACIT-F.....	380
Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-F in RCT für indirekte Vergleiche	381
Tabelle 4-149: Rücklaufquote des FACIT-F in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab (ITT-Label-Population).....	382
Tabelle 4-150: Rücklaufquote des DLQI in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label Population)	383
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	384
Tabelle 4-152: Verlaufswerte bis Woche 24 für den FACIT-F-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	386
Tabelle 4-154: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	389
Tabelle 4-155: Verlaufswerte bis Woche 24 für den FACIT-F-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	390
Tabelle 4-157: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im FACIT-F-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	394
Tabelle 4-158: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im FACIT-F-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	397
Tabelle 4-159: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Verbesserung bzw. Verschlechterung im FACIT-F-Score zu Woche 24 aus RCT.....	398
Tabelle 4-160: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt SF-36 herangezogen wurden	400
Tabelle 4-161: Operationalisierung von SF-36.....	401
Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT für indirekte Vergleiche	402
Tabelle 4-163: Rücklaufquote des SF-36 in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab (ITT-Label-Population).....	404
Tabelle 4-164: Rücklaufquote des SF-36 in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label-Population).....	405
Tabelle 4-165: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36 um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	405
Tabelle 4-166: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	408
Tabelle 4-168: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	414

Tabelle 4-169: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	415
Tabelle 4-171: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	423
Tabelle 4-172: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	429
Tabelle 4-173: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36 zu Woche 24 aus RCT	431
Tabelle 4-174: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen wurden.	434
Tabelle 4-175: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit	435
Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche.....	437
Tabelle 4-177: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	439
Tabelle 4-178: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	443
Tabelle 4-179: Ergebnisse zu jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS).....	447
Tabelle 4-180: Ergebnisse zu jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)	449
Tabelle 4-181: Ergebnisse zu jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2).....	453
Tabelle 4-182: Ergebnisse zu schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)	457
Tabelle 4-183: Ergebnisse zu unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)	459
Tabelle 4-184: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS).....	462
Tabelle 4-185: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)	465
Tabelle 4-186: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2).....	467
Tabelle 4-187: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)	470

Tabelle 4-188: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1).....	476
Tabelle 4-189: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	479
Tabelle 4-190: Ergebnisse zu unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS).....	484
Tabelle 4-191: Ergebnisse zu unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2).....	486
Tabelle 4-192: Ergebnisse zu unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)	490
Tabelle 4-193: Ergebnisse zu unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	493
Tabelle 4-194: Ergebnisse der Meta-Analyse für Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	501
Tabelle 4-195: Ergebnisse der Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	522
Tabelle 4-196: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	523
Tabelle 4-197: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	524
Tabelle 4-198: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Sicherheit und Verträglichkeit (Hauptkategorien) zu Woche 24	526
Tabelle 4-199: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 24.....	529
Tabelle 4-200: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT zu Woche 24	532
Tabelle 4-201: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen nach SOC und PT zu Woche 24.....	534
Tabelle 4-202: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen nach SOC und PT zu Woche 24.....	538
Tabelle 4-203: Übersicht über präspezifizierte Subgruppen mit assoziierten Subgruppenkategorien.....	540

Tabelle 4-204: Übersicht über die Abweichung der im SAP präspezifizierten und im Dossier berichteten Subgruppen.....	544
Tabelle 4-205: Übersicht über berichtete Subgruppen mit assoziierten Subgruppenkategorien.....	547
Tabelle 4 -206 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2) für demographische Charakteristika	551
Tabelle 4 -207 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2) für erkrankungsspezifische Charakteristika	564
Tabelle 4 -208 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2) für Charakteristika der Therapiehistorie.....	577
Tabelle 4-209: Interaktions-p-Wert der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2) für demographische Charakteristika	590
Tabelle 4 -210 Interaktions-p-Wert der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2) für demographische Charakteristika für erkrankungsspezifische Charakteristika.....	603
Tabelle 4 -211: Interaktions-p-Wert der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2) für Charakteristika der Therapiehistorie.....	616
Tabelle 4-212: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	631
Tabelle 4-213: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 Studien mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2).....	634
Tabelle 4-214: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	638
Tabelle 4-215: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2)	640
Tabelle 4-216: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	642
Tabelle 4-217: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PatGA -Score zu Woche 24 Studien mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2).....	645
Tabelle 4-218: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	649

Tabelle 4-219: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2)	650
Tabelle 4-220: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	652
Tabelle 4-221: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PAP -Score zu Woche 24 Studien mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2).....	655
Tabelle 4-222: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	659
Tabelle 4-223: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PAP -Score zu Woche 24 aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2)	660
Tabelle 4-224: Verzerrungsaspekte auf Studienebene - nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	666
Tabelle 4-225: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	666
Tabelle 4-226: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	667
Tabelle 4-227: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien	667
Tabelle 4-228: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	669
Tabelle 4-229: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	669
Tabelle 4-230: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	684
Anhang 4-C2 Tabelle 4-231: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche (Indirekter Vergleich Guselkumab).....	718
Anhang 4-C2 Tabelle 4-232: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche (Indirekter Vergleich zVT Ustekinumab).....	722
Anhang 4-D1 Tabelle 4-233: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	726
Anhang 4-D2 Tabelle 4-234: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien (Indirekter Vergleich Guselkumab)	726
Anhang 4-D2 Tabelle 4-235: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	748
Anhang 4-D2 Tabelle 4-236: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien (Indirekter Vergleich Guselkumab)	748
Anhang 4-D2 Tabelle 4-237: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zVT Ustekinumab	769
Anhang 4-D2 Tabelle 4-238: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien (Indirekter Vergleich)	769

Anhang 4-E Tabelle 4-238: Studiendesign und -methodik für Studie CNT01959PSA3002 (COSMOS).....	828
Anhang 4-E Tabelle 4-239: Studiendesign und -methodik für Studie CNT01959PSA3001 (DISCOVER 1).....	842
Anhang 4-E Tabelle 4-240: Studiendesign und -methodik für Studie CNT01275PSA3002 (PSUMMIT 2).....	857
Anhang 4-F Tabelle 4-241: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COSMOS.....	873
Anhang 4-F Tabelle 4-242: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DISCOVER 1	894
Anhang 4-F Tabelle 4-243: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PSUMMIT 2	914

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab.....	120
Abbildung 4-3: Design der Studie COSMOS im Verlauf.....	131
Abbildung 4-4: Design der Studie DISCOVER 1 im Verlauf	133
Abbildung 4-5: Design der Studie PSUMMIT 2 im Verlauf	135
Abbildung 4-6: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ACR-Ansprechen.....	184
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	191
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	192
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	192
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	192
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	194
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	194
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	195
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	195
Abbildung 4-15: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt TJC68 bzw. SJC66.....	199
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	210
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	211

Abbildung 4-18: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im SCJ66 zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	211
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im SCJ66 zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	212
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	213
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	213
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im SCJ66 zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	214
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im SCJ66 zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	214
Abbildung 4-24: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt HAQ-DI ..	218
Abbildung 4-25: Verlaufswerte bis Woche 24 für den HAQ-DI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)	227
Abbildung 4-26: Verlaufswerte bis Woche 24 für den HAQ-DI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1).....	228
Abbildung 4-27: Verlaufswerte bis Woche 24 für den HAQ-DI-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	231
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	232
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	233
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	233
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	234
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	235
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	235

Abbildung 4-34: Meta-Analyse für Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	236
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	236
Abbildung 4-36: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt PatGA.....	240
Abbildung 4-37: Verlaufswerte bis Woche 24 für den PatGA-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)	248
Abbildung 4-38: Verlaufswerte bis Woche 24 für den PatGA-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1).....	249
Abbildung 4-39: Verlaufswerte bis Woche 24 für den PatGA-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	252
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	253
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	254
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	255
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	255
Abbildung 4-44: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt PAP	259
Abbildung 4-45: Verlaufswerte bis Woche 24 für den PAP-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)	266
Abbildung 4-46: Verlaufswerte bis Woche 24 für den PAP-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1).....	267
Abbildung 4-47: Verlaufswerte bis Woche 24 für den PAP-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	270
Abbildung 4-48: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	271
Abbildung 4-49: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	272
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	273

Abbildung 4-51: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	273
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	282
Abbildung 4-53: Meta-Analyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	283
Abbildung 4-54: Meta-Analyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	284
Abbildung 4-55: Meta-Analyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	284
Abbildung 4-56: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt DSS	286
Abbildung 4-57: Meta-Analyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	292
Abbildung 4-58: Meta-Analyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	293
Abbildung 4-59: Meta-Analyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	294
Abbildung 4-60: Meta-Analyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	294
Abbildung 4-61: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt BASDAI..	298
Abbildung 4-62: Verlaufswerte bis Woche 24 für den BASDAI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)	307
Abbildung 4-63: Verlaufswerte bis Woche 24 für den BASDAI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)	308
Abbildung 4-64: Verlaufswerte bis Woche 24 für den BASDAI-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	311
Abbildung 4-65: Meta-Analyse für BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	312
Abbildung 4-66: Meta-Analyse für BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	313

Abbildung 4-67: Meta-Analyse für Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	313
Abbildung 4-68: Meta-Analyse für Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	314
Abbildung 4-69: Meta-Analyse für BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	315
Abbildung 4-70: Meta-Analyse für BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	315
Abbildung 4-71: Meta-Analyse für Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	316
Abbildung 4-72: Meta-Analyse für Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	316
Abbildung 4-73: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt PASI	320
Abbildung 4-74: Meta-Analyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	333
Abbildung 4-75: Meta-Analyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	334
Abbildung 4-76: Meta-Analyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	334
Abbildung 4-77: Meta-Analyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	335
Abbildung 4-78: Meta-Analyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	335
Abbildung 4-79: Meta-Analyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	336
Abbildung 4-80: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	336

Abbildung 4-81: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	337
Abbildung 4-82: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	337
Abbildung 4-83: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	338
Abbildung 4-84: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	338
Abbildung 4-85: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	339
Abbildung 4-86: Meta-Analyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	342
Abbildung 4-87: Meta-Analyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	342
Abbildung 4-88: Meta-Analyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	343
Abbildung 4-89: Meta-Analyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	343
Abbildung 4-90: Meta-Analyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	344
Abbildung 4-91: Meta-Analyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	344
Abbildung 4-92: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	345
Abbildung 4-93: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	345
Abbildung 4-94: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	346

Abbildung 4-95: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	346
Abbildung 4-96: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	347
Abbildung 4-97: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	347
Abbildung 4-98: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt DLQI.....	357
Abbildung 4-99: Verlaufswerte bis Woche 24 für den FACIT-F-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)	366
Abbildung 4-100: Verlaufswerte bis Woche 24 für den BASDAI-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	371
Abbildung 4-101: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt FACIT-F379	
Abbildung 4-102: Verlaufswerte bis Woche 24 für den FACIT-F-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)	387
Abbildung 4-103: Verlaufswerte bis Woche 24 für den FACIT-F-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1).....	388
Abbildung 4-104: Verlaufswerte bis Woche 24 für den FACIT-F-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	391
Abbildung 4-105: Meta-Analyse für Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	392
Abbildung 4-106: Meta-Analyse für Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	393
Abbildung 4-107: Meta-Analyse für Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	393
Abbildung 4-108: Meta-Analyse für Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	394
Abbildung 4-109: Meta-Analyse für Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	395
Abbildung 4-110: Meta-Analyse für Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	395
Abbildung 4-111: Meta-Analyse für Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	396

Abbildung 4-112: Meta-Analyse für Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	396
Abbildung 4-113: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt SF-36.....	400
Abbildung 4-114: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 PCS aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)	410
Abbildung 4-115: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 MCS aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)	411
Abbildung 4-116: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 PCS aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1).....	412
Abbildung 4-117: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 MCS aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1).....	413
Abbildung 4-118: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 PCS aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	416
Abbildung 4-119: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 MCS aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)	417
Abbildung 4-120: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	418
Abbildung 4-121: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	419
Abbildung 4-122: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	419
Abbildung 4-123: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	420
Abbildung 4-124: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	420
Abbildung 4-125: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	421
Abbildung 4-126: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	421
Abbildung 4-127: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	422

Abbildung 4-128: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	424
Abbildung 4-129: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	425
Abbildung 4-130: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	425
Abbildung 4-131: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	426
Abbildung 4-132: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	426
Abbildung 4-133: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	427
Abbildung 4-134: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)	427
Abbildung 4-135: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1).....	428
Abbildung 4-136: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit	434
Abbildung 4-137: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	495
Abbildung 4-138: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	496
Abbildung 4-139: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	496
Abbildung 4-140: Meta-Analyse für jegliche schwerwiegende Ereignisse zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	497
Abbildung 4-141: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	497

Abbildung 4-142: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	498
Abbildung 4-143: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	498
Abbildung 4-144: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	499
Abbildung 4-145: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	499
Abbildung 4-146: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	500
Abbildung 4-147: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	503
Abbildung 4-148: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	503
Abbildung 4-149: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	504
Abbildung 4-150: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	504
Abbildung 4-151: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	506
Abbildung 4-152: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	506
Abbildung 4-153: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	508
Abbildung 4-154: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	508

Abbildung 4-155: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	510
Abbildung 4-156: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	510
Abbildung 4-157: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	511
Abbildung 4-158: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	511
Abbildung 4-159: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	512
Abbildung 4-160: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	512
Abbildung 4-161: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1). 513	513
Abbildung 4-162: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	513
Abbildung 4-163: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	516
Abbildung 4-164: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	516
Abbildung 4-165: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1). 517	517
Abbildung 4-166: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	517

Abbildung 4-167: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sinusitis zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).	519
Abbildung 4-168: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sinusitis zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1).....	519
Abbildung 4-169: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 (LS-MW Differenz) aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	636
Abbildung 4-170: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 (SMD) aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	637
Abbildung 4-171: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 (LS-MW Differenz) aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	647
Abbildung 4-172: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 (SMD) aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	648
Abbildung 4-173: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 (LS-MW Differenz) aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	657
Abbildung 4-174: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 (SMD) aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)	658
Anhang 4-E Abbildung 4-175: Flow-Chart Studie CNTO1959PSA3002 (COSMOS) bis Woche 24.....	841
Anhang 4-E Abbildung 4-176: Flow-Chart Studie CNTO1959PSA3001 (DISCOVER1) bis Woche 24.....	856
Anhang 4-E Abbildung 4-177: Flow-Chart Studie CNTO1275PSA3002 (PSUMMIT 2) bis Woche 24.....	871

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
AESI	A priori definierte UE von besonderem Interesse
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD	biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
bzw.	beziehungsweise
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	conventional synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
CSR	Klinischer Studienbericht
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d.h.	das heißt
DBL	Data Base Lock
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DIP	distale Interphalangealgelenke
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
DSS	Dactylitis Severity Score
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GCP	Good Clinical Practice
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IGA	Investigator's Global Assessment
IgG1 λ	Immunglobulin-G1-Lambda
IL	Interleukin
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LEI	Leeds Enthesitis Index
LS	Least-Square
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MCS	Mental Component Score
MD	Mittelwertdifferenz
MDA	Minimal Disease Activity
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MSC	Mental Component Scale
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
n.d.	nicht durchgeführt

n.z.	nicht zutreffend
NA	nicht abschätzbar
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT-Nummer	Studienregisternummer
NRI	Non-Responder Imputation
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
OR	Odds Ratio
PAP	Patient's Assessment of Pain
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PatGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
PCS	Physical Component Score
PhGA	Physician's Global Assessment of Disease Activity
PRO	Patient Reported Outcomes
PsA	Psoriasis-Arthritis
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q12W	Verabreichung jede zwölfte Woche
Q2W	Verabreichung jede zweite Woche
Q4W	Verabreichung jede vierte Woche
Q8W	Verabreichung jede achte Woche
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SF-36	36-Item Short Form Survey Instrument
SGB	Sozialgesetzbuch
SJC	Swollen Joint Count
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz

SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TJC	Tender Joint Count
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Virsuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

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.

4.1.1 Fragestellung

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Guselkumab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, gegenüber der vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet werden.

Das vorliegende Modul 4B beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierten Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilanwendungsgebiet B).

Für das Teilanwendungsgebiet B definierte der G-BA (1) die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ggf. in Kombination mit Methotrexat):

- Adalimumab

oder

- Certolizumab Pegol

oder

- Etanercept

oder

- Golimumab

oder

- Infliximab

oder

- Ixekizumab

oder

- Secukinumab

oder

- Ustekinumab

Die Janssen-Cilag GmbH wählt, im Einklang mit dem vom G-BA definierten Wirkstoffen, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für das gegenständliche Teilanwendungsgebiet B:

- Ustekinumab

4.1.2 Datenquellen

Für die Informationsbeschaffung werden interne Datenbanken und Informationssysteme der Janssen-Cilag GmbH herangezogen. Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) werden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt, die durch Suchen in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR), *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP) und auf dem Clinical Data Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) ergänzt werden. Zusätzlich wurde auf der Internetseite des G-BA gesucht.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Beantwortung der Fragestellung wird je Teilanwendungsgebiet die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA zugrunde gelegt (2). Vorrangig werden für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien (Randomized Controlled Trials; RCT) der Evidenzstufe 1b berücksichtigt, die Evidenz zur gegenständlichen Patientenpopulation umfasst. Sofern Evidenz dieser Güte identifiziert wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe ausgeschlossen. Nur wenn keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, werden für den Nachweis eines Zusatznutzens Studienergebnisse herangezogen, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Guselkumab gemäß der Standarddosierung 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen verabreicht wird sowie in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformationen verabreicht oder die Dosierung für die vorliegende Indikation als hinreichend geeignet angesehen wird. Geeignete Studien liefern Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt in der gegenständlichen Indikation.

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

In die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien werden anhand eines Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E:). Es erfolgt die Beschreibung von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung der Behandlungsfolge, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation Concealment), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien werden berichtet.

Die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität (ermittelt über die unerwünschten Ereignisse), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Die Aussagekraft des vorliegenden Evidenzpakets wird gemäß den in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden Studienprotokolle, statistische Analysepläne (SAP), Studienberichte (CSR) sowie Registereinträge der relevanten Studien.

Die Einordnung der methodischen Qualität (Anhang 4-F:) erfolgt auf Studienebene (Verzerrungspotenzial nach Einschätzung der Randomisierungssequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte) sowie auf Endpunktebene (Verzerrungspotenzial je Endpunkt nach Einschätzung der Verblindung, Umsetzung des Intention to treat-(ITT)-Prinzips, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte). Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

4.1.5 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab in dem hier zu bewertenden Teilanwendungsgebiet B „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ ergibt sich aus einem indirekten Vergleich nach der Bucher-Methode der multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase 3 Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab sowie der multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase 3 Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab. Alle drei Studien weisen die Evidenzstufe 1b auf. Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab vorliegende Evidenzlage erlaubt über alle Endpunkte hinweg eine Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab für die gesamte Patientenpopulation des Teilanwendungsgebiets B.

4.1.5.1 Schlussfolgerungen zur Aussagekraft der Nachweise

Für die Studien COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 liegen jeweils Ergebnisse zu einem nutzenbewertungsrelevanten Analysezeitpunkt, nach einer insgesamt 24-wöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase, vor. Alle Studien umfassen Interventionsarme, in denen eine Gabe gemäß des zugelassenen Standardbehandlungsregimes erfolgt. Alle drei Studien weisen mit Placebo als Vergleichsintervention den geeigneten Brückenkompator auf, um einen indirekten Vergleich durchzuführen.

Das Verzerrungspotential auf Studien- wie auf Endpunktebene wird für alle Studien als niedrig eingestuft. Hinsichtlich des Designs der Studien zu Guselkumab, DISCOVER 1 und COSMOS, ist eine Vergleichbarkeit festzustellen, die eine grundsätzliche meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse erlaubt. Eine Ausnahme stellt der Endpunkt Dermatology Life Quality Index (DLQI) dar, der ausschließlich in der Studie COSMOS zu Guselkumab erhoben wird. Weiterhin liegen sowohl hinsichtlich der klinischen als auch bezüglich der statistischen Homogenität die Voraussetzungen vor, um eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse durchzuführen. Unter Berücksichtigung des Studiendesigns der relevanten Studien ist die spätestmögliche meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse nach einer insgesamt 24-wöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase durchführbar.

Die Einschätzung der Aussagesicherheit des Zusatznutzens auf Basis des indirekten Vergleichs erfolgt unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dem Netzwerk zugrundeliegenden Studien. Sofern die Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung zu den Studien COSMOS und DISCOVER 1 herangezogen werden, kann für den Vergleich Guselkumab gegenüber Placebo eine hohe Aussagesicherheit abgeleitet werden. In den übrigen Fällen ergibt sich für Guselkumab beziehungsweise für Ustekinumab, unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zugrundeliegenden Studien, eine mäßige Aussagesicherheit gegenüber Placebo. Für den für die Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Ustekinumab relevanten indirekten Vergleich nach der Bucher-Methode ergibt sich daraus, dass maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien COSMOS, DISCOVER 1 zu Guselkumab sowie der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab weisen lediglich leichte Abweichungen auf, aus denen sich keine relevanten einschränkenden Implikationen auf die Eignung für einen indirekten Vergleich ableiten lassen. Für das vorliegende Dossier wurde die Studienpopulation aller drei Studien zusätzlich entsprechend der für die Nutzenbewertung definierten Kriterien zugeschnitten, sodass die aus dem Zuschnitt je Studie resultierende ITT-Label-Population vollumfänglich der Definition des Teilanwendungsgebietes B entspricht. Ein Vergleich der ITT-Label-Population je Studie unter Zugrundelegung der zu Baseline vorliegenden demographischen und erkrankungsspezifischen Charakteristika zeigt vereinzelte Ungleichheiten, die jedoch in der Zusammenschau der Ergebnisse nicht grundsätzlich gegen eine hinreichende klinische Homogenität der Patientenpopulationen sprechen. Als einschränkender Faktor ist im Kontext der ITT-Label-Population die aus dem Zuschnitt resultierende kleine Patientenpopulation der Studie PSUMMIT 2 zu nennen, woraus sich Limitationen hinsichtlich der statistischen Power der vergleichenden Analysen ergeben können.

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist darauf hinzuweisen, dass zwischen dem Abschluss der für den indirekten Vergleich relevanten, insgesamt 24-wöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie PSUMMIT 2 und den Studien COSMOS und DISCOVER 1 acht bzw. neun Jahre liegen. Hieraus könnte sich

prinzipiell eine Limitation bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PSUMMIT 2 auf den heutigen Versorgungskontext ergeben, welche im Ausmaß jedoch als vernachlässigbar einzuordnen ist.

Insgesamt lassen sich sowohl hinsichtlich des Verzerrungspotentials auf Einzelstudienebene als auch im Kontext des indirekten Vergleichs keine wesentlichen Einschränkungen identifizieren, die die Aussagekraft des Evidenzpakets schmälern. Für die Studie COSMOS ist ergänzend festzuhalten, dass die Ergebnisse der in diesem Dossier dargestellten Sensitivitätsanalyse eher den realen Behandlungseffekt von Guselkumab widerspiegeln, da in der Hauptanalyse Studienteilnehmer unter Guselkumab dem Early Escape zugeführt und damit als Non-Responder gewertet wurden, obwohl bei diesen kein für ein Early Escape qualifizierendes, unzureichendes Ansprechen vorlag. Damit liegt eine tendenziell unterschätzte Wirksamkeit für Guselkumab in der Hauptanalyse vor.

Insgesamt ist festzuhalten, dass es sich bei dem mittels der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab vorgenommenen indirekten Vergleichs um das für die Patientenpopulation B bestverfügbare Evidenzpaket handelt, dessen Aussagekraft für die Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, in der Gesamtschau als hoch anzusehen ist.

4.1.5.2 Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab ergibt sich im Teilanwendungsgebiet B aus den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs nach der Bucher-Methode der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab gegenüber der Studie PSUMMIT 2 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab über den Brückenkompator Placebo entlang der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene sowie unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs.

In der Gesamtschau der Ergebnisse des vorliegenden indirekten Vergleich lassen sich für alle Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität (ermittelt über die unerwünschten Ereignisse), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit hinweg für „Erwachsene Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben“, keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. In der Gesamtschau der Ergebnisse ist daher **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Das Anwendungsgebiet von Guselkumab, als Monotherapie oder in Kombination mit MTX, ist die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Modul 4B beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilanwendungsgebiet B von Guselkumab in der Indikation Psoriasis Arthritis).

Intervention

Die in diesem Dossier zu bewertende Intervention ist der humane monoklonale Immunglobulin-G1-Lambda (IgG1 λ)-Antikörper Guselkumab, der sich gegen das Interleukin (IL) 23-Protein richtet, allein oder in Kombination mit Methotrexat.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Guselkumab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 27.10.2016 für die Indikation aktive Psoriasis Arthritis nach §8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2016-B-122) (3). Der G-BA führte dort für die zuvor genannten Teilanwendungsgebiete separate zweckmäßige Vergleichstherapien auf. Mit Schreiben vom 11.10.2017 (4), vom 27.01.2020 (5) sowie vom 07.07.2020 (1) informierte der G-BA jeweils über Anpassungen der initial definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Für das Teilanwendungsgebiet B „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie (ggf. in Kombination mit Methotrexat):

- Adalimumab

oder

- Certolizumab Pegol

oder

- Etanercept

oder

- Golimumab

oder

- Infliximab

oder

- Ixekizumab

oder

- Secukinumab

oder

- Ustekinumab

Die Janssen-Cilag GmbH wählt, im Einklang mit dem vom G-BA definierten Wirkstoffen, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für das gegenständliche Teilanwendungsgebiet B:

- Ustekinumab

Analog zum Teilanwendungsgebiet A unterscheiden sich die definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Teilanwendungsgebiet B hinsichtlich ihres Wirkmechanismus: Während es sich bei Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab sowie Infliximab um Tumornekrosefaktor-Inhibitoren handelt, stellen Ixekizumab und Secukinumab Interleukin-17-Inhibitoren dar und Ustekinumab inhibiert die Interleukine 12 und 23 (1). Auch in diesem Kontext ist darauf hinzuweisen, dass entsprechend Behandlungsempfehlungen in der Indikation Psoriasis Arthritis die Wahl des Wirkmechanismus unter Berücksichtigung von Symptomschwerpunkten und Komorbiditäten erfolgen sollte, da ein differenzierter Einsatz ausgehend von der Erkrankungssituation das Erkrankungsmanagement positiv beeinflussen kann (6, 7).

Endpunkte

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab im vorliegenden Indikationsgebiet erfolgt entlang patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und sowie Verträglichkeit. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden Studien herangezogen, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien berichtet ist.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird je Teilanwendungsgebiet die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA zugrunde gelegt (2). Vorrangig werden für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien (RCT) der Evidenzstufe 1b berücksichtigt. Sofern Evidenz dieser Güte identifiziert wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe ausgeschlossen. Nur wenn keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, werden für den Nachweis eines Zusatznutzens Studienergebnisse herangezogen, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wird anhand des Verzerrungspotenzials bewertet (siehe Anhang 4-F:).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur

Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der in diesem Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Intervention

Die Intervention ist gemäß Zulassung Guselkumab allein oder in Kombination mit Methotrexat. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Standarddosierung für Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen. Bei Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung ein hohes Risiko für Gelenkschäden haben, kann eine Dosis von 100 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden. Da es sich bei der Dosis von 100 mg alle 4 Wochen um ein in der Versorgungssituation nur in Einzelfällen mögliches Behandlungsregime handelt, werden für die Nutzenbewertung nur solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Guselkumab gemäß der Standarddosierung 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen verabreicht wird.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Guselkumab nahm die Janssen-Cilag GmbH am 27.10.2016 für die Indikation aktive Psoriasis Arthritis nach §8 AM-NutzenV beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2016-B-122) (3). Der G-BA führte dort für zwei relevante Teilanwendungsgebiete „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ (Teilanwendungsgebiet A) sowie für „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ (Teilanwendungsgebiet B) separate zweckmäßigen Vergleichstherapien auf. Mit Schreiben vom 11.10.2017 (4), vom 27.01.2020 (5) sowie vom 07.07.2020 (1) informierte der G-BA jeweils über Anpassungen der initial definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Für das vorliegende Modul 4B, welches sich auf das Teilanwendungsgebiet B bezieht, folgt die Janssen-Cilag GmbH der Festlegung des G-BA und wählt als zweckmäßige Vergleichstherapie Ustekinumab. Für die Nutzenbewertung werden nur solche Studien herangezogen, in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformationen

verabreicht oder die Dosierung für die vorliegende Indikation als hinreichend geeignet angesehen wird.

Endpunkte

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientyp

Der Einschluss des Studientyps orientiert sich an der Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA und berücksichtigt solche, welche mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind (2).

Studiendauer

Es werden nur Studien mit einer kontrollierten Behandlungsphase von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Kongressabstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Tabelle 4-1 gibt eine abschließende Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien sowie deren Begründung.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien

Kriterium		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	E1	Studienpopulation nicht in ausreichendem Anteil dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	A1	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation (8)
2	Intervention	Guselkumab allein oder in Kombination mit MTX; Dosierung gemäß Fachinformation	E2	Intervention abweichend	A2	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation (8)
3	Vergleichstherapie	• Adalimumab oder • Certolizumab Pegol oder • Etanercept oder • Golimumab oder • Infliximab oder • Ixekizumab oder • Secukinumab oder • Ustekinumab	E3	Vergleichstherapie abweichend	A3	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA Definition

Kriterium		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
4	Endpunkte	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (2)
5	Studientyp	Prospektive randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	E5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	A5	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherheit dar
6	Studiendauer	Gesamtbehandlungsdauer von mindestens 24 Wochen	E6	Gesamtbehandlungsdauer von weniger als 24 Wochen	A6	Mindestdauer nach Vorgabe der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2016-B-122 (3) Empfehlung der EMA-Leitlinie (9)
7	Publikationstyp	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	E7	Keine Primärpublikationen, Reviewartikel, Abstracts, Poster	A7	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA (2)
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	A8	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung

Kriterium		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
9	Sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	E9	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	A9	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; bDMARD: biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EMA: European Medicines Agency; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials); SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; VerfO: Verfahrensordnung.						

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

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 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte

kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A: zu dokumentieren.

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche mit Intervention Guselkumab durchgeführt (Suchdatum: 23.10.2020). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Da keine direkte Evidenz für Guselkumab gegenüber den zur Auswahl gestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Ixekizumab, Secukinumab oder Ustekinumab identifiziert werden konnte, wurde im Weiteren die Literaturrecherche um die Identifizierung von RCT, die einen indirekten Vergleich nach der Bucher-Methode ermöglichen, erweitert. Hier wurde als Intervention Ustekinumab gewählt (Suchdatum: 17.09.2020). Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* nach relevanten Treffern gesucht. Für jede Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt. Die Suchstrategie wurde dabei an die jeweilige Datenbank angepasst.

Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Anwendungsgebiet, Intervention und Studientypen aufgebaut. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter (10) verwendet, in *MEDLINE* zusätzlich der Cochrane-Filter (11). Die in *CENTRAL* gefundenen Treffer wurden nicht bezüglich des Studientyps eingegrenzt. Die relevanten Publikationen wurden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die detaillierten Suchstrategien sind separat für die jeweilige Datenbank in Anhang 4-A: dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Zusätzlich zur bibliographischen Literaturrecherche wurden am 26.10.2020 bzw. 28.10.2020 Recherchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien zur Intervention

Guselkumab indikationsunabhängig in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Im *Arzneimittel-Informationssystem AMIS* und auf dem Clinical Data Suchportal der *EMA* erfolgte die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Zur Identifizierung von Studien zur Darstellung von indirekten Vergleichen wurde mit Begriffen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab und jeweiligen Synonymen gesucht.

Die detaillierten Suchstrategien sind für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B: dokumentiert. Gemäß der Anleitung in Abschnitt 4.2.3.3 ist eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategien für das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency und des AMIS nicht erforderlich.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

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

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 02.11.2020). Als Suchbegriffe wurden die bereits in der Studienregister-Recherche identifizierten Studien DISCOVER 1 und COSMOS mit deren Namen und entsprechenden Studienkürzeln CNTO1959PSA3001 bzw. CNTO1959PSA3003 gesucht. Da für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT die Studie PSUMMIT 2 herangezogen wird, wurde auch nach diesem Studiennamen und dem entsprechenden Studienkürzel CNTO1275PSA3002 gesucht. Im ersten Schritt wurden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben, die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet. Für das vorliegende Modul 4B wurden Studien berücksichtigt, welche das Teilanwendungsgebiet B „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ umfassen. Relevante RCT werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-5 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Bei Unklarheiten wurde im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter

Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachteten, wurden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt wurden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wurde das therapeutische Gebiet als relevant erachtet, wurden alle relevanten Dokumente des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens von der Internetseite des G-BA tabellarisch aufgelistet (Abschnitt 4.3.1.1.4).

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.

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F: werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese werden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien herangezogen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung, ggf. auch von Interimsanalysen- und nachträglichen Änderungen, werden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des ITT-Prinzips, zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunkts und sonstige, potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und niedrig. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

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 0, 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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt auf Basis der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements (Anhang 4-E:) sowie entlang des CONSORT-Flow-Charts. So werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben (Item 7-12). Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden klar und anschaulich erläutert. Zudem wird der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Analysezeitpunkte und Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14).

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien wird in Tabelle 4-7 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 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

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.

Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und -software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung identifizierten Studien COSMOS und DISCOVER 1 werden folgende zu Studienbeginn erhobene demographische Charakteristika dargestellt:

- Geschlecht
- Alter zu Baseline
- Gewicht zu Baseline
- Body Mass Index (BMI) zu Baseline

Für die Studie DISCOVER 1 werden zusätzlich folgende zu Studienbeginn erhobene demographische Charakteristika dargestellt:

- Abstammung
- Geographische Region

Erkrankungsspezifische Charakteristika

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung identifizierten Studien COSMOS und DISCOVER 1 werden folgende zu Studienbeginn erhobene erkrankungsspezifische Charakteristika dargestellt:

- Erkrankungsdauer der Psoriasis Arthritis
- Subtyp der Psoriasis Arthritis
- Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline
- Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline
- Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Wert zu Baseline
- C-reaktives Protein (CRP)-Wert zu Baseline
- Daktylitis zu Baseline
- Enthesitis zu Baseline
- Psoriasis Area and Severity Index (PASI)-Wert zu Baseline
- Body Surface Area (BSA)-Wert zu Baseline

Für die Studie DISCOVER 1 werden zusätzlich folgende zu Studienbeginn erhobene erkrankungsspezifische Charakteristika dargestellt:

- Investigator's Global Assessment (IGA)-Wert zu Baseline

Medizinische Vorgeschichte

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung identifizierten Studien COSMOS und DISCOVER 1 werden folgende zu Studienbeginn erhobene Charakteristika zur medizinischen Vorgeschichte dargestellt:

- Anzahl vorheriger Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren
- Grund der Beendigung der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren
- Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline
- Begleitende Therapie mit anderen nicht-biologischen DMARD (außer MTX) zu Baseline
- Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD
- Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline
- Begleitende Therapie mit Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) zu Baseline

Für die Studie COSMOS werden zusätzlich folgende zu Studienbeginn erhobene Charakteristika zur medizinischen Vorgeschichte dargestellt:

- Vorbehandlung mit Apremilast

Für die Studie DISCOVER 1 werden zusätzlich folgende zu Studienbeginn erhobene Charakteristika zur medizinischen Vorgeschichte dargestellt:

- Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (12). Als patientenrelevant soll verstanden werden, wie ein Patient fühlt, ob er seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt (13). Entscheidend zur Einordnung des Nutzens ist, welche indikationsspezifischen therapeutischen Ziele erreicht werden sollen.

Die patientenrelevanten Zielgrößen Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit werden in den vorliegenden Studien berücksichtigt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Da eine aktive Psoriasis Arthritis keine unmittelbar tödlich verlaufende Erkrankung darstellt (14, 15), wurde die Mortalität in den vorliegenden Studien nicht gesondert als patientenrelevante Zielgröße erhoben. Die Ergebnisse zu Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen (UE) dokumentiert wurden.

Zu den Symptomen einer aktiven Psoriasis Arthritis zählen Schwellung und Steifigkeit betroffener Gelenke, Sehnenansätze und Weichteile (16). In der Pathogenese der Erkrankung schreiten immunologisch bedingte Endzündungen der Sehnenansätze, als Enthesitis bezeichnet,

zu Entzündungen in den Gelenken fort (17, 18). Ein schwerer Verlauf kann irreversible Veränderungen der Knochen und Gelenke zur Folge haben (19). Oftmals manifestieren sich immunologisch bedingte Endzündungsreaktionen desselben Rezeptorwegs bereits vor dem Auftreten einer Enthesitis und der resultierenden Gelenkbeteiligung in einer psoriatischen Beteiligung der Haut und der Nägel (20-22). Die klinische Manifestation der aktiven Psoriasis Arthritis variiert in Abhängigkeit des Subtyps (21, 23), geht jedoch jeweils mit Schmerzen und Einschränkungen hinsichtlich der physischen Funktionalität einher. Darüber hinaus führen die klinischen Symptome zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität (24). Sichtbare Ausprägungen wie psoriatische Plaques sowie Hautschmerzen, Juckreiz und Blutungen an den betroffenen Körperstellen erhöhen den Leidensdruck der Patienten durch weitere funktionelle Einschränkung und Minderung der Lebensqualität (25).

Der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität sind in der Indikation Psoriasis Arthritis jene Endpunkte zuzuordnen, welche die Krankheitsaktivität, resultierende Bewegungs-, Aktivitäts- und Funktionseinschränkungen sowie Schmerzen umfassen (3). Bedingt durch das heterogene Krankheitsbild der Psoriasis Arthritis stellt die möglichst holistische Erfassung Morbiditäts-assoziiierter Domänen der Krankheitsmanifestation in klinischen Studien eine methodische Herausforderung dar. Um diese Herausforderung zu adressieren, hat eine Arbeitsgruppe der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) im Rahmen der Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) Endpunktkategorien benannt, welche grundsätzlich in klinischen Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis zu erheben sind. Die Bewertung der Krankheitsaktivität soll demnach die muskuloskelettale Symptomatik einschließlich peripherer Gelenkbeteiligung, Enthesitis, Daktylitis und axialer Beteiligung sowie Hautsymptomatik einschließlich psoriatischen Plaques und Nagelbeteiligung umfassen (26).

Das Vorliegen sowie der Schweregrad einzelner klinischer Manifestationen wie periphere Gelenkbeteiligung, Enthesitis, Daktylitis, psoriatische Plaques und Nagelbeteiligung können durch eine klinische Beurteilung bestimmt werden. Spürbare Symptome wie Bewegungs- und Funktionseinschränkungen, Schmerzen und Fatigue hingegen sind von der subjektiven Wahrnehmung des Patienten abhängig und werden daher mithilfe sogenannter Patient Reported Outcomes (PRO) erfasst. Die patientenrelevante Zielgröße der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird ebenfalls mithilfe von PRO erfasst.

Vor dem Hintergrund des heterogenen Krankheitsbilds der Psoriasis Arthritis werden regelhaft und zusätzlich zu einzelnen Outcome-Parametern mehrere erkrankungsrelevante Messinstrumente zu etablierten kombinierten Endpunkten zusammengeführt, um die Erkrankung in ihrer Gesamtheit umfassender abbilden zu können. Die Zielsetzung eines solchen Vorgehens ist die Einbeziehung sowohl verschiedener Domänen der Krankheitsaktivität als auch die gemeinsame Bewertung von Veränderungen hinsichtlich objektiver Kriterien sowie bezüglich der patientenindividuell wahrgenommenen Krankheitslast mittels PRO. In vorliegenden Dossier wird im Einzelfall diskutiert, inwieweit das zusammengesetzte Instrument als hinreichend reliabel und valide gilt, sowie, inwieweit die

unmittelbare Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts unter Berücksichtigung aller einbezogener Einzelvariablen gegeben ist.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse aller patientenrelevanter Endpunkte dargestellt, welche in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden. Ergänzend werden die Ergebnisse klinisch relevanter Endpunkte ohne unmittelbare Patientenrelevanz dargestellt, wenn diese zur Abbildung des Nutzens von Guselkumab in einer der benannten Nutzenkategorien beitragen beziehungsweise ihre Relevanz anderweitig zu begründen ist. Eine Beschreibung der eingeschlossenen Endpunkte zur Darstellung der jeweiligen Nutzenkategorien hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung findet sich im Nachgang.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Bei der Psoriasis Arthritis handelt es sich nicht um eine unmittelbar tödlich verlaufende Erkrankung, daher wurde die Mortalität nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet (14, 15). Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert wurden (Abschnitt 4.2.5.2.2.4).

4.2.5.2.2.2 Morbidität

4.2.5.2.2.2.1 American College of Rheumatology Response (ACR) 20-Ansprechen

Operationalisierung

Die ACR-Ansprechkriterien umfassen folgende Komponenten:

- Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke mittels Tender Joint Count 68 (TJC68)
- Anzahl geschwollener Gelenke mittels Swollen Joint Count 66 (SJC66)
- Physische Funktionalität mittels Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)
- Krankheitsaktivität durch den Arzt berichtet mittels Physician's Global Assessment of Disease Activity (PhGA)
- Patientenberichtete Krankheitsaktivität mittels Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA)
- Patientenberichteter Schmerz mittels Patient's Assessment of Pain (PAP)
- Konzentration des C-reaktiven Protein mittels CRP

Es wird regelhaft die Ansprechrates ausgewertet. So beschreibt der ACR 20 eine zwanzigprozentige Verbesserung in der Anzahl der druckschmerzempfindlichen (TJC68) sowie geschwollenen (SJC66) Gelenke sowie eine jeweils mindestens zwanzigprozentige Verbesserung in mindestens drei der verbleibenden fünf Komponenten.

Patientenrelevanz

Die Anerkennung des kombinierten Endpunkts ACR-Ansprechen als patientenrelevant im Sinne von §2 Absatz 3 AM-NutzenV wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zugunsten von spezifisch für die Indikation Psoriasis Arthritis entwickelten kombinierten Instrumenten zur Messung der Krankheitsaktivität abgelehnt (27-29). Als unbestritten patientenrelevant können jedoch sowohl die durch das ACR-Ansprechen abgebildete, vom Patienten unmittelbar wahrnehmbare Krankheitslast durch Schwellung bzw. Druckschmerzempfindlichkeit (Abschnitt 4.2.5.2.2.2.2) der Gelenke als auch die enthaltenen patientenberichteten Endpunkte (Abschnitt 4.2.5.2.2.2.4 und Abschnitt 4.2.5.2.2.2.5) gelten, die deshalb in diesem Dossier auch separat als individuelle Messgrößen dargestellt werden.

Die Bedeutung des kombinierten Endpunkts für Patienten und Ärzte erschließt sich aus der herausgehobenen Rolle des ACR-Ansprechens als primärer Endpunkt in pivotalen klinischen Studien einerseits zur umfassenden Abbildung des Ausmaßes der Krankheitsaktivität und andererseits zur Evaluation der Verbesserung dieser. Das ACR 20-Ansprechen wird seitens der

regulatorischen Behörden als primärer Endpunkt in Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis vorgesehen (9) und als solcher auch regelhaft eingesetzt (30). Auch in den in diesem Dossier dargestellten klinischen Studien diente der ACR 20 als primärer Endpunkt. Durch den regelhaften Einsatz in klinischen Studien und der dadurch resultierenden häufigen Diskussion als klinisch relevanter Messwert in Publikationen kann das Instrument als vertrauter und in seiner Aussagekraft für Patienten und Fachgruppen nachvollziehbarer Endpunkt gelten. Daher wird der Endpunkt ACR 20, unabhängig der eigenständigen Patientenrelevanz im Sinne von §2 Absatz 3 AM-NutzenV, als bedeutendes Instrument angesehen und in diesem Dossier ergänzend dargestellt.

Validität

Das ACR-Ansprechkriterium wurden für die Indikation rheumatoide Arthritis entwickelt und validiert (31), gilt jedoch auch in der Indikation Psoriasis Arthritis als geeigneter Endpunkt um sensitiv klinisch relevante Veränderungen der Krankheitsaktivität zu erfassen (30, 32).

4.2.5.2.2.2 Tender Joint Count 68 (TJC68)/ Swollen Joint Count 66 (SJC66)

Operationalisierung

Beim TJC68/SJC66 werden 68 Gelenke auf Druckempfindlichkeit und 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Zu den bewerteten Gelenken gehören die distalen (DIP) sowie proximalen (PIP) Interphalangealgelenke und die Metacarpophalangealgelenke der Hände, Handgelenke, Ellbogen, Schulter, Akromioklavikulargelenk, Sternoklavikulargelenk, Kiefergelenk, Hüfte, Knie, Knöchel und Mittelfußgelenke sowie die Zehengrundgelenke und proximalen Interphalangealgelenke der Füße. Grundsätzlich werden dieselben Gelenke auf Druckempfindlichkeit bzw. auf Schwellung untersucht, mit Ausnahme der Hüftgelenke, die nur auf Druckempfindlichkeit untersucht werden. Die Beurteilung der einzelnen Gelenke erfolgt jeweils auf einer 2-Punkte-Skala zwischen nicht druckschmerzempfindlich/nicht geschwollen (0) sowie druckschmerzempfindlich/geschwollen (1), wodurch der TJC68 Werte von 0-68 und der SJC66 Werte von 0-66 annehmen kann (16, 33).

Patientenrelevanz

Ein zentrales Maß der für die Patienten unmittelbar wahrzunehmenden Krankheitslast einer aktiven Psoriasis Arthritis ist die Betroffenheit des Gelenk- und Bewegungsapparats. Der Stellenwert von Schwellung bzw. Druckschmerzempfindlichkeit von Gelenken sowie den damit potenziell assoziierten Bewegungseinschränkungen als Morbiditätstreiber wird nicht nur durch die besondere Priorisierung von relevanten Endpunkten in klinischen Studien deutlich, sondern zeigt sich auch durch Daten aus Patientenbefragungen, aus denen ersichtlich wird, dass Patienten dem Management von den Skelett- und Bewegungsapparat beeinträchtigenden Symptomen und Komplikationen besondere Wichtigkeit beimessen (26, 34). Darüber hinaus erhöht die Schwellung und/oder Druckschmerzempfindlichkeit eines Gelenks das Risiko einer irreversiblen Schädigung dieses Gelenks (19). Je nach Zielsetzung und Indikation haben sich dabei unterschiedliche Instrumente etabliert, die sich primär in der absoluten Anzahl der zu bewertenden Gelenke unterscheiden: so werden neben den vereinfachten Scores, welche

insgesamt 28 bzw. 44 Gelenke umfasst (Tender Joint Count [TJC]/ Swollen Joint Count [SJC] 28 bzw. 44), regelhaft die deutlich komplexeren Scores TJC68/SJC66 sowie TJC78/SJC76 angewandt, um die Erkrankungsaktivität in den Gelenken zu evaluieren (16). Unter Berücksichtigung der jüngsten Entwicklungen stellt sich ein breiter Konsens für die Nutzung des Endpunkts TJC68/SJC66 in der Indikation Psoriasis Arthritis ein: Während für die vereinfachten Scores bis inklusive der Evaluation von 44 Gelenken eine zu limitierte Aussagekraft für die Indikation Psoriasis Arthritis angenommen wird, reduziert sich für die umfangreichste Bewertung mit insgesamt 78 bzw. 76 Gelenken eine deutliche Abnahme sowohl der Praktikabilität in der Versorgungsrealität als auch eine Reduktion der Distinktion zwischen den Gelenken (16). Unter Berücksichtigung von der vorliegenden Erkenntnisse zu Validität, Durchführbarkeit und Aussagekraft empfehlen wissenschaftliche Fachkreise den Einsatz des Instruments TJC68/SJC66 in der Indikation Psoriasis Arthritis (33). Auch im Rahmen vorheriger Nutzenbewertungsverfahren wurde die Patientenrelevanz des Endpunkts TJC68/SJC66 durch den G-BA anerkannt (29). Die Ermittlung der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenke mithilfe des TJC68/SJC66 ist integraler Bestandteil sowohl mehrerer etablierter kombinierter Endpunkte als auch gilt eigenständig als zentrales Maß der für die Patienten unmittelbar wahrzunehmenden Krankheitslast einer aktiven Psoriasis Arthritis (30).

Validität

Der Endpunkt TJC68/SJC66 wurde in der Indikation rheumatoide Arthritis validiert und gilt auch in der Indikation Psoriasis Arthritis als ein etablierter Endpunkt (30).

4.2.5.2.2.3 Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

Operationalisierung

Das Instrument HAQ-DI ist ein patientenberichteter Fragebogen, der die körperliche Funktionalität in den acht Alltagsdomänen „Ankleiden und Körperpflege (2 Items)“, „Aufstehen (2 Items)“, „Essen (3 Items)“, „Gehen (2 Items)“, „Hygiene (3 Items)“, „Erreichbarkeit von Gegenständen (2 Items)“, „Greifen (3 Items)“ sowie „alltägliche Besorgungen und Hausarbeiten (3 Items)“ misst. Für jede dieser Domänen werden die Patienten gebeten anhand zwei bzw. drei spezifischen Aktivitäten zu bewerten, wie schwierig oder einfach ihnen die jeweilige Ausübung fällt. Die Beurteilung möglicher krankheitsassoziierter Einschränkungen erfolgt jeweils auf einer 4-Punkte-Skala: keine Schwierigkeiten (0 Punkte), kleinere Schwierigkeiten (1 Punkt), große Schwierigkeiten (2 Punkte), unfähig zur Durchführung (3 Punkte). Der HAQ-DI-Score ist definiert als die Summe der Punktwerte aus den einzelnen Funktionsbereichen dividiert durch die Anzahl der bewerteten Funktionsbereiche. Es müssen mindestens sechs der acht Funktionsbereiche durch den Patienten bewertet worden sein, damit der Fragebogen ausgewertet werden kann (35).

Patientenrelevanz

Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis erfahren regelhaft erhebliche Einschränkungen in ihrer körperlichen Funktionalität, die zu schweren Beeinträchtigungen in der Bewältigung

essenzieller Alltagsaktivitäten führen können (36). Aufgrund der besonderen Relevanz für den Patienten besteht ein breiter Konsens in der medizinischen Fachwelt, dass die Erhebung der körperlichen Funktionalität in Studien zur Evaluation von Therapieansätzen für Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis als zentrale Domäne zu bewerten ist (26). Auch Patienten selbst priorisieren die Beurteilung der physischen Funktionalität als Bewertungsdimension für klinischen Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis (37). Der HAQ-DI ist ein etabliertes Instrument, welches krankheitsassoziierte Einschränkungen umfassend entlang acht zentraler Domänen alltäglicher körperlicher Aktivität abbilden kann. Vor dem Hintergrund des chronischen Erkrankungsverlaufs der aktiven Psoriasis Arthritis eignet sich das Instrument besonders, da es spezifisch entwickelt wurde, um langfristige patientenrelevante Einschränkungen sowie deren Veränderungen abzubilden (35). Die Patientenrelevanz des HAQ-DI wurde dabei auch in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Psoriasis Arthritis anerkannt (28, 29).

Validität

Das Instrument HAQ-DI wurde initial zur Beurteilung der körperlichen Funktionalität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickelt, gilt jedoch auch als zuverlässiges und validiertes Instrument in der Indikation Psoriasis Arthritis (26, 35, 38). Neben des routinemäßigen Einsatzes in klinischen Studien als etablierter patientenberichteter Endpunkt zur Bewertung morbiditätsassoziiierter Einschränkungen wird der Endpunkt gleichermaßen von der europäischen Zulassungsbehörde (9) sowie im Rahmen von Nutzenbewertungen gemäß §35a SGB V als valides Instrument in der Indikation Psoriasis Arthritis anerkannt (28, 29). Eine Abnahme des Wertes um $\geq 0,35$ Punkte wurde in der Indikation Psoriasis Arthritis als validierter, klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung im HAQ-DI ermittelt (29, 30).

4.2.5.2.2.4 Patient Global Assessment of Disease Activity (PatGA)

Operationalisierung

Das PatGA ist ein Instrument zur Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und ist Bestandteil der ACR-Ansprechkriterien sowie anderer kombinierter Endpunkte, welche regelhaft in klinischen Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis erhoben werden (30). Die Bewertung des PatGA erfolgt auf Basis einer visuellen Analogskala (VAS) mit einer Länge von 100 mm, wobei das Instrument für die Berechnung des für das ACR-Ansprechen relevanten Scores als Werte zwischen 0 (keine Krankheitsaktivität) und 10 (maximal mögliche Krankheitsaktivität) berichtet wird (31, 37, 39, 40).

Patientenrelevanz

Das PatGA ist eines der am häufigsten eingesetzten patientenberichteten Instrumente in der Indikation Psoriasis Arthritis und wird von unterschiedlichen internationalen Fachgruppen als ein relevanter und valider Endpunkt für den Einsatz in klinischen Studien empfohlen (40). Auch in der klinischen Praxis wird das einfach anzuwendende Instrument genutzt, um das individuell vom Patienten empfundene Ausmaß der Beschwerden besser einzuschätzen (40). Der Endpunkt

lässt den Patienten die individuell wahrgenommene Krankheitsaktivität und damit die potenziell vorliegende Krankheitslast bewerten und ist daher als unmittelbar patientenrelevant einzustufen (37). Auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde der Endpunkt PatGA als patientenrelevante, valide Zielgröße durch den G-BA anerkannt (29).

Validität

Das PatGA ist einerseits integraler Bestandteil sowohl mehrerer etablierter kombinierter Endpunkte in der Psoriasis Arthritis und gilt andererseits eigenständig als zentrales Maß der für die Patienten direkt berichteten und unmittelbar wahrzunehmenden Krankheitslast einer aktiven Psoriasis Arthritis (30). Forschungen durch die GRAPPA demonstrieren die Validität des PatGA in der Indikation Psoriasis Arthritis und unterstreichen dessen Relevanz als individueller Endpunkt in der Bewertung der durch den Patienten individuell wahrgenommene Krankheitsaktivität im Kontrast zu einer ärztlichen Einschätzung (40, 41).

4.2.5.2.2.5 Patient's Assessment of Pain (PAP)

Operationalisierung

Das PAP ist ein Instrument zur Einschätzung des krankheitsassoziierten Gelenkschmerzes durch den Patienten und ist Bestandteil der ACR-Ansprechkriterien sowie anderer kombinierter Endpunkte, welche regelhaft klinischen Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis erhoben werden (30). Die Bewertung des PAP erfolgt auf Basis einer VAS mit einer Länge von 100 mm, wobei das Instrument für die Berechnung des für das ACR-Ansprechen relevanten Scores als Werte zwischen 0 (keine Krankheitsaktivität) und 10 (maximal mögliche Krankheitsaktivität) berichtet wird (30, 31, 37, 39).

Patientenrelevanz

Das erstmalige Auftreten bzw. die Verschlimmerung von Schmerzen stellen als unmittelbar vom Patienten wahrgenommene Auswirkung einer Erkrankung ein patientenrelevantes Ereignis dar, unabhängig der vorliegenden Indikation. Im Fall einer aktiven Psoriasis Arthritis handelt es sich bei den auftretenden Schmerzen regelhaft um Gelenk-assoziierte Morbidität, welche mit erheblichen Einschränkungen der Alltagsfunktionalität und dem subjektiv wahrgenommenen Wohlbefinden einhergehen können (37, 42). Die Erfassung des krankheitsassoziierten Schmerzes wird sowohl von Ärzten als auch von Patienten als zentrale Domäne in klinischen Studien in der Psoriasis Arthritis priorisiert (37). Bei der PAP VAS handelt es sich konkret um ein patientenberichtetes Instrument, welches den Patienten die Möglichkeit bietet, in einer einfach verständlichen Form eine Selbstbeurteilung der Intensität von Gelenkschmerzen vorzunehmen, wodurch es als geeignetes, patientenrelevantes Instrument für die Indikation Psoriasis Arthritis einzustufen ist. Im Rahmen vorheriger Nutzenbewertungsverfahren wurde der Endpunkt PAP als patientenrelevante, valide Zielgröße durch den G-BA anerkannt (28, 29).

Validität

Das PAP ist integraler Bestandteil mehrerer etablierter kombinierter Endpunkte, wie beispielsweise der ACR-Ansprechkriterien (30, 31). Auch eigenständig gilt er als etabliertes Maß der durch den Patienten direkt berichteten und unmittelbar wahrzunehmenden Krankheitslast hinsichtlich der Intensität von Psoriasis Arthritis-bedingten Gelenkschmerzen (26, 37), auch wenn bislang nur begrenzte Evidenz zur Validierung des Instruments identifiziert werden kann (39).

4.2.5.2.2.6 Leeds Enthesitis Index (LEI)

Operationalisierung

Der LEI ist ein Instrument zur Beurteilung der Enthesitis, welcher spezifisch für die Indikation Psoriasis Arthritis entwickelt wurde (30). An sechs Körperstellen, welche prägend für eine Enthesitis in der Indikation Psoriasis Arthritis sind (lateral Epikondylus, medialer Femurkondylus sowie die Achillessehnen, jeweils beidseitig), wird mittels einer 2-Punkte-Skala die Druckschmerzempfindlichkeit erhoben (43). Für jede Körperstelle wird separat bewertet, ob der Patient Schmerzen (Score 1) oder keine Schmerzen (Score von 0) empfindet. Der Gesamtscore kann demnach Werte von 0 bis 6 aufweisen, wobei ein höherer Wert des LEI für einen höheren Schweregrad der Enthesitis steht (30).

Patientenrelevanz

Die Enthesitis ist eine von sechs zentralen klinischen Manifestationen einer aktiven Psoriasis Arthritis, die durch die GRAPPA als besonders belastend für die Patienten benannt wurden (7). Die Beurteilung der Enthesitis wird für klinische Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis durch Fachgruppen empfohlen (26). Dies entspricht auch der Einschätzung von Ärzten und Patienten, die Enthesitis als Domäne zur Beurteilung der Psoriasis Arthritis in klinischen Studien priorisieren (37). Enthesitis beschreibt eine Entzündung von Sehnen und Bändern sowie von Sehnenansätzen in den Knochen und ist ein herausragendes klinisches Merkmal von Spondyloarthritis (16, 44). Eine Enthesitis führt zu druckempfindlichen Sehnenansätzen und schmerzhaften Schwellungen sowie Verhärtungen der betroffenen Stellen. Zudem begünstigt die Enthesitis die Pathogenese der Psoriasis Arthritis und gilt als prognostizierender Faktor für einen schwereren Krankheitsverlauf, welcher mit schlechterer physischer Funktionalität und intensiveren Schmerzen einhergeht (18, 25). Das Instrument LEI ist ein spezifisch für die Indikation Psoriasis Arthritis entwickelter Endpunkt, welcher valide die Schmerzempfindlichkeit an sechs für eine Enthesitis prägenden Körperstellen erfasst (43, 45). Die Bewertung der Schmerzempfindlichkeit erfolgt durch den Patienten. Vor dem Hintergrund der mit einer Enthesitis von den Patienten unmittelbar wahrzunehmenden Schmerzen und den assoziierten, patientenrelevanten Einschränkungen hinsichtlich der Alltagsfunktionalität ist der spezifisch für das vorliegende Indikation entwickelte und etablierte Instrument LEI als patientenrelevant einzustufen. Auch im Rahmen von vorherigen Nutzenbewertungsverfahren wurde die Patientenrelevanz des Endpunkts LEI durch den G-BA anerkannt (28, 29).

Validität

Der Endpunkt LEI gilt als zentrales Maß der für die Patienten direkt berichteten und unmittelbar wahrzunehmenden Krankheitslast hinsichtlich der Intensität von Psoriasis Arthritis-bedingten Gelenkschmerzen. Er ist das erste spezifisch für die Indikation Psoriasis Arthritis entwickelte Enthesitis-Erhebungsinstrument und findet daher breite Anwendung in klinischen Studien (18, 43).

4.2.5.2.2.7 Dactylitis Severity Score (DSS)

Operationalisierung

Zur Beurteilung des Vorliegens und der Schwere einer Daktylitis werden im Endpunkt DSS beidseitig alle Finger und Zehen untersucht. Mit Hilfe der Patienten wird zudem eine Einschätzung des Schweregrads vorgenommen. Der Endpunkt drückt sowohl die Erhebung der absoluten Anzahl an betroffenen Finger und Zehen als auch den Schweregrad mittels einer 4-Punkte-Skala aus, wobei 0 Punkte keine Daktylitis, 1 Punkt eine leichte Daktylitis, 2 Punkte eine moderate Daktylitis oder 3 Punkte eine schwere Daktylitis beschreibt. Insgesamt umfasst der Score damit eine Spannweite von 0 bis 60 Punkten (18, 46).

Patientenrelevanz

Analog zur Enthesitis stellt auch die Daktylitis eine von sechs zentralen klinischen Manifestationen einer aktiven Psoriasis Arthritis dar, die durch die GRAPPA als besonders belastend für die Patienten benannt wurden (7). Die Beurteilung der Daktylitis wird für klinische Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis durch Fachgruppen empfohlen (26). Dies entspricht auch der Einschätzung von Ärzten und Patienten, die Daktylitis, ähnlich wie Enthesitis, als Domäne zur Beurteilung der Psoriasis Arthritis in klinischen Studien priorisieren (37). Eine Daktylitis beschreibt eine durch Entzündungen hervorgerufene Schwellung von Sehnen, Gelenken sowie Weichteilen an Fingern und Zehen (47, 48). In ihrer Manifestation ist für die Patienten, neben den damit verbundenen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen an für die Alltagsfunktionalität essentiellen Gelenken, auch die stigmatisierende visuelle Symptomatik als weiterer belastender Faktor hervorzuheben, da eine Daktylitis typische Schwellung ein Ausmaß annehmen kann, welches umgangssprachlich als „Wurstfinger“ bekannt ist (18, 47). Die so vorliegende erhebliche physische und psychische Morbidität führt dazu, dass internationale Leitlinien die Behandlung der Daktylitis einen gesonderten Stellenwert einräumen und die Ausheilung als übergeordnetes Therapieziel betrachten (7, 49). Die durch eine Daktylitis vorliegende, unmittelbar vom Patienten wahrzunehmende und in der Endpunkterhebung einfließende Morbidität erklärt daher die Patientenrelevanz des Endpunkts. Auch in der frühen Nutzenbewertung zu Tofacitinib in der Indikation Psoriasis Arthritis fand der DSS in die Bewertung als patientenrelevanter Endpunkt Berücksichtigung (28).

Validität

In der Fachliteratur ist eine anhaltende Diskussion hinsichtlich der Eignung verschiedener Instrumente zur Erhebung und Bewertung der Daktylitis in klinischen Studien zu nennen, die als nicht abgeschlossen angesehen werden muss (46, 50). Der DSS wird in diesem Kontext als

ein regelhaft eingesetztes Instrument zur Messung von Vorliegen und Schweregrad einer Daktylitis genannt, welches in verschiedenen Studien dessen Eignung bewiesen hat, um zuverlässig relevante Veränderungen in der vom Patienten wahrgenommenen Morbidität abzubilden (18, 50).

4.2.5.2.2.8 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Operationalisierung

Das Instrument BASDAI ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung der individuell wahrgenommenen Krankheitsaktivität entlang fünf wesentlicher klinischer Symptome von chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, welche mittels sechs Fragen erfasst werden. Diese Symptome umfassen Müdigkeit (A), Nacken-, Rücken sowie Hüftschmerzen (B), peripherer Gelenkschmerzen (C), Druckschmerzempfindlichkeit (D) und morgendlicher Steifigkeit. Die Abfrage der Steifigkeit erfolgt sowohl hinsichtlich des Ausmaßes der Beschwerden (E) sowie der Dauer (F). Die Abfrage erfolgt auf einer 10 cm langen VAS, wobei bezüglich der Bewertung der Symptomatik der Wert 0 keine und der Wert 10 schwerste Symptomatik darstellt, während die Bewertung der Dauer der morgendlichen Steifigkeit mittels VAS eine zeitliche Skalierung von 0 Minuten bis 120 oder mehr Minuten abbildet. Der BASDAI wird nur bei Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis als primärer Manifestation der Psoriasis Arthritis zu Baseline erhoben (51, 52). Für die Berechnung des BASDAI Scores wird zunächst die Summe aus den Punktwerten der Items A bis D sowie dem Durchschnittswert aus den Items E und F gebildet. Diese Gesamtsumme wird anschließend durch 5 dividiert. Insgesamt umfasst der Score damit eine Spannweite von 0 bis 10 Punkten, wobei größere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bedeuten (37, 39).

Patientenrelevanz

Der BASDAI ist bedeutend als patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung der individuell wahrgenommenen Krankheitsaktivität unter besonderer Berücksichtigung einer axialen Krankheitsmanifestation der Psoriasis Arthritis. Dies ist vor dem Hintergrund der heterogenen Natur der symptomatischen Manifestation einer Psoriasis Arthritis geboten (23, 53). Die axiale Krankheitsmanifestation stellt eine von sechs zentralen klinischen Manifestationen einer aktiven Psoriasis Arthritis dar, die durch die GRAPPA als besonders belastend für die Patienten benannt wurden (7). Die Beurteilung der axialen Krankheitsaktivität wird für klinische Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis durch Fachgruppen sowie regulatorische Behörden empfohlen (9, 26). Als bevorzugte Vorgehensweise zur Berücksichtigung einer Psoriasis Arthritis-bedingten spinalen Morbidität benennt die Arbeitsgruppe Assessment of Ankylosing Spondylitis (ASAS) den BASDAI (16, 54). Dies entspricht auch der Einschätzung von Ärzten und Patienten, welche die Domäne zur Beurteilung der Psoriasis Arthritis in klinischen Studien priorisieren (37). Je nach Dauer der Erkrankung wird davon ausgegangen, dass zwischen 30 % und 70 % der Patienten mit Psoriasis Arthritis eine axiale Krankheitsaktivität aufweisen, wobei es Hinweise darauf gibt, dass der Anteil im Zeitverlauf ansteigt (54). Die durch den BASDAI berücksichtigte axiale Krankheitsaktivität, tritt wie zuvor beschrieben und anders als in der Indikation Spondylitis Ankylosans, nicht zwangsläufig bei Psoriasis Arthritis Patienten auf. Um

resultierende Limitationen des Instruments zu vermeiden, erfolgt eine Bewertung nur für diejenigen Patienten, deren primäre Ausprägung der Psoriasis Arthritis eine Spondylitis mit peripherer Arthritis ist.

Validität

Der BASDAI wurde ursprünglich in der Indikation Spondylitis Ankylosans entwickelt, findet aufgrund der großen Überlappung in der klinischen Manifestation hinsichtlich der im Fragebogen abgebildeten klinischen Symptomatik jedoch auch breite Anwendung in klinischen Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis (55). Der BASDAI wurde in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren seitens des IQWiG als valides Instrument zur Evaluation der axialen Krankheitsmanifestation in der Psoriasis Arthritis eingestuft (27). Eine Abnahme des BASDAI-Scores um 50 % bzw. um ≥ 2 Punkte gilt als klinisch relevante Verbesserung (56, 57).

4.2.5.2.2.9 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Operationalisierung

Der PASI ist ein Instrument zur Evaluation psoriatischer Hautsymptomatik. Zur Bestimmung des PASI wird der Körper vom Arzt in die vier Bereiche Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten unterteilt und eine Bewertung von Schweregrad und Ausdehnung der Psoriasis vorgenommen. Die Bewertung des Schweregrads erfolgt nach Rötung, Induration und Schuppung und wird durch eine fünfstufige Skala von 0 bis 4 je Bereich vorgenommen. Die Skala bildet die Schwere der Beteiligung aufsteigend ab, wobei der Wert 0 keine Beteiligung und der Wert 4 eine sehr schwere Beteiligung beschreibt. Die Ausdehnung wird als prozentualer Befall der jeweiligen Körperregion bestimmt und in einen numerischen Wert von 0 bis 6 überführt, wobei der Wert 0 keine Beteiligung bedeutet, der Wert 1 eine Beteiligung von 1 % bis 9 % beschreibt und die übrigen Werte 2 bis 6 aufsteigend eine größere Ausdehnung jeweils in Schritten von 10 Prozentpunkten beschreiben. Bei der Berechnung des PASI werden die Symptomausprägungen nach den Körperregionen gewichtet und ihrem Anteil entsprechend an der gesamten Körperoberfläche zusammengeführt. Der daraus resultierende Ergebnisscore des PASI kann Werte von 0 bis 72 erreichen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Ausprägung der Krankheit anzeigt (30, 58). Positive Veränderungen im Ausmaß der Psoriasis-Symptomatik ausgedrückt durch den PASI werden dabei als Ansprechen im Sinne einer prozentualen Verbesserung zur Baseline ausgedrückt, regelhaft als 75, 90 oder 100 prozentige Verbesserung, wobei ein PASI 100 eine vollständige klinische Remission bedeutet (59). Eine vollständige klinische Remission kann außerdem durch das Erreichen eines absoluten PASI-Scores von 0 oder 1 ausgedrückt werden.

Patientenrelevanz

Die dermatologische Komponente der Erkrankung trägt bei Patienten mit Psoriasis Arthritis signifikant zur Krankheitslast bei (25, 60). So zeigt sich, dass Patienten keine Gewichtung hinsichtlich der Relevanz einer Verbesserung bezüglich der Gelenk- oder der Hautsymptomatik vornehmen, sondern vielmehr beide Domänen gleichwertig in die subjektive Beurteilung des

Gesundheitszustands eingehen (61). Auch im regulatorischen Kontext wird hinsichtlich der geforderten Studiendesigns auf die Perzeption der Patienten abgestellt, in der eine Hautbeteiligung einerseits und die Gelenksymptomatik andererseits als zwei Manifestationen derselben Erkrankung wahrgenommen werden. Daher sei die Einbeziehung einer Evaluation der Hautsymptomatik in klinischen Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis notwendig (9). Diese Einschätzung kann auch Empfehlungen von Fachgruppen und Patientenvertretungen entnommen werden, die gleichsam die Beurteilung der Hautsymptomatik für klinische Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis als erforderlich ansehen (26, 37). Auch der G-BA erkennt Endpunkte zur Hautsymptomatik in Nutzenbewertungen von Arzneimitteln in der Indikation Psoriasis Arthritis grundsätzlich als patientenrelevant an, wenngleich die Evaluation der Gelenksymptomatik unabdingbar ist, um ein umfassendes Bild des Therapieansprechens in allen Domänen zu erhalten (3). Zur umfassenden Evaluation von Ausmaß und Ausbreitung einer Hautbeteiligung, die sich als Rötung, Induration und Schuppung der Haut manifestiert, eignet sich der PASI. Das Instrument dient der objektiven Darstellung der krankheitsbedingten Morbidität durch eine Hautbeteiligung. Die Patientenrelevanz der Endpunkte PASI 100 und PASI 90 wurde im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen in der Psoriasis Arthritis vom G-BA bereits anerkannt (29). Ein PASI 100 entspricht einer symptomfreien Haut und somit einer vollständigen Abheilung der psoriatischen Hautbeteiligung (59). Ein PASI 90 stellt den Grenzwert für einen Behandlungserfolg dar und wird als Parameter für ein optimales Ansprechen mit höchster klinischer Relevanz bezeichnet (59, 62).

Validität

Der PASI wurde zur Evaluation der Krankheitsaktivität in der Psoriasis entwickelt und gilt hier als anerkanntes und validiertes Instrument zur Erfassung des Therapieansprechens (58, 63, 64). Das Instrument kommt auch in klinischen Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis regelmäßig zum Einsatz und gilt als verlässliche Messgröße zur Erfassung der psoriatischen Hautbeteiligung (16, 30, 44).

4.2.5.2.2.10 Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)

Operationalisierung

Der FACIT-F ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Evaluation der Fatigue bei chronischen Erkrankungen. Er umfasst 13 Fragen, die auf einer fünfstufigen Skala bewertet werden, wobei höhere Werte eine schwerere Symptomatik abbilden. Aus der Summe der einzelnen Bewertungen je Frage ergibt sich ein FACIT-F Score zwischen 0 (keine Fatigue) und 52 (sehr schwere Fatigue) (30).

Patientenrelevanz

Die Fatigue gilt in der Indikation Psoriasis Arthritis als eigständige Domäne der Krankheitsaktivität (16, 44), welche häufige negative Folgen für die patientenberichtete Einschätzung des gesundheitsbezogenen Wohlbefindens verursacht, indem sie sowohl die physische als auch die mentale Leistungsfähigkeit verringert (16, 44). Fachgruppen benennen die Fatigue daher als zentrale Domäne zur Evaluation in klinischen Studien in Patienten mit

Psoriasis Arthritis (26) und auch Ärzte und Patienten priorisieren die Fatigue in diesem Kontext (37). Der FACIT-F erfasst die unmittelbar vom Patienten wahrgenommene Fatigue mitsamt ihren physischen und mentalen Auswirkungen auf die Lebensqualität und ist somit als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. Der G-BA benennt die Fatigue in der Indikation Psoriasis Arthritis als Domäne der Zielgröße Morbidität (3) und bestätigt im Nutzenbewertungsverfahren zu Tofacitinib die Patientenrelevanz des FACIT-F (28).

Validität

Beim FACIT handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen (65). Die ergänzenden Fragen des FACIT-F wurden ursprünglich zur Beurteilung der anämiebedingten Fatigue entwickelt (66). Der FACIT-F ist als Instrument zur Evaluation der Fatigue in der Indikation Psoriasis Arthritis validiert und kommt in klinischen Studien zum Einsatz (39, 67). In der Indikation Psoriasis Arthritis konnte ein Schwellenwert ≥ 4 validiert werden (68). In der Indikation Rheumatoide Arthritis gilt eine Veränderung des FACIT-F-Scores um mindestens 3,56 Punkte seit einiger Zeit als etablierter validierter Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung (37, 69). Dies stützt den in der Psoriasis Arthritis validierten Schwellenwert von ≥ 4 , der für die vorliegende Nutzenbewertung zugrunde gelegt wird.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.2.2.3.1 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Operationalisierung

Der DLQI ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Einschätzung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in der Dermatologie. Die sechs Kategorien Symptome, tägliche Aktivitäten, Freizeit und Sport, Arbeit und Schule, Beziehungen und Therapie werden anhand von zehn Fragen abgebildet. Die Beurteilung der Beeinträchtigung wird jeweils auf einer vierstufigen Skala von 0 bis 3 je Frage vorgenommen, wobei 0 keine Beeinträchtigung und 3 die schwerwiegendste Beeinträchtigung darstellt. Aus der Summe der einzelnen Bewertungen je Frage ergibt sich ein DLQI-Score zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 3 (sehr starke Beeinträchtigung) (70, 71). Ein absoluter DLQI-Score von 1 oder 0 entspricht demnach einer kaum oder überhaupt nicht durch die Hautläsionen beeinträchtigten Lebensqualität (59, 72).

Patientenrelevanz

Wie zuvor beschrieben, trägt die dermatologische Komponente der Erkrankung in gleichem Ausmaß wie die Gelenksymptomatik zur Morbidität in der Indikation Psoriasis Arthritis bei (Abschnitt 4.2.5.2.2.2.9). Der DLQI stellt ein Instrument dar, mit welchem die unmittelbar vom Patienten wahrgenommene, durch die Hautsymptomatik verursachte Beeinträchtigung erfasst werden kann (37, 70, 73). Der DLQI, insbesondere das Erreichen eines DLQI-Scores von 1 oder 0, ist somit als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. In vorangegangenen Verfahren zur Nutzenbewertung in der Indikation Psoriasis Arthritis wurde die Patientenrelevanz des DLQI auch durch den G-BA anerkannt (28, 29).

Validität

Der DLQI wurde für den Einsatz in unterschiedlichen dermatologischen Erkrankungen entwickelt und für den Einsatz in der Plaque Psoriasis validiert (71, 74, 75). Darüber hinaus wird der DLQI regelhaft in klinischen Studien in der Indikation Psoriasis Arthritis eingesetzt und gilt als responsive Messgröße, um Verbesserungen hinsichtlich der patientenberichteten Krankheitslast aufzuzeigen (30, 37, 73). Eine Steigerung des Wertes um ≥ 5 gilt in der Indikation Plaque Psoriasis als etablierter Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung des DLQI-Scores (73). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass dieser Schwellenwert auf die Indikation Psoriasis Arthritis übertragen werden kann.

4.2.5.2.2.3.2 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36)

Operationalisierung

Der SF-36 ist ein indikationsunabhängiger, patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er umfasst 36 Fragen zu acht Domänen: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlichen Schmerz, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, soziale Funktionsfähigkeit und Vitalität (76, 77). Die Domänen lassen sich in eine körperliche und eine psychische Komponente gliedern, aus denen jeweils ein zusammenfassender Score, der Physical Component Score (PCS) und der Mental Component Score (MCS), abgeleitet wird (16, 30, 78). Der SF-36 folgt einer normierten Bewertungssystematik, die seitens des Entwicklers bereitgestellt wird. Die Beurteilung erfolgt je Domäne auf einer Skala von 0 (schlechteste vorstellbare gesundheitsbezogene Lebensqualität) bis 100 (beste vorstellbare gesundheitsbezogene Lebensqualität).

Patientenrelevanz

Ein durch die Symptomatik der Psoriasis Arthritis verursachter Verlust an Lebensqualität ist vor dem Hintergrund der zuvor beschriebenen Manifestation nicht nur nachvollziehbar, sondern auch vielfach wissenschaftlich beschrieben (42). Sowohl Funktionseinschränkungen und Schmerzen in den Gelenken als auch Juckreiz, Schmerzen und sichtbare Ausprägungen der Hautbeteiligung führen zu Leidensdruck und Beeinträchtigungen bei Alltagsaktivitäten, bei der Arbeit, in der Freizeit und hinsichtlich des Soziallebens welche das subjektive Wohlbefinden mit der eigenen allgemeinen Lebenssituation eintrüben können (36).

Zur adäquaten Erfassung der generellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien eignet sich grundsätzlich der SF-36, der auch spezifisch in der Indikation Psoriasis Arthritis als anerkannt gilt (9). Spezifische Aussagen über den Einfluss der Schmerzen und körperlichen Einschränkungen einer, schlimmstenfalls irreversiblen, Versteifung oder Schädigung betroffener Gelenke, die mit der gelenkzerstörenden Erkrankung Psoriasis Arthritis einhergehen, lassen sich durch den Komponentenscore PCS des SF-36 ableiten. Dieser setzt sich aus den Domänen allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion sowie körperlichen Schmerz zusammen. Es konnte gezeigt werden,

dass der Komponentenscore PCS adäquat Psoriasis Arthritis-assoziierte Beeinträchtigungen abbilden kann (79): Der Komponentenscore PCS als Ausdruck der physischen Einschränkungen ist moderat bis hoch mit klinisch messbaren Einschränkungen hinsichtlich Schmerzen, der körperlichen Funktionalität sowie der Krankheitsaktivität der Psoriasis Arthritis korreliert, jedoch nicht mit Haut-assoziierten Beeinträchtigungen. Damit weist der PCS vergleichbare Ergebnisse wie das spezifisch für die Indikation Psoriasis Arthritis entwickelte Instrument HAQ auf, was eine vergleichbare Eignung hinsichtlich der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dieser Patientenpopulation impliziert (79). Die PCS ist damit insbesondere als patientenrelevantes Instrument für die Beurteilung einer Gelenksymptomatik-assoziierten Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet. Weiterhin ermöglicht der Komponentenscore MCS, der sich aus den Domänen emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, soziale Funktionsfähigkeit und Vitalität zusammensetzt, eine robuste Einschätzung negativer Implikationen der Erkrankung auf das mentale Wohlbefinden sowie auf soziale Interaktionen. Die Relevanz der Dimension des mentalen und sozialen Wohlbefindens ist insbesondere vor dem Hintergrund einzuordnen, dass Patienten mit Psoriasis Arthritis gehäuft Anzeichen von verringerter mentaler Gesundheit, Antriebslosigkeit oder sozialem Rückzugsverhalten aufweisen. (24, 67, 80)

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität indikationsunabhängig als patientenrelevante Zielgröße definiert. Im Kontext der generischen Instrumente zur Bewertung der Lebensqualität empfiehlt der G-BA den Einsatz des SF-36 (3). Zugleich wurde die Patientenrelevanz der SF-36 Komponenten-Scores, PCS und MCS, in vorherigen Verfahren in der Indikation Psoriasis Arthritis anerkannt (28, 29).

Validität

Der SF-36 ist ein indikationsunabhängiges etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (76, 77, 81). Der SF-36, insbesondere auch die für dieses Dossier gegenständlichen Komponenten-Scores PCS und MCS, wurden mehrfach für einen Einsatz in Patienten mit Psoriasis Arthritis validiert (78, 79). Gemäß G-BA kann eine Relevanzschwelle von ≥ 5 Punkten im Allgemeinen als eine geeignete Minimal Clinically Important Difference (MCID) für die Summenskalen des SF-36 gesehen werden (82, 83). Diese wird daher im vorliegenden Dossier als Schwellenwert herangezogen.

4.2.5.2.2.4 Sicherheit und Verträglichkeit

Operationalisierung

Die Erfassung von UE erfolgt nach anerkannten internationalen Standards und unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. Als UE werden gemäß Protokoll all jene unvorhergesehenen Ereignisse definiert und erfasst, die vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur Teilnahme bis zum Ende der Safety-Nachbeobachtung auftreten. Bei der Analyse der Verträglichkeitsendpunkte im vorliegenden Dossier werden alle Ereignisse, die nach Randomisierung ab erster Gabe der Studienmedikation auftreten als mögliches, therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent

Adverse Events; TEAE) berücksichtigt. Die Kodierung der UE wird gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vorgenommen. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Hauptkategorien der Verträglichkeit dargestellt:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen

Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT). Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt.

Die in diesem Dossier festgelegten Schwellenwerte für eine Darstellung der SOC und PT folgen den in Abschnitt 4.3.1 vom G-BA definierten Anforderungen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) und schwerwiegendes UE (SUE): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- A priori definierte UE von besonderem Interesse (AESI) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) werden unabhängig von der Ereignisrate dargestellt, zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend)
- Gesamtrate der Abbrüche wegen UE, die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden vollständig dargestellt

Je Studie werden darüber hinaus unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Als UE von besonderem Interesse werden die folgenden präspezifizierten unerwünschten Ereignisse bezeichnet:

- Infektionen
- Schwere Infektionen
- Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden
- Reaktionen an der Einstichstelle
- Anaphylaktische Reaktionen

Die Darstellung der UE von speziellem Interesse erfolgt, gemäß den in Abschnitt 4.3.1 vom G-BA definierten Anforderungen, unabhängig von der Häufigkeit der Ereignisse.

Patientenrelevanz

Die Vermeidung von Nebenwirkungen gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig der Indikation als patientenrelevant (AM-NutzenV §5 Abs. 7). Die Bedeutung der UE ist dabei abhängig von der Manifestation sowie von Schweregrad, Häufigkeit und Reversibilität. Neben einer unmittelbaren Beeinflussung des Wohlbefindens der Patienten können UE zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

Validität

Die Erhebung der UE erfolgt gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice (GCP)), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultieren. Die Dokumentation und die Kodierung der UE entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Die in diesem Dossier aufgeführten Analysen werden über alle eingeschlossenen Studien für die Kategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der ITT-Population durchgeführt, definiert als alle randomisierten Studienteilnehmer. Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte werden über alle eingeschlossenen Studien auf Basis der Safety-Population durchgeführt, definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens einmalig Studienmedikation erhalten haben.

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden. Für die Auswertung der im vorliegenden Dossier berücksichtigten dichotomen Endpunkte werden die Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils mit zugehörigem 95 %- Konfidenzintervall (KI) und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Berechnung der Effektschätzer basiert auf einer unstratifizierten Analyse, da die im globalen SAP vorgesehene Stratifizierung aufgrund der Betrachtung eines Zuschnitts der Studienpopulation gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiet B hier nicht umsetzbar war.

Die im vorliegenden Dossier berücksichtigten patientenrelevanten kontinuierlichen Endpunkte werden beim Vorliegen einer validierten MCID als dichotome Endpunkte analysiert. Für die Analysen kontinuierlicher Endpunkte, zu denen keine validierte MCID identifiziert werden konnte wird der geschätzte Least-Square (LS)-Mittelwert und der zugehörige Standardfehler je Behandlungsarm zu den jeweiligen Analysezeitpunkten angegeben. Die mittlere Veränderung zur Baseline wird mittels des LS-Mittelwertes mit dem zugehörigen 95 %-KI anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (mixed model with repeated measures, MMRM) unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb

desselben Patienten eingesetzt. Das Modell enthält den Baseline Wert, Erhebungszeitpunkt, Behandlungsgruppe und die Interaktion zwischen Erhebungszeitpunkt und Behandlungsgruppe als festen Effekt und das Individuum als zufälligen Effekt. Zum Vergleich des Therapieeffekts wird die Differenz in LS-Mittelwerte mit den zugehörigen 95 %-KI sowie dem p-Wert berechnet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) mit den dazugehörigen 95 %-KI nach Hedges' g herangezogen.

Fehlende Werte für die patientenrelevanten dichotomen Endpunkte werden als Non-Responder imputiert. Fehlende Werte für die patientenrelevanten kontinuierlichen Endpunkte werden im Rahmen der MMRM-Analyse berücksichtigt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ 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.

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

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

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um Ergebnisse mehrerer Studien, welche die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen. Eine quantitative Zusammenfassung der Studienergebnisse ist im Fall klinischer sowie statistischer Homogenität der Einzelstudien vorgesehen. Die klinische Homogenität beschreibt hierbei eine qualitativ zu beurteilende hinreichende Ähnlichkeit hinsichtlich Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Endpunkten. Die statistische Homogenität bezieht sich auf die quantitativ ermittelte hinreichende Homogenität zu kombinierender Studienergebnisse. Entsprechend des *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* erhöht eine sinnvolle statistische Zusammenfassung der betrachteten Studien die Ergebnissicherheit, unter der Voraussetzung, dass die Studien ausreichend homogen sind (13, 84).

Werden im vorliegenden Dossier Ergebnisse mehrerer Studien für denselben Endpunkt dargestellt, wird jeweils die Möglichkeit einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien zu einem Gesamtschätzer geprüft. Zunächst erfolgt die Beurteilung der klinischen Homogenität der Einzelstudien. Herangezogen werden hierfür die Kriterien Studiendesign, Studienpopulation, Intervention sowie Studiendauer und Nutzenbewertungsrelevante Analysezeitpunkte. Die Gegenüberstellung der Studien erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1. Darüber hinaus wird auf Endpunktebene festgestellt, inwiefern die Operationalisierung sowie die Ergebnisdarstellung hinreichend homogen ist.

Sofern die Prüfung der klinischen Homogenität auf Studienebene und Endpunktebene abschließend zu dem Ergebnis kommt, dass die Voraussetzung einer sinnvollen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien für den jeweiligen Endpunkt erfüllt ist, wird eine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Meta-Analyse kann basierend auf einem Modell mit festen oder zufälligen Effekten erfolgen. Im Fall sehr weniger Studien (weniger als fünf) ist die Aussagekraft eines Modells mit zufälligen Effekten limitiert, da die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist (13). Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung sollen jeweils zwei Studien meta-analytisch zusammengefasst werden, somit ist die Anwendung eines Modells mit festen Effekten adäquat. Die Meta-Analyse erfolgt basierend auf einem Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz.

Für die dichotomen Endpunkte werden für die dargestellten Effektschätzer RR und OR unter Berücksichtigung der Fallzahl und der Varianzen, Gesamteffekte berechnet. Dabei werden RR und OR auf der logarithmischen Skala aggregiert und zurücktransformiert. Sofern auf Einzelstudienoberfläche in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, erfolgt die Berechnung der Effektschätzer RR und OR mittels Nullzellenkorrektur, wenn diese für eine Meta-Analyse herangezogen werden. Für die kontinuierlichen Endpunkte werden dargestellte Differenzen in LS-Mittelwerten und das standardisierte Effektmaß nach Hedges' g gewichtet und zusammengefasst. Sofern in den Studienunterlagen keine Effektschätzer berichtet sind, werden diese nach Möglichkeit aus verfügbaren Angaben errechnet.

Im Rahmen der Meta-Analysen wird zusätzlich untersucht, ob die oben beschriebene Voraussetzung der statistischen Homogenität der zu kombinierenden Studienergebnisse erfüllt ist. Beim Vorliegen einer großen Heterogenität können die Studienergebnisse nicht zusammengefasst werden. Liegt ein Beleg (p -Wert des Interaktionsterms $< 0,05$) für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Ergebnissen der Einzelstudien vor, so werden die Effekte nicht zusammengefasst (13). Zur Prüfung auf statistischer Heterogenität wird ein Cochran's Q -Test herangezogen. Die Quantifizierung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte anhand des I^2 -Maßes. Ein I^2 von 0 % bis 40 % wird dabei als unbedeutend, 30 % bis 60 % als mittelmäßig, 50 % bis 90 % als substanziell und 75 % bis 100 % als erheblich heterogen interpretiert (13).

Die Heterogenität der meta-analytisch zusammengefassten Studien wird unter Verwendung von Forest Plots visualisiert, wobei die Effektschätzer der Ergebnisse der Einzelstudien mit den entsprechenden Konfidenzintervallen und der auf Basis des Modells mit festen Effekten berechnete Gesamteffekt dargestellt werden. Sofern die Prüfung der statistischen Homogenität anhand benannter Kriterien zu dem Ergebnis kommt, dass die Voraussetzung einer sinnvollen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien für den jeweiligen Endpunkt erfüllt ist, wird im Folgenden der aus in entsprechenden Meta-Analyse errechnete Gesamteffekt herangezogen.

Zur Berechnung der Meta-Analysen inklusive benannter Heterogenitätsmaße wird die Software R (Version 3.5.3), im Speziellen das Paket *meta* (Version 4.11-0) verwendet.

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.

4.2.5.4.1 Relevanzbewertung von Therapieeffekten bei kontinuierlichen Endpunkten

Für kontinuierliche Endpunkte erfolgt zuzüglich zum Vergleich des Therapieeffekts mittels der Differenz in LS-Mittelwerten und den zugehörigen 95 %-KI eine Relevanzbewertung mittels Hedges' g und der Irrelevanzschwelle von 0,2. Hier wird ein Effekt dann als klinisch relevant bewertet, falls der Effektschätzer Hedges' g und das zugehörige 95 %-KI vollständig außerhalb der definierten Irrelevanzschwelle liegen. (13)

4.2.5.4.2 Early Escape Korrektur in der Studie COSMOS

Das Design der Studie COSMOS umfasst einen sogenannten Early Escape, welche Patienten mit unzureichendem Ansprechen vor Abschluss der 24-wöchigen, kontrollierten Behandlungsphase eine Anpassung der ihnen zugeteilten Studienmedikation ermöglicht. Wie in Kapitel 4.3.2.1.2.1.3 beschrieben, erfolgt für Patienten des Placebo-Arms, welche die gemäß Protokoll präspezifizierten Kriterien des Early Escapes erfüllen, ein Crossover zur Behandlung mit 100 mg Guselkumab Q8W zu Woche 16. Für Patienten des Guselkumab-Arms, welche die Early Escape Kriterien erfüllen, setzen die Behandlung mit 100 mg Guselkumab Q8W fort und können ggf. zu Woche 16 eine begleitende Therapie initiieren bzw. die Dosierung einer bestehenden begleitenden Therapie erhöhen. Gemäß präspezifizierter Analyseregeln werden Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, in der Analyse mittels Non-Responder Imputation (NRI) berücksichtigt (siehe Kapitel 4.2.5.2.3.). Der Anteil der Patienten, für die auf Grund von unzureichendem Ansprechen ein Early Escape zu Woche 16 eingetreten ist, umfasst 36 Patienten (20,8 %) im Guselkumab-Arm und 41 Patienten (47,7 %) im Placebo-Arm. Detaillierte Angaben zum Early Escape können der Tabelle 4-25 in Kapitel 4.3.2.1.2.2 entnommen werden.

Zuzüglich zu den Patienten, die gemäß der im Protokoll präspezifizierten Kriterien als Early Escape-Patienten gewertet werden, sind unter Berücksichtigung der ITT-Label Population der Studie COSMOS 11 Patienten des Guselkumab-Arms (30,5 % aller Guselkumab-Early Escape Patienten) und 8 Patienten des Placebo-Arms (19,5 % aller Placebo-Early Escape-Patienten) dem Early Escape zugeordnet worden, obwohl diese die präspezifizierten Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen. In der Analyse nach dem ITT-Prinzip werden somit 19 Patienten mittels NRI analysiert, die ohne die Anwendung des Early Escapes grundsätzlich zu Woche 24 als Ansprecher in Frage gekommen wären.

Im Rahmen einer präspezifizierten Sensitivitätsanalyse erfolgt eine Korrektur des Early Escapes. Für die betreffenden 19 Patienten, welche die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen zu Woche 16 nicht erfüllen, wird die Zuordnung zum Early Escape nicht länger als hinreichendes Kriterium für eine Non-Response genommen. Das Einsetzen mittels NRI erfolgt im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse im Kontext des Early Escapes nur, sofern auch eine Anpassung des Behandlungsregimes, d.h. ein Crossover zu Guselkumab oder eine Initiation

von bzw. Dosisanpassung der Begleitmedikation erfolgte. Bei keinem der 11 Patienten des Guselkumab-Arms, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, wurde eine begleitende Therapie initiiert bzw. die bestehende begleitende Therapie angepasst. Die Patienten erhielten folglich trotz Zuordnung zum Early Escape exakt das ihnen per Randomisierung zugeteilte Behandlungsregime. In der Sensitivitätsanalyse werden die betreffenden 11 Patienten nicht mittels NRI imputiert, sondern As-Observed berücksichtigt. Die 8 Patienten des Placebo-Arms, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, erhielten im Rahmen des Crossovers beginnend zu Woche 16 eine Behandlung mit 100 mg Guselkumab Q8W. Die Patienten erhielten folglich nicht länger das ihnen per Randomisierung zugeteilte Behandlungsregime und werden in der Sensitivitätsanalyse der Endpunkte der Kategorie Wirksamkeit mittels NRI berücksichtigt. (85).

4.2.5.4.3 Evaluationen zur Hautsymptomatik

Responderanalysen zur Evaluation der Hautsymptomatik (PASI-Ansprechen, DLQI-Ansprechen) werden in der primären Analyse bei jenen Patienten der Analysepopulation durchgeführt, die eine Hautbeteiligung zur Baseline, definiert als einen BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, aufweisen. Diese Vorgehensweise war in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zu Guselkumab präspezifiziert (85, 86). Zusätzlich werden die Responderanalysen zu den betreffenden Endpunkten im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse in der ITT-Label-Population durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Eine Tabelle mit einer Übersicht über die in den SAP der jeweiligen für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien präspezifizierten Subgruppenmerkmale sowie die dazugehörigen Kategorien, eine Tabelle zur Übersicht der notwendigen Änderungen im vorliegendem Dossier durch den Zuschnitt der Studienpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.5) und eine Tabelle

der daraus resultierenden berichteten Subgruppenmerkmale sowie dazugehörige Subgruppenkategorien befinden sich in Abschnitt 4.3.2.1.3.2.

Zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren werden Interaktionstests durchgeführt. Hierfür werden Interaktionsterme zwischen den Therapievariablen und den Subgruppenvariablen im statistischen Modell berücksichtigt und die p-Werte der Interaktionsterme berechnet. Für die Ergebnisse zu der Verschlechterung oder Verbesserung der patientenberichteten Endpunkte und der Sicherheit und Verträglichkeit wird eine Poisson-Regression verwendet. Für alle anderen binären Endpunkte erfolgt die Berechnung des p-Werts mittels Logistischer Regression mit Behandlung, Subgruppe und einer Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung als erklärende Variablen. Ein Niveau von $\alpha < 0,05$ des Interaktionstests wird entsprechend der IQWiG-Methoden 5.0 als Beleg gewertet (13). In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert. Für den Fall, dass kein Beleg für eine signifikante Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorie getrennte Analyse präsentiert, diese sind jedoch in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten. (87)

Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass klinische Studien nicht auf Subgruppenanalysen gepowert sind und daher das Problem der Multiplizität zu beachten ist. Das Problem der Multiplizität bedeutet, dass aufgrund der Testung einer Vielzahl von statistischen Hypothesen eine gewisse Anzahl bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen kann. Dieses Problem ist bei der Durchführung der großen Anzahl an Interaktionstests gegeben und ist daher bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken.

Des Weiteren muss bei der Interpretation ebenfalls beachtet werden, dass innerhalb der Subgruppen zum Teil sehr kleine Fallzahlen auftreten. Entsprechend den Anforderungen der Modulvorlage werden daher bei signifikantem p-Wert des Interaktionstests ($p < 0,05$) die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nur berichtet, wenn mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie und zusätzlich bei binären Endpunkten in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sind. Auf Grund der teilweise sehr kleinen Fallzahlen werden als konservative Herangehensweise außerdem die Subgruppenanalysen von binären Endpunkten berichtet, bei denen unabhängig von der Anzahl der Patienten in den anderen Kategorien einer Subgruppe in einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse auftreten. Die Subgruppenanalysen von kontinuierlichen Endpunkten, werden berichtet, wenn unabhängig von der Anzahl der Patienten in den anderen Kategorien einer Subgruppe in einer Kategorie mindestens 10 Patienten enthalten sind.

Die Subgruppenanalyse auf Ebene der Meta-Analyse wird auf Basis der Gesamtheit der vorliegenden Daten für die einzelnen Subgruppen durchgeführt und dargestellt. Sofern für eine Subgruppe Daten aus mehreren Studien vorliegen, erfolgt die Bewertung der jeweiligen Subgruppe basierend auf den Subgruppendaten aus allen verfügbaren Studien gemeinsam. Voraussetzung für die Durchführung einer Meta-Analyse ist die hinreichende statistische

Homogenität der Einzelstudienresultate je Subgruppenkategorie, welche meta-analytisch zusammengefasst werden sollen. Die statistische Homogenität gilt als gegeben, sofern kein Beleg ($p\text{-Wert} \geq 0,05$) für unterschiedliche Effekte zwischen den Studien innerhalb der jeweiligen Subgruppenkategorie vorliegt. Anschließend wird mittels eines Cochran's Q-Test die Heterogenität der metaanalytisch zusammengefassten Effektschätzer über die Kategorien ermittelt. Liegt eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal vor ($p < 0,05$), werden für die jeweilige Subgruppe die Resultate der Meta-Analyse sowie die Resultate der Einzelstudien dargestellt, unabhängig davon, ob eine positive Interaktion auf Ebene der Einzelstudien vorliegt.

Sofern für eine Subgruppe keine Meta-Analyse durchgeführt wird, weil nur aus einer Studie Daten vorliegen oder weil die Voraussetzung der statistischen Homogenität nicht erfüllt ist, erfolgt die Bewertung der jeweiligen Subgruppe basierend auf den Subgruppendaten der Einzelstudien. Ausschlaggebend für die Darstellung der jeweiligen Subgruppe ist in diesem Fall der Interaktionstest auf Ebene der Einzelstudien wie oben beschrieben.

Sofern für eine Subgruppe indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wird für jedes interessierende Subgruppenmerkmal der $p\text{-Wert}$ des Cochran's Q-Test basierend auf den Effektschätzern der indirekten Vergleiche innerhalb der Subgruppenkategorien berechnet. Liegt eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal ($p < 0,05$) vor, werden für die jeweilige Subgruppe die Resultate des indirekten Vergleichs sowie die Resultate der zugrunde liegenden Meta-Analysen und Einzelstudien dargestellt, unabhängig davon, ob eine positive Interaktion in der Meta-Analyse oder auf Ebene der Einzelstudien vorliegt.

Zur Berechnung der Interaktionsterme der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs wird die Software R (Version 3.5.3), im Speziellen das Paket *meta* (Version 4.11-0) verwendet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potenziellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Zur Beantwortung der Fragestellung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab wird die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA zugrunde gelegt (2). Vorrangig werden für den Nachweis des Zusatznutzens RCT der Evidenzstufe 1b berücksichtigt. Sofern Evidenz dieser Güte identifiziert wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe ausgeschlossen. Nur wenn keine geeigneten direkten Vergleichsstudien gegenüber der

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, werden für den Nachweis eines Zusatznutzens Studienergebnisse herangezogen, die sich für einen indirekten Vergleich eignen.

Aussagen über den Nutzen und Zusatznutzen sollen primär aus direktvergleichenden Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden (13). Zur Beantwortung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab wurden allerdings keine RCT identifiziert (siehe 4.3.1.1.5). Sofern direktvergleichende Evidenz nicht vorliegt oder keine ausreichende Aussage über den Zusatznutzen zulässt, können indirekte Vergleiche zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden (2). Im Teilanwendungsgebiet B der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt, welche einem frequentistischen Ansatz folgen.

Voraussetzung für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist ein gemeinsamer Kontrollarm (C) in den Studien mit den zu vergleichenden Interventionen (A und B). Dieser fungiert als Brückenkomparator in einem einfachen Netzwerk. Innerhalb des Netzwerks gelten folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

1. $\ln \theta_{AB} = \ln \theta_{AC} - \ln \theta_{BC}$
2. $\text{Var}(\ln \theta_{AB}) = \text{Var}(\ln \theta_{AC}) + \text{Var}(\ln \theta_{BC})$

Das 95 %-KI für $\ln \theta_{AB}$ berechnet sich als:

3. $\ln \theta_{AB} \pm 1,96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{AB})}$

wobei θ ein RR oder ein OR ist. Wenn θ eine Differenz in LS-Mittelwerten oder eine SMD ist, wird dieses Verfahren analog angewendet, mit der Ausnahme, dass die Effektmaße hier nicht logarithmiert werden.

Sofern bei dichotomen Endpunkten auf Einzelstudienebene in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, erfolgt die Berechnung der Effektschätzer RR und OR mittels Nullzellenkorrektur, wenn diese für einen indirekten Vergleich herangezogen werden.

Die oben beschriebenen statistischen Zusammenhänge gelten unter der Annahme, dass keine bedeutsame Heterogenität zwischen den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien besteht. Zur Beurteilung der klinischen Homogenität werden die Kriterien Studiendesign, Studienpopulation, Intervention sowie Studiendauer und Nutzenbewertungsrelevante Analysezeitpunkte herangezogen. Die Gegenüberstellung der Studien zu Guselkumab und der Studien zu Ustekinumab, welche einen gemeinsamen Vergleichsarm aufweisen, erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1. Darüber hinaus wird auf Endpunktebene festgestellt, inwiefern Operationalisierung sowie Ergebnisdarstellung hinreichend homogen ist, um einen indirekten Vergleich durchzuführen.

Vor der Durchführung indirekter Vergleiche wird im Fall des Vorliegens von Ergebnissen mehrerer Studien zu Guselkumab bzw. mehrerer Studien zu Ustekinumab jeweils die Möglichkeit einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien zu einem Gesamtschätzer geprüft. Dabei erfolgt eine Prüfung hinsichtlich klinischer sowie statistischer Heterogenität wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben.

Sofern für einen Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich durchgeführt wird, Ergebnisse aus direkten Vergleichen vorliegen, erfolgt eine entsprechende Konsistenzprüfung.

Zur Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs wird die Software R (Version 3.5.3) verwendet. Der zugrundeliegende Programmcode ist in Modul 5 abgelegt.

Für den indirekten Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab sind keine Sensitivitätsanalysen vorgesehen.

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
COSMOS	nein	ja	laufend	56 Wochen • 24 Wochen verblindete Placebo-kontrollierte Behandlungsphase • 20 Wochen verblindete aktive Behandlungsphase • 8 Wochen Safety-Follow-up Analysezeitpunkte • Woche 24 • Woche 48 • Woche 56	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 2:</u> Placebo
DISCOVER 1	ja	ja	abgeschlossen	60 Wochen • 24 Wochen verblindete Placebo-kontrollierte Behandlungsphase • 28 Wochen Dosis-verblindete Behandlungsphase • 8 Wochen Safety-Follow-up Analysezeitpunkte • Woche 24 • Woche 52 • Woche 60	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q4W) <u>Arm 2:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 3:</u> Placebo
PSA 2001	nein	ja	abgeschlossen	56 Wochen • 24 Wochen verblindete Placebo-kontrollierte Behandlungsphase • 20 Wochen verblindete aktive	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 2:</u> Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Behandlungs-phase 12 Wochen Safety Follow-Up Analysezeitpunkte - Woche 16 - Woche 24 - Woche 56	
VOYAGE 1	nein	ja	abgeschlossen	264 Wochen 48 Wochen Behandlungsphase 216 Open Label-Behandlungsphase Analysezeitpunkte: - Woche 16 - Woche 24 - Woche 48 - Woche 156 - Woche 264	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 2:</u> Placebo <u>Arm 3:</u> Adalimumab 80 mg / 40 mg (Q2W)
VOYAGE 2	nein	ja	abgeschlossen	264 Wochen 24 Wochen Behandlungsphase 44 Wochen Absetzungs-/ Re-Behandlungsphase 188 Wochen Open Label-Behandlungs-phase	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 2:</u> Placebo <u>Arm 3:</u> Adalimumab 80 mg / 40 mg (Q2W)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Analysezeitpunkte: • Woche 16 • Woche 24 • Woche 48 • Woche 156 • Woche 264	
ECLIPSE	nein	ja	abgeschlossen	56 Wochen • 44 Wochen Behandlungsphase • 12 Wochen Follow-Up Analysezeitpunkte: • Woche 12 • Woche 48	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 2:</u> Secukinumab 300 mg zu Woche 1 bis 4, danach alle 4 Wochen (Q4W)
Abkürzungen: Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q4W: Verabreichung jede vierte Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-2 wurden am 16.11.2020 letztmalig aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
COSMOS	Komparator (Placebo)
DISCOVER 1	Komparator (Placebo)
PSA 2001	Komparator (Placebo)
VOYAGE 1	Patientenzahl
VOYAGE 2	Patientenzahl
ECLIPSE	Endpunkte

Bei den Studien COSMOS, DISCOVER 1 und PSA 2001 handelt es sich um Placebo-kontrollierte RCT, welche keinen direkten Vergleich von Guselkumab mit einer der durch den G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien umfassen (siehe Kapitel 4.2.1).

Bei den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 handelt es sich um aktiv-kontrollierte RCT, welche einen direkten Vergleich von Guselkumab mit der durch den G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab erlauben (siehe Kapitel 4.2.1). Allerdings schließt die Studienpopulation lediglich 8 Patienten im Guselkumab-Arm vs. 11 Patienten im Adalimumab-Arm (VOYAGE 1) bzw. 20 Patienten im Guselkumab-Arm vs. 9 Patienten im Adalimumab-Arm (VOYAGE 2) ein, welche die Ein- und Ausschlusskriterien des Teilanwendungsgebietes B (siehe Kapitel 4.3.2.1.2.1.5) erfüllen. Auf Basis dieser geringen Patientenzahlen ist es nicht möglich, eine ausreichende Aussage über den Zusatznutzen von Guselkumab abzuleiten. Daher werden die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Bei der Studie ECLIPSE handelt es sich um eine aktiv-kontrollierte RCT, welche einen direkten Vergleich von Guselkumab mit der durch den G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Secukinumab erlaubt (siehe Kapitel 4.2.1). Allerdings umfasst die Studie ECLIPSE ausschließlich Wirksamkeitsendpunkte, welche spezifisch die Erkrankungslast in der Indikation Plaque Psoriasis evaluieren. Aus diesem Grund lassen sich keine ausreichenden Aussagen über den Nutzen und Zusatznutzen von Guselkumab in dem für diese

Nutzenbewertung relevanten Indikationsgebiet ableiten. Daher wird die Studie ECLIPSE nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

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.

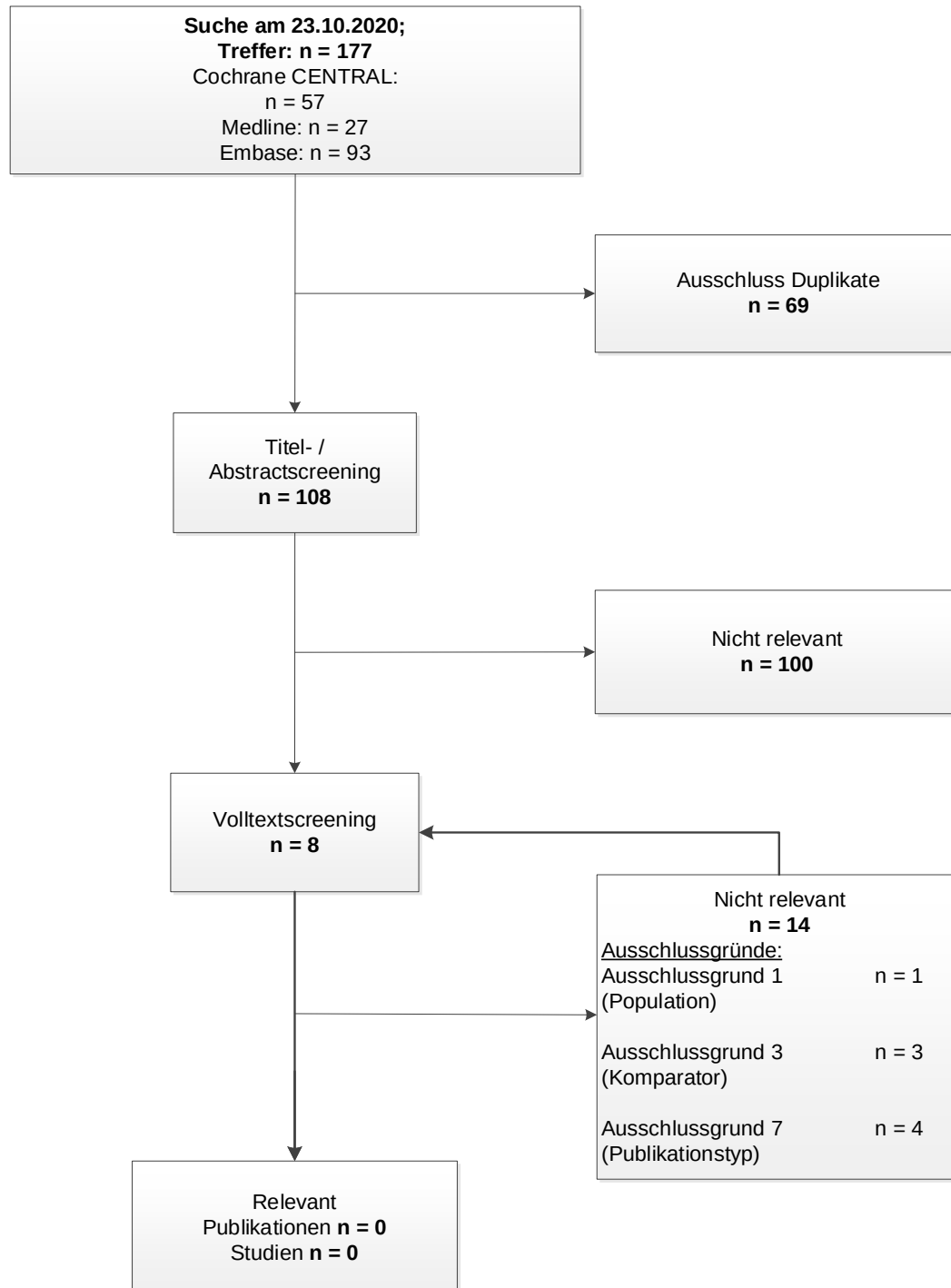


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Guselkumab wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* auf der Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 23.10.2020) durchgeführt. Die Recherche nach RCT mit Guselkumab in der Indikation Psoriasis Arthritis ohne Einschränkung auf einen

Komparator ergab zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 177 Publikationen, von denen 69 als Duplikate ausgeschlossen wurden. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden von diesen 108 Publikationen 100 Publikationen für die Bewertung im relevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 8 verbleibenden Publikationen wurde der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Durch die bibliographische Literaturrecherche am 23.10.2020 wurde keine Publikation identifiziert, die allen definierten Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) entsprach.

Die Publikationen zu den zulassungsbegründenden Studien DISCOVER 1 (Deodhar et al. 2020) (93) und DISCOVER 2 (Mease et al. 2020) (94) wurden aufgrund des unzutreffenden Komparators ausgeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) 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 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Studienregister-Recherche wurde am 26.10.2020 bzw. 28.10.2020 durchgeführt, ergänzend wurden das Arzneimittel-Informationssystem AMIS und das Clinical Data Suchportal der EMA am 02.11.2020 nach Studien mit Guselkumab im Anwendungsgebiet Psoriasis Arthritis durchsucht. Diese Recherchen ergaben keine zutreffenden Ergebnisse. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus den Studienregistern erfolgt in Anhang 4-D:.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Nicht zutreffend, weil keine relevante Studie identifiziert wurde.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-6: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert						
COSMOS	nein	ja	nein	ja (90)	ja NCT03796858 (91) EudraCT 2018-003214-41 (92) WHO ICTRP (93)	nein
DISCOVER 1	ja	ja	nein	ja (99, 100)	ja NCT03162796 (96) EudraCT 2016-001163-37 (104) WHO WHO ICTRP (97)	ja (93)
Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Quellen: (93, 95-103) Abkürzungen: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; WHO: World Health Organization						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Zur Beantwortung der Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab allein oder in Kombination mit MTX bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teilanwendungsgebiet B), können keine RCT herangezogen werden.

Tabelle 4-7: 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/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	/	/	/	/	/	/

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<Studie 1>	/	/	/

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
<Studie 1>				
<Gruppe 1>				
<Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

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 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> - RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-12: 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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für<Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<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 4-14: Ergebnisse für<Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für<Endpunkt xxx> aus RCT;<zu bewertendes Arzneimittel> versus<Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Abkürzungen: n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
Abkürzungen: k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Da keine RCT für einen direkten Vergleich identifiziert werden konnten, entfällt diese Liste.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Aufgrund des Fehlens von direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Guselkumab und einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab auf Basis der benannten RCT in Abschnitt 4.3.1 ein indirekter Vergleich in Betracht gezogen. Das Resultat der systematischen Literaturrecherche und eine Bewertung hinsichtlich der Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs gemäß den Kriterien des IQWiG Methodenpapiers Version 5.0 (13) ist den nachfolgenden Abschnitten zu entnehmen.

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
COSMOS	nein	ja	laufend	56 Wochen • 24 Wochen verblindete Placebo-kontrollierte Behandlungsphase • 20 Wochen verblindete aktive Behandlungsphase • 8 Wochen Safety-Follow-up Analysezeitpunkte • Woche 24 • Woche 48 • Woche 56	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 2:</u> Placebo
DISCOVER 1	ja	ja	abgeschlossen	60 Wochen • 24 Wochen verblindete Placebo-kontrollierte Behandlungsphase • 28 Wochen Dosis-verblindete Behandlungsphase • 8 Wochen Safety-Follow-up Analysezeitpunkte	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q4W) <u>Arm 2:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 3:</u> Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				- Woche 24 - Woche 52 - Woche 60	
PSA 2001	nein	ja	abgeschlossen	56 Wochen 24 Wochen verblindete Placebo-kontrollierte Behandlungsphase 20 Wochen verblindete aktive Behandlungs-phase 12 Wochen Safety Follow-Up Analysezeitpunkte - Woche 16 - Woche 24 - Woche 56	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Guselkumab 100 mg (Q8W) Vergleichsintervention <u>Arm 2:</u> Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PSUMMIT 2	ja*	ja	abgeschlossen	60 Wochen • 24 Wochen verblindete Placebo-kontrollierte Behandlungsphase • 28 Wochen verblindete aktive Behandlungs-phase • 8 Wochen Safety Follow-Up Analysezeitpunkte • Woche 24 • Woche 60	Prüfintervention <u>Arm 1:</u> Ustekinumab 45 mg (Q12W) <u>Arm 2:</u> Ustekinumab 90 mg (Q12W) Vergleichsintervention <u>Arm 3:</u> Placebo
*Zulassungsstudie des Wirkstoffs Ustekinumab in der Indikation Psoriasis Arthritis Abkürzungen: Q12W: Verabreichung jede zwölfte Woche; Q4W: Verabreichung jede vierte Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche					

Die Informationen in der Tabelle 4-17 wurden am 16.11.2020 letztmalig aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-133 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

In der nachfolgenden Tabelle 4-18 werden alle Studien des pharmazeutischen Unternehmers aufgelistet, die nicht für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Die Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie ist ebenfalls aufgeführt.

Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PSA 2001	Patientenzahl

Bei der Studie PSA 2001 handelt es sich um eine Placebo-kontrollierte RCT, welche für einen indirekten Vergleich von Guselkumab über den Brückenkomparator herangezogen werden kann. Allerdings schließt die Studienpopulation lediglich 10 Patienten im Guselkumab-Arm vs. 4 Patienten im Placebo-Arm ein, welche die Ein- und Ausschlusskriterien des Teilanwendungsgebietes B (siehe Kapitel 4.3.2.1.2.1.5) erfüllen. Auf Basis dieser geringen Patientenzahlen ist es nicht möglich, eine ausreichende Aussage über den Zusatznutzen von Guselkumab abzuleiten. Daher wird die Studie PSA 2001 nicht für den indirekten Vergleich herangezogen.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche wurde wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* mithilfe der Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 23.10.2020 bzw. 17.09.2020 für die zweckmäßigen Vergleichstherapie).

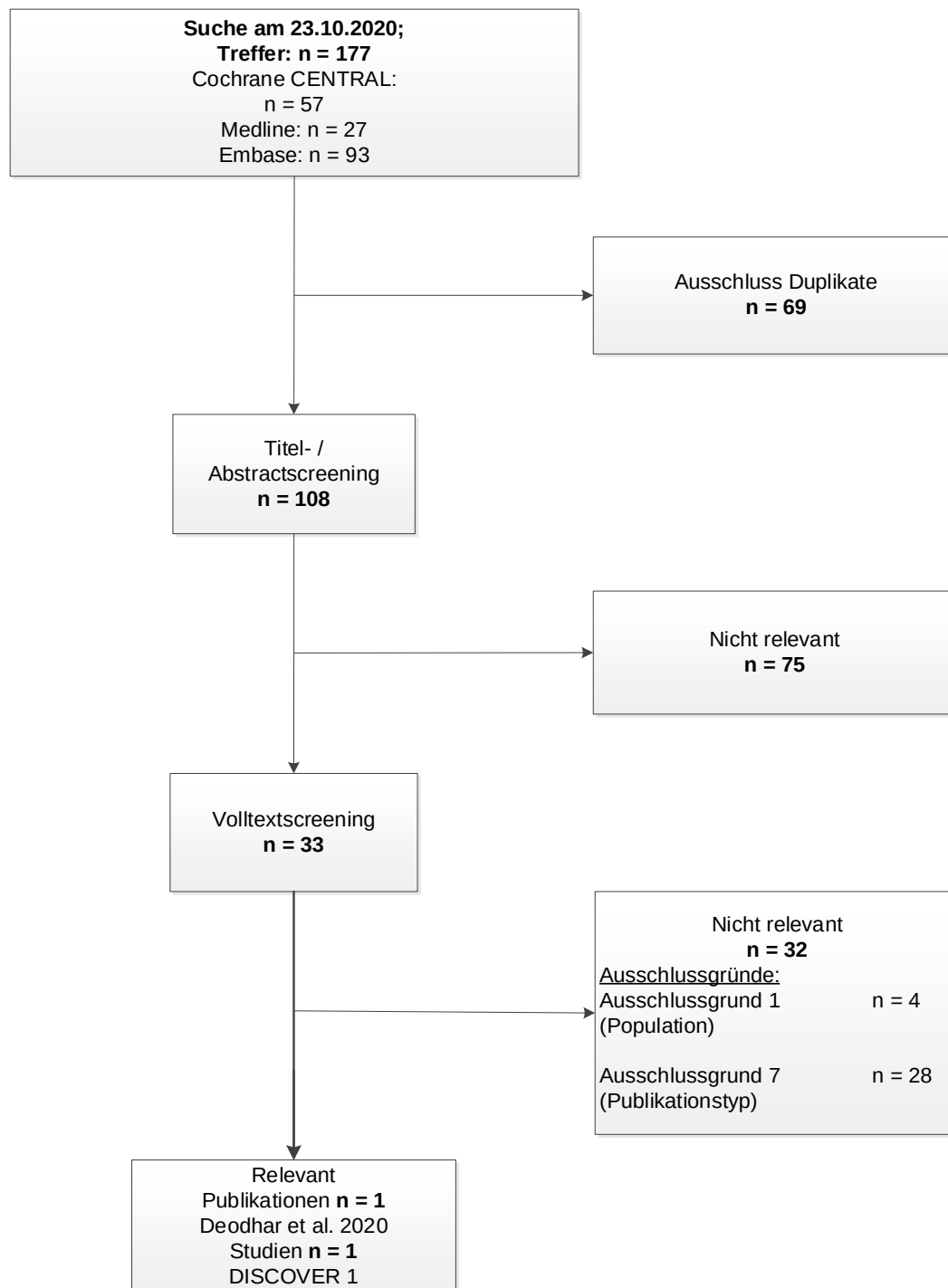
Suche nach Guselkumab

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

Die Recherche nach RCT mit Guselkumab in der Indikation Psoriasis Arthritis ergab zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 177 Publikationen, von denen 69 als Duplikate ausgeschlossen wurden. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract von 108

Einträgen wurden 75 Publikationen für die Bewertung im relevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 33 verbleibenden Publikationen wurde der Volltext hinsichtlich des Brückenkomparators Placebo und der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Durch die bibliographische Literaturrecherche wurde die Studie DISCOVER 1 über die Primärpublikation von Deodhar et al. 2020 (93) identifiziert.

Ergebnisse der Studie COSMOS wurden bislang nicht publiziert.

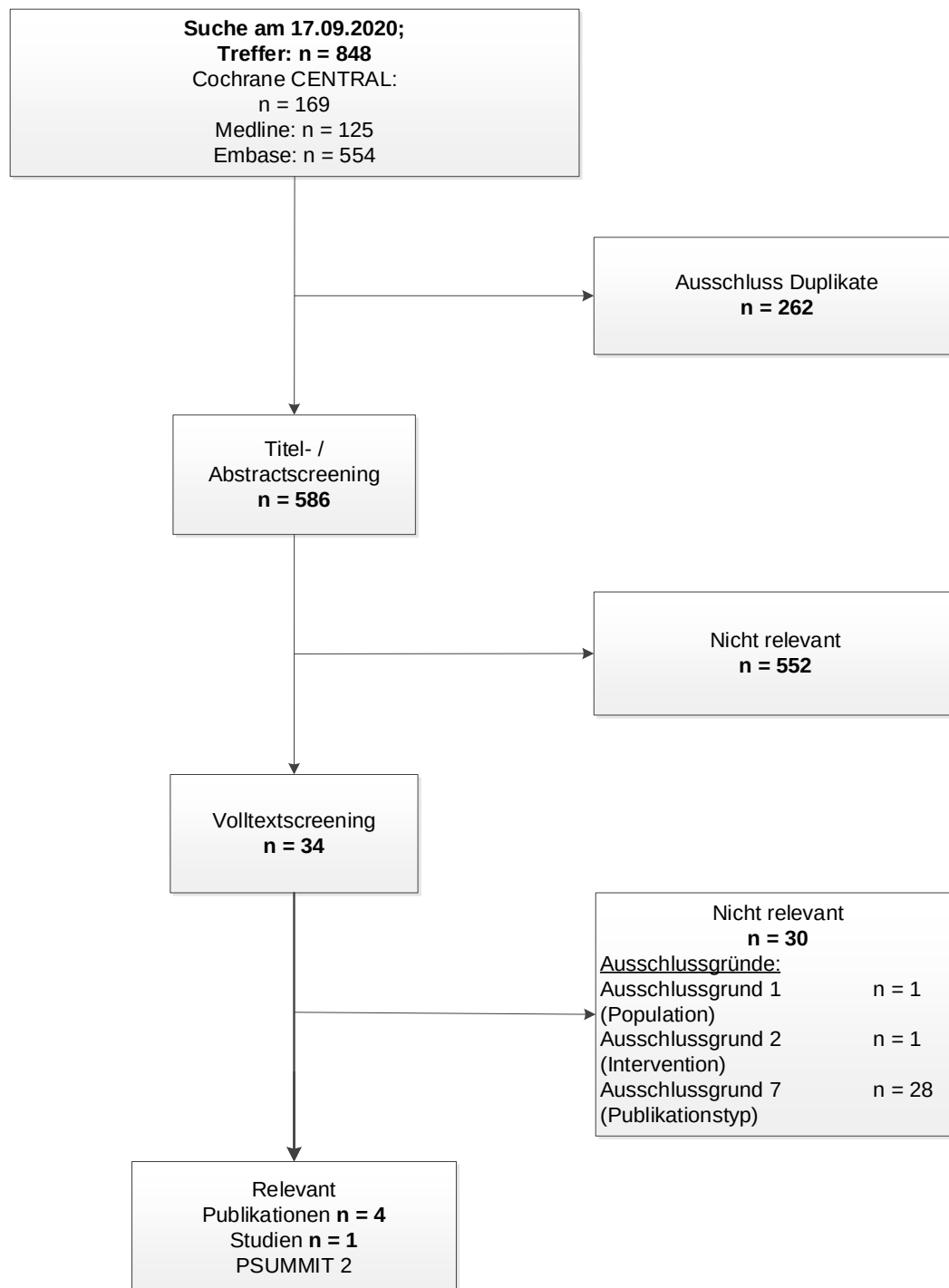
Suche nach Ustekinumab

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab

Die Recherche nach RCT mit Ustekinumab in der Indikation Psoriasis Arthritis ergab zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 848 Publikationen, von denen 262 als Duplikate ausgeschlossen wurden. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract von 586

Einträgen wurden 552 Publikationen für die Bewertung im relevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 34 verbleibenden Publikationen wurde der Volltext hinsichtlich des Brückenkomparators Placebo und der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Im Volltext-Screening wurden mit Ritchlin et al. (104), Kavanaugh et al. 2014 und 2016 (102, 103), Rahman et al. 2016 (105) vier Publikationen identifiziert, die allen definierten Einschlusskriterien für die zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab entsprechen.

Die Dokumentation der durch Prüfung des Volltextes ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 4-C:.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) 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.

Analog zur bibliografischen Literaturrecherche erfolgte eine Suche in Studienregistern, um relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab für einen indirekten Vergleich zu identifizieren. Das Resultat der Recherche ist nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche				
DISCOVER 1	NCT03162796 (96) EudraCT 2016-001163-37 (102) WHO ICTRP (97) AMIS-Eintrag (103) ohne Ergebnisbericht	ja	ja	abgeschlossen
COSMOS	NCT03796858 (91) EudraCT 2018-003214-41 (92) WHO ICTRP (93)	ja	nein	laufend
Suche nach RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche				
PSUMMIT 2	NCT01077362 (104) EudraCT 2009-012265-60 (105) WHO ICTRP (106) AMIS mit Ergebnisbericht (107)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: AMIS: Arzneimittel-Informationssystem; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); WHO: World Health Organization				

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

Die Studienregister-Recherche wurde am 26.10.2020 bzw. 28.10.2020 durchgeführt, das Arzneimittel-Informationssystem AMIS und das Clinical Data Suchportal der EMA wurden am 02.11.2020 durchsucht. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus den Studienregistern erfolgt in Anhang 4-D:.

Die Recherche auf dem Clinical Data Suchportal der EMA ergab keine relevanten Ergebnisberichte.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-20: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studien-ergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
PSUMMIT 2	Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) (Vorgangsnummer 2018-03-01-D-343) Modul 3 (108) Zusammenfassende Dokumentation (109) IQWiG Nutzenbewertung (27) Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (110) Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-373) Modul 3A (111) Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (112) Zusammenfassende Dokumentation (113) Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew) (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-202) Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (114)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 02.11.2020 durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Zur Beantwortung der Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teilanwendungsgebiet B), werden Ergebnisse aus indirekten Vergleichen herangezogen. Die verfügbare Evidenz zu Guselkumab für das relevante Teilanwendungsgebiet umfasst die zwei randomisierten, verblindeten, Placebo-kontrollierten Studien COSMOS und DISCOVER 1. Der aus diesen Studien resultierende mögliche Brückenkomparator für indirekte Vergleiche ist Placebo. Die verfügbare Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab gegenüber des Brückenkomparators Placebo umfasst die randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Studie PSUMMIT 2. Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um die Zulassungsstudie von Ustekinumab in der Indikation Psoriasis Arthritis. Um für die Beantwortung der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Fragestellung geeignet zu sein, muss die ITT-Gesamtpopulation aller drei Studien zugeschnitten werden (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.5). Tabelle 4-21 gibt eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche, die im Folgenden näher beschrieben werden.

Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	2:1 randomisiert, doppelblind, parallel, multizentrisch, Placebo-kontrolliert, Phase 3b	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine oder zwei vorherige Therapien mit TNF-Inhibitoren unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	ITT-Population <u>Arm 1:</u> Guselkumab Q8W (n=163) <u>Arm 2:</u> Placebo; Crossover zu Guselkumab Q8W (n=82)	Studiendauer insgesamt: 56 Wochen Screening-Phase: Bis zu 6 Wochen vor Randomisierung Verblindete Placebo-kontrollierte Behandlungsphase: 24 Wochen ab Randomisierung Verblindete aktive Behandlungsphase: Weitere 20 Wochen ab Woche 24 Safety Follow-up Phase: Weitere 8 Wochen ab Woche 48 Analysezeitpunkte	Ort: 81 Zentren in 13 Ländern: Belgien, Bulgarien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Italien, Polen, Portugal, Russland, Spanien, Ukraine, UK Zeitraum: Erster Patient eingeschlossen: März 2019 Letzter Patient Studie abgeschlossen: Studie laufend	Primärer Endpunkt: - ACR 20 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: - <i>Komponenten der ACR-Kriterien</i> - SF-36 PCS - SF-36 MCS - LEI - DSS - BASDAI - PASI - FACIT-F - DLQI - MDA - Verträglichkeit

				• Woche 24¹ • Woche 48 • Woche 56		
DISCOVER 1	1:1:1 randomisiert, doppelblind, parallel, multizentrisch, Placebo-kontrolliert, Phase 3	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene konventionelle Standardtherapie der Psoriasis Arthritis unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und die ggf. auch mit TNF-Inhibitoren vorbehandelt wurden	ITT-Population <u>Arm 1:</u> Guselkumab Q4W (n=128) <u>Arm 2:</u> Guselkumab Q8W (n=127) <u>Arm 3:</u> Placebo; Crossover zu Guselkumab Q4W (n=126)	Studiendauer insgesamt: 60 Wochen Screening-Phase: Bis zu 6 Wochen vor Randomisierung Verblindete Placebo-kontrollierte Behandlungsphase: 24 Wochen ab Randomisierung Aktive Dosis-verblindete Behandlungsphase: Weitere 28 Wochen ab Woche 24 Safety Follow-up Phase: Weitere 8 Wochen ab Woche 52 Analysezeitpunkte: • Woche 24¹ • Woche 60 Woche 24 Ergebnisse:	Ort: 86 Zentren in 13 Ländern: Australien, Deutschland, Kanada, Malaysia, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, Ukraine, USA Zeitraum: Erster Patient eingeschlossen: August 2017 Letzter Patient Studie abgeschlossen: November 2019	Primärer Endpunkt: - ACR 20 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: - Komponenten der ACR-Kriterien - SF-36 PCS - SF-36 MCS - LEI - DSS - BASDAI - PASI - FACIT-F - DLQI - MDA - Verträglichkeit

14. März 2019						
Studien zu Ustekinumab						
PSUMMIT 2	1:1:1 randomisiert, doppelblind, parallel, multizentrisch, Placebo-kontrolliert, Phase 3	Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene konventionelle Standardtherapie und ggf. eine biologische Therapie mit TNF-Inhibitoren unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	ITT-Population <u>Arm 1:</u> Ustekinumab 45 mg Q12W (n=103) <u>Arm 2:</u> Ustekinumab 90 mg Q12W (n=105) <u>Arm 3:</u> Placebo; Crossover zu Ustekinumab 45 mg Q12W (n=104)	Studiendauer insgesamt: 60 Wochen Screening-Phase: Bis zu 6 Wochen vor Randomisierung Verblindete Placebo-kontrollierte Behandlungsphase: 24 Wochen ab Randomisierung Aktive Dosis-verblindete Behandlungsphase: Weitere 28 Wochen ab Woche 24 Safety Follow-up Phase: Weitere 8 Wochen ab Woche 52 Analysezeitpunkte: • Woche 24 • Woche 60	Ort: 71 Zentren in 10 Ländern: Deutschland, Frankreich, Kanada, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich Zeitraum: Erster Patient eingeschlossen: Februar 2010 Letzter Patient Studie abgeschlossen: November 2012	Primärer Endpunkt: - ACR 20 Patientenrelevante Endpunkte: - Komponenten der ACR-Kriterien - DSS - MASES - SF-36 PCS - SF-36 MCS - BASDAI - FACIT-F - PASI - DLQI - Verträglichkeit
1 spätesten Erhebungszeitpunkt, zu dem eine meta-analytische Zusammenfassung der Effektschätzer möglich ist ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DSS: Dactylitis Severity Score; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; ITT: Intention to treat; LEI: Leeds Enthesitis Index; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score; MCS: Mental Component Score; MDA: Minimal Disease Activity; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; Q12W: Verabreichung jede						

zwölfte Woche; Q4W: Verabreichung jede vierte Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor; UK: United Kingdom; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

4.3.2.1.2.1.1 Studiendesign

Studien zu Guselkumab

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, zweiarmige Phase 3b-Studie im Parallelgruppendesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine oder zwei vorangegangene biologische Therapien (TNF-Inhibitoren) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

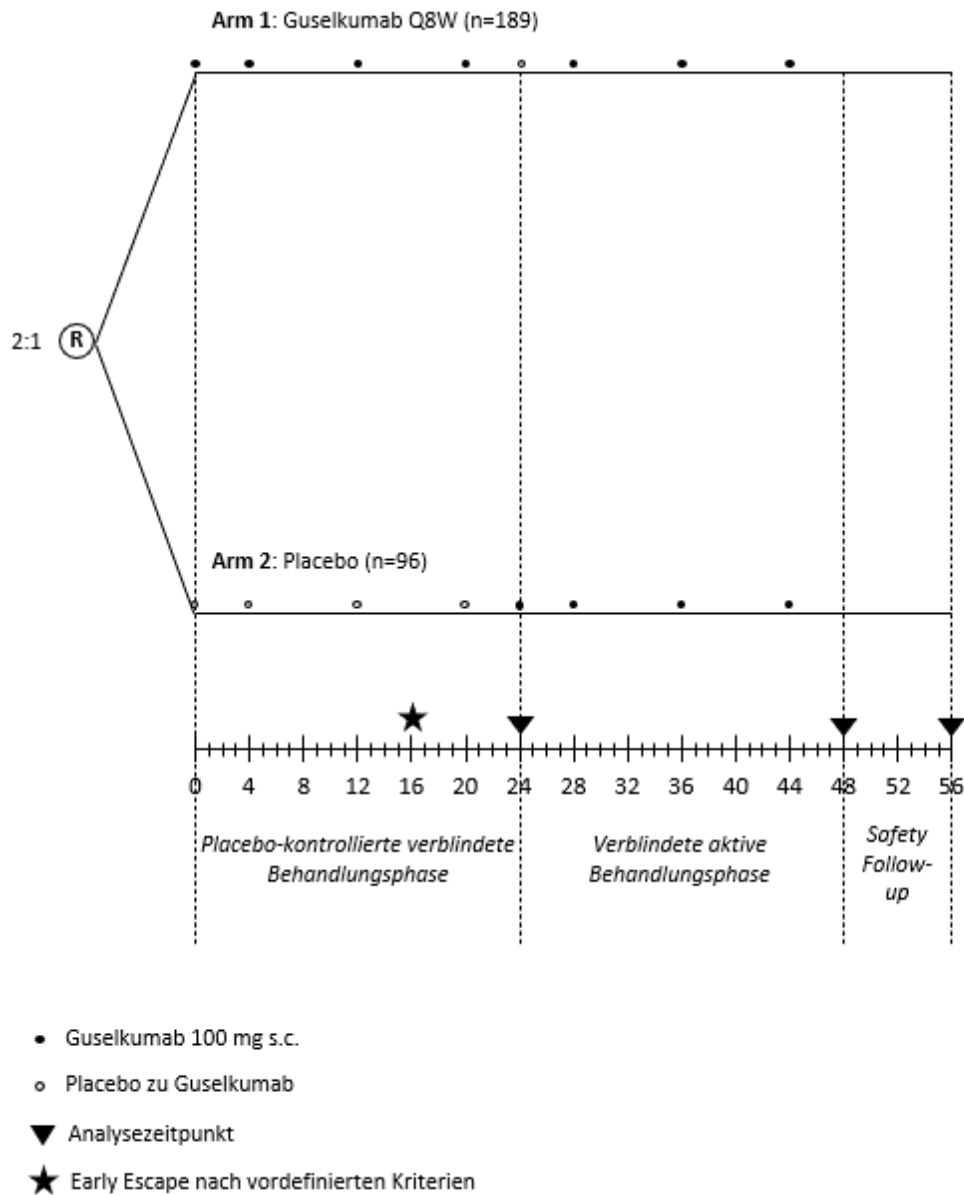
Die Randomisierungssequenz wird mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Dabei kommt eine permutierte Blockrandomisierung mit Stratifizierung zur Anwendung. Für die Randomisierung wird das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, dass jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgt in einem 2:1 Zuteilungsverhältnis zu den folgenden Armen:

- *Arm 1 - Guselkumab Q8W*: 100 mg Guselkumab subkutan zu Woche 0 und Woche 4, gefolgt von Guselkumab subkutan alle 8 Wochen bis Woche 44 und Placebo zu Woche 24 zur Aufrechterhaltung der Verblindung
- *Arm 2 - Placebo*: Placebo subkutan zu Woche 0 und Woche 4, gefolgt von Placebo alle 8 Wochen bis Woche 20 mit Crossover ab Woche 24 zu 100 mg Guselkumab subkutan zu Woche 24 und Woche 28 gefolgt von Guselkumab subkutan alle 8 Wochen bis Woche 44

Stratifiziert wird nach begleitender Therapie mit csDMARD zu Baseline (ja vs. nein) und nach Anzahl vorangegangener TNF-Inhibitoren (1 vs. 2). Insgesamt umfasst die Studie 189 Patienten in Arm 1 sowie 96 Patienten in Arm 2, was in der Summe eine Intention-to-Treat (ITT-) Gesamtpopulation von 285 Patienten ergibt. Der insgesamt 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase folgt eine 20-wöchige verblindete aktive Behandlungsphase sowie ein 8-wöchiges Follow-up zur Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit ab Woche 48.

Als primärer Endpunkt der Studie ist das ACR 20-Ansprechen definiert. Eine Übersicht über die in der Studie COSMOS erhobenen, zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-28. Für die Studie COSMOS sind gemäß SAP drei präspezifizierte Analysezeitpunkte zu Woche 24 und Woche 48 (Wirksamkeit) sowie Woche 56 (Sicherheit) vorgesehen. Abbildung 4-3 zeigt den Verlauf der Studie COSMOS.

Abbildung 4-3: Design der Studie COSMOS im Verlauf



DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene nicht-biologische Therapie (csDMARD, Apremilast und/oder NSAID) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben sowie Patienten, die bis zu zwei Vorbehandlungen mit TNF-Inhibitoren erhalten haben.

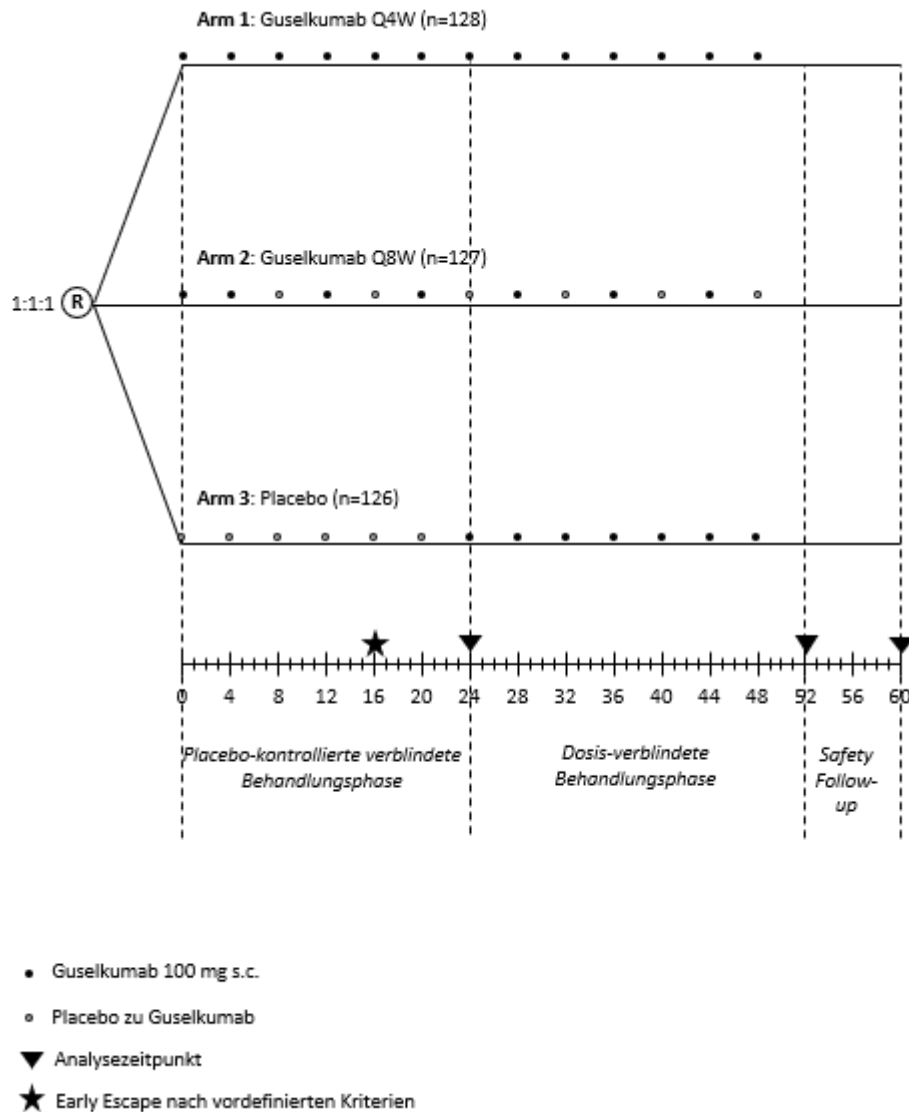
Die Randomisierungssequenz wird mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Dabei kommt eine permutierte Blockrandomisierung mit Stratifizierung zur Anwendung. Für die Randomisierung wird das IWRS verwendet, das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgt in einem 1:1:1 Zuteilungsverhältnis zu den folgenden Armen:

- *Arm 1 - Guselkumab Q4W:* 100 mg Guselkumab subkutan alle 4 Wochen von Woche 0 bis Woche 48
- *Arm 2 - Guselkumab Q8W:* 100 mg Guselkumab subkutan zu Woche 0 und Woche 4, gefolgt von Guselkumab subkutan alle 8 Wochen und Placebo zu den übrigen Visiten zur Aufrechterhaltung der Verblindung bis Woche 48
- *Arm 3 - Placebo:* Placebo alle 4 Wochen von Woche 0 bis 20 mit Crossover ab Woche 24 zu 100 mg Guselkumab subkutan alle 4 Wochen bis Woche 48

Stratifiziert wird nach dem Erhalt eines csDMARD zur Baseline (ja vs. nein) sowie nach einer Vorbehandlung mit TNF-Inhibitor (ja vs. nein). Insgesamt umfasst die Studie 128 Patienten in Arm 1, 127 Patienten in Arm 2 sowie 126 Patienten in Arm 3, was in der Summe eine Intention-to-Treat (ITT-)Gesamtpopulation von 381 Patienten ergibt. Der insgesamt 48-wöchigen verblindeten Behandlungsphase folgt ein 8-wöchiges Follow-up zur Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit.

Als primärer Endpunkt der Studie ist das ACR 20-Ansprechen definiert. Eine Übersicht über die in der Studie DISCOVER 1 erhobenen, zur Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab herangezogenen, patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-28. Für die Studie DISCOVER 1 sind gemäß SAP drei präspezifizierte Analysezeitpunkte zu Woche 24 und Woche 52 (Wirksamkeit) sowie zu Woche 60 (Sicherheit) vorgesehen. Abbildung 4-4 zeigt den Verlauf der Studie DISCOVER 1.

Abbildung 4-4: Design der Studie DISCOVER 1 im Verlauf



Studien zu Ustekinumab**PSUMMIT 2**

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene nicht-biologische Therapie (csDMARD und/oder NSAID) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben sowie Patienten, die auf bis zu zwei Vorbehandlungen mit TNF-Inhibitoren unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

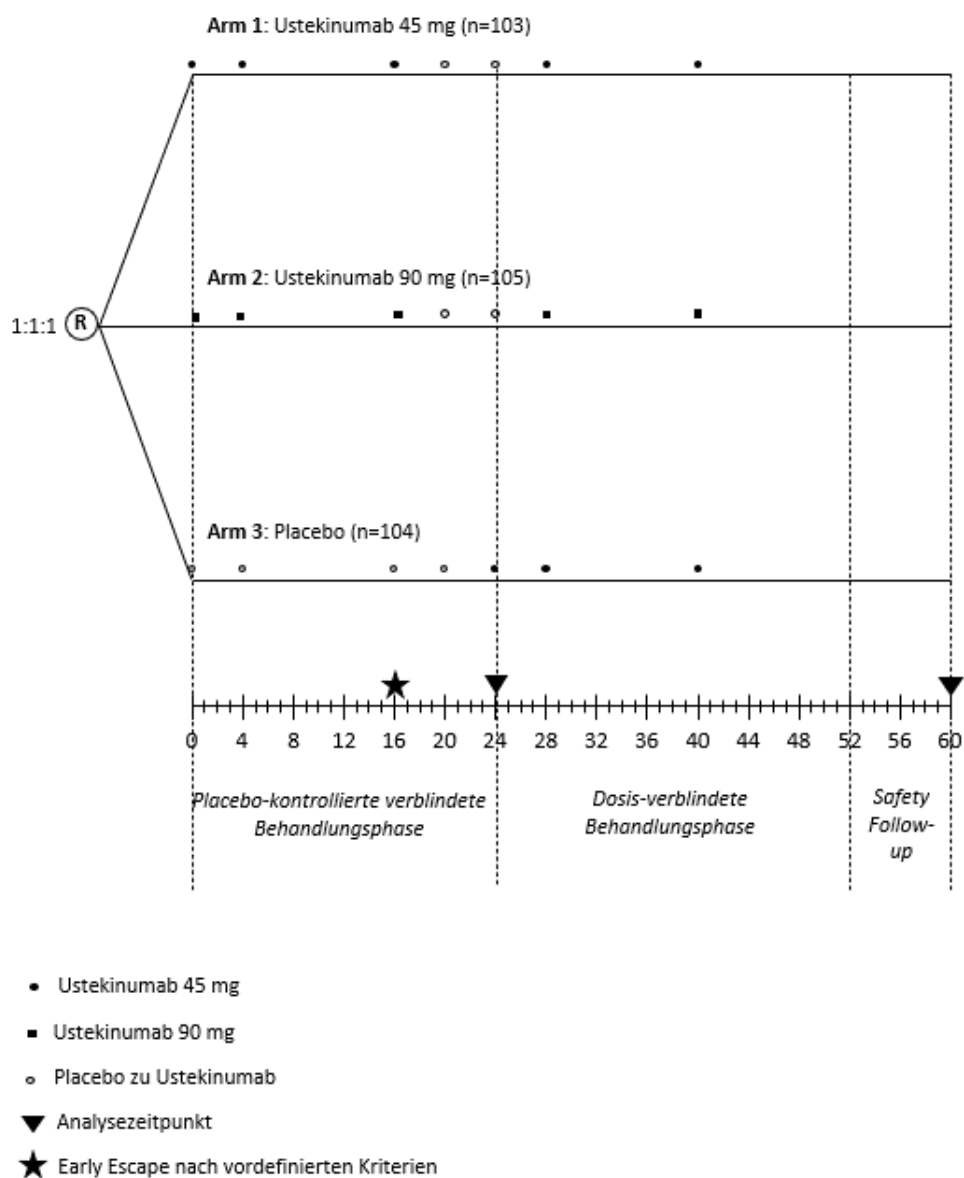
Die Randomisierung erfolgt mittels computergestützter dynamischer zentraler Sequenz zur Minimierung des Risikos einer Ungleichverteilung. Für die Randomisierung wird das Interactive Voice Response System (IVRS) oder das IWRS verwendet. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgt in einem 1:1:1 Zuteilungsverhältnis zu den folgenden Armen:

- *Arm 1 - Ustekinumab 45 mg Q12W:* 45 mg Ustekinumab subkutan zu Woche 0 und Woche 4, gefolgt von 45 mg Ustekinumab subkutan alle 12 Wochen bis Woche 40 und Placebo zu Woche 20 und Woche 24 zur Aufrechterhaltung der Verblindung
- *Arm 2 - Ustekinumab 90 mg Q12W:* 90 mg Ustekinumab subkutan zu Woche 0 und Woche 4, gefolgt von 90 mg Ustekinumab subkutan alle 12 Wochen bis Woche 40 und Placebo zu Woche 20 und Woche 24 zur Aufrechterhaltung der Verblindung
- *Arm 3 - Placebo:* Placebo zu Woche 0, Woche 4, gefolgt von Placebo zu Woche 16 und Woche 20 mit Crossover ab Woche 24 zu 45 mg Ustekinumab subkutan zu Woche 24 und Woche 28, gefolgt von 45 mg Ustekinumab subkutan alle 12 Wochen bis Woche 40

Stratifiziert wird nach Studienzentrum, Gewicht zu Baseline (≤ 100 kg vs. > 100 kg) sowie nach einer begleitenden Therapie mit Methotrexat zu Baseline (ja vs. nein). Insgesamt umfasst die Studie 103 Patienten in Arm 1, 105 Patienten in Arm 2 sowie 104 Patienten in Arm 3, was in der Summe eine Intention-to-Treat (ITT-)Gesamtpopulation von 312 Patienten ergibt. Der insgesamt 52-wöchigen verblindeten Behandlungsphase folgt ein 8-wöchiges Follow-up zur Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit.

Als primärer Endpunkt der Studie ist das ACR 20-Ansprechen definiert. Eine Übersicht über die in der Studie PSUMMIT 2 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-28. Für die Studie PSUMMIT 2 sind zwei präspezifizierte Analysezeitpunkte zu Woche 24 zu Woche 60 vorgesehen. Abbildung 4-5 zeigt den Verlauf der Studie PSUMMIT 2.

Abbildung 4-5: Design der Studie PSUMMIT 2 im Verlauf



4.3.2.1.2.1.2 Studienpopulation

Studien zu Guselkumab

COSMOS

Primäres Kriterium für den Einschluss in die Studie COSMOS ist das Vorliegen einer aktiven Psoriasis Arthritis trotz einer Vorbehandlung mit bis zu zwei TNF-Inhibitoren, diagnostiziert mindestens 6 Monate vor Studienbeginn unter Erfüllung der Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)-Kriterien. Eine aktive Psoriasis Arthritis ist definiert als mindestens 3 geschwollene und mindestens 3 druckschmerzempfindliche Gelenke. Zusätzlich muss mindestens eine Psoriasis Arthritis Manifestation (DIP Beteiligung, polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knötchen, Arthritis mutilans, asymmetrische periphere Arthritis oder Spondylitis mit peripherer Arthritis) vorliegen. Der Einschluss in die Studie bedarf der Feststellung eines unzureichenden Ansprechens auf oder einer Unverträglichkeit gegenüber der vorherigen Therapie. Weiterhin war das Vorliegen einer aktiven Plaque Psoriasis oder das Vorliegen einer dokumentierten Erkrankungshistorie einer Plaque Psoriasis erforderlich.

Ausgeschlossen werden Patienten, die bereits eine Therapie mit bDMARD außer TNF-Inhibitoren, mehr als zwei verschiedene TNF-Inhibitoren, Tofacitinib, Baricitinib, Figotinib, Peficitinib, Decernotinib oder jegliche JAK-Inhibitoren erhalten haben. Weiterhin werden Patienten ausgeschlossen, die andere csDMARD als Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin oder Leflunomid vier Wochen vor Baseline oder zu Baseline mehr als ein csDMARD erhalten haben. Außerdem sind Patienten mit einer Krankungsvorgeschichte bzw. aktuellen Anzeichen oder Symptomen von schweren, fortschreitenden oder unkontrollierten renalen, hepatischen, kardialen, vaskulären, pneumologischen, gastrointestinalen, endokrinen, neurologischen, hämatologischen, psychiatrischen, urogenitalen, metabolischen oder anderen rheumatologischen Erkrankungen außer Psoriasis Arthritis nicht Gegenstand der Patientenpopulation der Studie COSMOS. Eine detaillierte Übersicht aller Ein- und Ausschlusskriterien der Studie COSMOS findet sich in Anhang 4-E:

Hinsichtlich der demographischen Charakteristika zu Baseline bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. In die Studie COSMOS sind in beiden Studienarmen überwiegend Patienten unter 65 Jahren eingeschlossen (89,4 % im Guselkumab-Arm und 92,7 % im Placebo-Arm). Die Studienpopulation umfasst gleichermaßen Männer und Frauen. Die krankungsspezifischen Charakteristika zeigen ebenfalls keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich der Krankheitslast der Patienten in den beiden Studienarmen. Etwas mehr als 35 % der Patienten beider Arme hatte eine Daktylitis zu Baseline und exakt 66,7 % eine Enthesitis zu Baseline. Der Anteil der Patienten mit Spondylitis beläuft sich auf ungefähr 25 % in beiden Studienarmen. Aus dem PASI-Wert zur Beurteilung der psoriatischen Hautbeteiligung zu Baseline lässt sich ableiten, dass ungefähr 30 % aller eingeschlossenen Patienten zusätzlich zur Psoriasis Arthritis an einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis leidet. Auch die Charakteristika zur Therapiehistorie sind zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Der Großteil der Patienten in beidem Armen hatte nur eine TNF-Inhibitor-Vortherapie (88,4 % im Guselkumab-Arm und 88,5 % im Placebo-Arm). Etwas mehr

als die Hälfte aller eingeschlossenen Patienten erhielt zur Baseline eine begleitende Therapie mit Methotrexat, welche gemäß Fachinformation zu Guselkumab zulässig ist (55,6 % im Guselkumab-Arm und 52,1 % im Placebo-Arm). Ungefähr 10 % aller eingeschlossenen erhielt zur Baseline eine begleitende Therapie mit einem anderen csDMARD als Methotrexat, welche in der Fachinformation zu Guselkumab nicht vorgesehen ist. (8) Insgesamt ist festzustellen, dass die Baseline Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen äußerst ausgeglichen sind. Eine detaillierte Beschreibung aller Patientencharakteristika zur Baseline erfolgt in Tabelle 4-22 in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.5.

DISCOVER 1

Primäres Kriterium für den Einschluss in die Studie DISCOVER 1 ist das Vorliegen einer aktiven Psoriasis Arthritis trotz vorangegangener nicht-biologischer Therapie (csDMARD, Apremilast und/oder NSAID) und ggf. Vorbehandlung mit bis zu zwei TNF-Inhibitoren, diagnostiziert mindestens 6 Monate vor Studienbeginn unter Erfüllung der CASPAR-Kriterien. Der Anteil der Patienten, welche TNF-Inhibitor-vorbehandelt sind, ist begrenzt auf ungefähr 30 % der ITT-Gesamtpopulation. Eine aktive Psoriasis Arthritis ist definiert als mindestens 3 geschwollene und druckschmerzempfindliche Gelenke und ein CRP-Wert von mindestens 0,3 mg/dL. Der Einschluss in die Studie bedarf der Feststellung eines unzureichenden Ansprechens auf oder einer Unverträglichkeit gegenüber der vorherigen nicht-biologischen Therapie. Weiterhin war das Vorliegen einer aktiven Plaque Psoriasis oder das Vorliegen einer dokumentierten Erkrankungshistorie einer Plaque Psoriasis erforderlich.

Ausgeschlossen werden Patienten, die bereits eine Therapie mit bDMARD außer TNF-Inhibitoren erhalten haben. Weiterhin werden Patienten ausgeschlossen, die andere csDMARD als Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin oder Leflunomid vier Wochen vor Baseline oder zu Baseline mehr als ein csDMARD erhalten haben. Außerdem sind Patienten mit einer Erkrankungsvorgeschichte bzw. aktuellen Anzeichen oder Symptomen von schweren, fortschreitenden oder unkontrollierten renalen, hepatischen, kardialen, vaskulären, pneumologischen, gastrointestinalen, endokrinen, neurologischen, hämatologischen, psychiatrischen, urogenitalen, metabolischen oder anderen rheumatologischen Erkrankungen außer Psoriasis Arthritis nicht Gegenstand der Patientenpopulation der Studie DISCOVER 1. Eine detaillierte Übersicht aller Ein- und Ausschlusskriterien der Studie DISCOVER 1 findet sich in Anhang 4-E:

Hinsichtlich der demographischen Charakteristika zu Baseline bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (Guselkumab Q8W und Placebo). In die Studie DISCOVER 1 sind überwiegend weiße Patienten (91,4 % im Guselkumab Q8W-Arm und 88,9 % im Placebo-Arm) und überwiegend Patienten unter 65 Jahren (92,2 % im Guselkumab Q8W-Arm und 90,5 % im Placebo-Arm) eingeschlossen. Die Studienpopulation umfasst gleichermaßen Männer wie Frauen. Die erkrankungsspezifischen Charakteristika zeigen ebenfalls keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich der Krankheitslast der Patienten in den beiden Studienarmen. Der Anteil der Patienten mit Daktylitis umfasst ungefähr 40 % aller eingeschlossenen Patienten und der Anteil

der Patienten mit Enthesitis ungefähr 60 % aller eingeschlossenen Patienten. Für ungefähr ein Fünftel (20,3 % im Guselkumab Q8W-Arm vs. 19,0 % im Placebo-Arm) liegt die Spezifikation der Psoriasis Arthritis-Diagnose als Spondylitis mit peripherer Gelenkbeteiligung vor. Aus dem PASI-Wert zur Beurteilung der psoriatischen Hautbeteiligung zu Baseline lässt sich ableiten, dass ungefähr ein Fünftel aller eingeschlossenen Patienten zusätzlich zur Psoriasis Arthritis an einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis leidet. Auch die Charakteristika zur Therapiehistorie sind zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Etwas mehr als 30 % der eingeschlossenen Patienten sind TNF-Inhibitor-vorbehandelt. Dieser Anteil war durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie DISCOVER 1 begrenzt. Mehr als die Hälfte aller eingeschlossenen Patienten (53,1 % im Guselkumab Q8W-Arm vs. 56,3 % im Placebo-Arm) erhielt zur Baseline eine begleitende Therapie mit Methotrexat, welche gemäß Fachinformation zu Guselkumab zulässig ist (8). Ungefähr 10 % aller eingeschlossenen Patienten (11,7 % im Guselkumab Q8W-Arm vs. 8,7 % im Placebo-Arm) erhielt zur Baseline eine begleitende Therapie mit einem anderen csDMARD als Methotrexat, welche in der Fachinformation zu Guselkumab nicht vorgesehen ist (8). Insgesamt ist festzustellen, dass die Baseline Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen äußerst ausgeglichen sind. Eine detaillierte Beschreibung aller Patientencharakteristika zu Baseline erfolgt in Tabelle 4-23 in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.5.

Studien zu Ustekinumab

PSUMMIT 2

Primäres Kriterium für den Einschluss in die Studie PSUMMIT 2 ist das Vorliegen einer aktiven Psoriasis Arthritis trotz vorheriger nicht-biologischer Therapie (csDMARD und/oder NSAID) und ggf. Vorbehandlung mit bis zu zwei TNF-Inhibitoren, diagnostiziert mindestens 6 Monate vor Studienbeginn unter Erfüllung der CASPAR-Kriterien. Der Anteil der Patienten, welche biologisch vorbehandelt sind, ist begrenzt auf 50 % bis 60 % der ITT-Population. Eine aktive Psoriasis Arthritis ist definiert als mindestens 5 geschwollene und mindestens 5 druckschmerzempfindliche Gelenke sowie ein CRP-Wert von mindestens 0,3 mg/dL. Der Einschluss in die Studie bedarf der Feststellung eines unzureichenden Ansprechens auf oder einer Unverträglichkeit gegenüber der vorherigen Therapie. Weiterhin war das Vorliegen einer aktiven Plaque Psoriasis oder das Vorliegen einer dokumentierten Erkrankungshistorie einer Plaque Psoriasis erforderlich.

Ausgeschlossen werden Patienten, die bereits eine Therapie mit IL-12-Inhibitoren, IL-23-Inhibitoren oder Abatacept erhalten haben. Weiterhin werden Patienten ausgeschlossen, die andere csDMARD als Methotrexat vier Wochen vor Baseline erhalten haben. Außerdem sind Patienten mit einer Erkrankungsvorgeschichte bzw. aktuellen Anzeichen oder Symptomen von schweren, fortschreitenden oder unkontrollierten renalen, hepatischen, kardialen, vaskulären, pneumologischen, gastrointestinalen, endokrinen, neurologischen, hämatologischen, psychiatrischen, urogenitalen, metabolischen oder anderen rheumatologischen Erkrankungen außer Psoriasis Arthritis nicht Gegenstand der Patientenpopulation der Studie PSUMMIT 2.

Eine detaillierte Übersicht aller Ein- und Ausschlusskriterien der Studie PSUMMIT 2 findet sich in Anhang 4-E:

Hinsichtlich der demographischen Charakteristika zur Baseline bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarmen (Ustekinumab 45 mg und Placebo). In die Studie PSUMMIT 2 sind überwiegend weiße Patienten eingeschlossen (98,1 % in beiden Studienarmen) und ungefähr die Hälfte aller eingeschlossenen Patienten stammt aus Europa (56,3 % im Ustekinumab 45 mg-Arm und 51,0 % im Placebo-Arm). Ein Großteil der eingeschlossenen Patienten ist jünger als 65 Jahre (ungefähr 95 % in beiden Studienarmen). Die Studienpopulation umfasst gleichermaßen Männer wie Frauen. Die erkrankungsspezifischen Charakteristika zeigen eine tendenziell erhöhte Krankheitslast im Ustekinumab 45 mg-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm. Der Unterschied zeigt sich insbesondere im Anteil der Patienten mit ≥ 15 druckschmerzempfindlichen Gelenken (80,6 % im Ustekinumab 45 mg-Arm und 63,5 % im Placebo-Arm). Bei den anderen erkrankungsspezifischen Charakteristika ist diese Verschiebung jedoch weniger ausgeprägt. Für ungefähr ein Viertel liegt die Spezifikation der Psoriasis Arthritis-Diagnose als Spondylitis mit peripherer Gelenkbeteiligung vor. Die Charakteristika zur Therapiehistorie sind zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Etwas mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten sind TNF-Inhibitor-vorbehandelt. Dieser Anteil war durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie PSUMMIT 2 begrenzt. Ungefähr die Hälfte aller eingeschlossenen Patienten (52,4 % im Ustekinumab 45 mg-Arm vs. 47,1 % im Placebo-Arm) erhielt zur Baseline eine begleitende Therapie mit Methotrexat, welche gemäß Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zulässig ist (siehe Abschnitt 4.2.1). Insgesamt ist festzustellen, dass die Baseline Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgeglichen sind. Eine detaillierte Beschreibung aller Patientencharakteristika zur Baseline erfolgt in Tabelle 4-24 in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.5.

4.3.2.1.2.1.3 Intervention

Studien zu Guselkumab

COSMOS

Die in der Studie COSMOS eingeschlossenen Patienten erhalten im Interventionsarm (Arm 1) subkutane Injektionen mit 100 mg Guselkumab im Behandlungsregime Q8W. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgt eine Verabreichung von Placebo subkutan zu Woche 24. Der Placebo-Kontrollarm (Arm 2) erhält bis Woche 20 Placebo subkutan im Behandlungsregime Q8W. Ab Woche 24 erfolgt für die Patienten des Kontrollarms ein Crossover zu 100 mg Guselkumab im Behandlungsregime Q8W.

Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosis für Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis 100 mg Guselkumab im Behandlungsregime Q8W. Somit entspricht die Dosierung der Studie COSMOS der Fachinformationsempfehlung.

Patienten dürfen eine weitere der im Protokoll präspezifizierten Begleittherapien erhalten, sofern die Patienten diese vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation in stabiler Dosis erhalten haben. Zu den in der Studie COSMOS per Protokoll erlaubten Begleitmedikationen gehören NSAID oder andere Analgetika, orale Kortikosteroide sowie die csDMARD Methotrexat, Sulfasalazine, Lenflunomide und Hydroxychloroquin.

Zu Woche 16 sieht das Protokoll der Studie COSMOS einen sogenannten Early Escape vor. Für Patienten des Placebo-Arms, die zu Woche 16 eine weniger als 5-prozentige Verbesserung hinsichtlich der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenke erreichen, ist die Initiation einer aktiven Therapie mit 100 mg Guselkumab Q8W vorgesehen. Diese Patienten erhalten 100 mg Guselkumab zu Woche 16 und 20, gefolgt von 100 mg Guselkumab Q8W. Patienten des Guselkumab-Arms, welche das Early Escape Kriterium erfüllen, erhalten Placebo zu Woche 16 und setzen die ihnen per Randomisierung zugeteilte Behandlung mit 100 mg Guselkumab Q8W fort. Für Patienten beider Arme, welche das Early Escape Kriterium erfüllen, besteht ab Woche 16 die Möglichkeit einer Initiation bzw. Dosiserhöhung einer der erlaubten Begleitmedikationen. Die im Early Escape erlaubte maximale Dosierung für die Begleitmedikation ist im Protokoll präspezifiziert (115).

DISCOVER 1

Die in der Studie DISCOVER 1 eingeschlossenen Patienten erhalten im Interventionsarm subkutane Injektionen mit 100 mg Guselkumab im Behandlungsregime Q4W für Arm 1 bzw. 100 mg Guselkumab im Behandlungsregime Q8W für Arm 2. Um eine adäquate Verblindung aufrechtzuerhalten bekommen Patienten in Arm 2 zusätzlich Placebo subkutan zu den übrigen Visiten, bei denen im Q8W Regime üblicherweise keine Intervention vorgesehen wäre, diese aber für die Vergleichsinterventionen erforderlich ist. Der Placebo-Kontrollarm (Arm 3) erhält bis Woche 20 Placebo subkutan im Behandlungsregime Q4W. In der aktiven, Dosis-verblindeten Behandlungsphase, beginnend nach Abschluss der insgesamt 24-wöchigen

verblindeten Placebo-kontrollierten Behandlungsphase, erfolgt für die Patienten des Kontrollarms ein Crossover zu 100 mg Guselkumab im Behandlungsregime Q4W.

Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosis für Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis 100 mg Guselkumab im Behandlungsregime Q8W. Zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzen von Guselkumab in Teilanwendungsgebiet B „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ werden daher die Ergebnisse des Guselkumab Q8W-Arms herangezogen.

Patienten dürfen eine weitere der im Protokoll präspezifizierten Begleittherapien erhalten, sofern die Patienten diese vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation in stabiler Dosis erhalten haben. Zu den in der Studie DISCOVER 1 per Protokoll erlaubten Begleitmedikationen gehören NSAID oder andere Analgetika, orale Kortikosteroide sowie die csDMARD Methotrexat, Sulfasalazine, Lenflunomide und Hydroxychloroquin.

Zu Woche 16 sieht das Protokoll der Studie DISCOVER 1 einen sogenannten Early Escape vor. Für Patienten, die zu Woche 16 eine weniger als 5-prozentige Verbesserung hinsichtlich der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenke erreichen, besteht die Möglichkeit einer Initiation bzw. Dosiserhöhung einer der erlaubten Begleitmedikationen. Die im Early Escape erlaubte maximale Dosierung für die Begleitmedikation sind im Protokoll präspezifiziert. (51)

Studien zu Ustekinumab

PSUMMIT 2

Die in der Studie PSUMMIT 2 eingeschlossenen Patienten erhalten im Interventionsarm subkutane Injektionen mit 45 mg Ustekinumab im Behandlungsregime Q12W für Arm 1 bzw. 90 mg Ustekinumab im Behandlungsregime Q12W für Arm 2. Der Placebo-Kontrollarm (Arm 3) erhält bis Woche 20 Placebo subkutan im Behandlungsregime Q12W. Nach Abschluss der insgesamt 24-wöchigen randomisierten Placebo-kontrollierten Behandlungsphase erfolgt für Patienten des Kontrollarms ein Crossover zu 45 mg Guselkumab im Behandlungsregime Q12W. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhalten die Patienten in Arm 1 und Arm 2, der Initialdosierung von Ustekinumab in Arm 3 folgend, subkutane Injektionen mit Placebo zu Woche 24.

Gemäß Fachinformation ist die regelhaft empfohlene Dosis für Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis 45 mg Ustekinumab im Behandlungsregime Q12W. Für den indirekten Vergleich zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab in dem Teilanwendungsgebiet B „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ werden daher die Ergebnisse des Ustekinumab 45 mg-Arms herangezogen.

Patienten dürfen eine weitere der im Protokoll präspezifizierten Begleittherapien erhalten, sofern die Patienten diese vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation in stabiler Dosis erhalten haben. Zu den in der Studie PSUMMIT 2 per Protokoll erlaubten Begleitmedikationen gehören NSAID oder andere Analgetika, orale Kortikosteroide sowie das csDMARD Methotrexat.

Zu Woche 16 sieht das Protokoll der Studie PSUMMIT 2 einen sogenannten Early Escape vor. Für Patienten, die zu Woche 16 eine weniger als 5-prozentige Verbesserung hinsichtlich der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenke erreichen, ist eine Initiation bzw. Dosiserhöhung der Studienmedikation vorgesehen:

- *Arm 1 - Ustekinumab 45 mg:* 90 mg Ustekinumab subkutan zu Woche 16, gefolgt von 90 mg Ustekinumab subkutan alle 12 Wochen bis Woche 40 und Placebo zu Woche 20 zur Aufrechterhaltung der Verblindung
- *Arm 2 - Ustekinumab 90 mg:* Fortsetzung des per Randomisierung zugeteilten Behandlungsregimes und Placebo zu Woche 20 zur Aufrechterhaltung der Verblindung
- *Arm 3 - Placebo:* 45 mg Ustekinumab subkutan zu Woche 16, Woche 20 und Woche 28, gefolgt von 45 mg Ustekinumab subkutan alle 12 Wochen bis Woche 40 und Placebo zu Woche 24 zur Aufrechterhaltung der Verblindung

4.3.2.1.2.1.4 Studiendauer und nutzenbewertungsrelevante Analysezeitpunkte

Studien zu Guselkumab

COSMOS

Das Design der Studie COSMOS umfasst die folgenden Phasen:

- Eine Screening-Phase bis zu sechs Wochen vor Randomisierung
- Eine randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Behandlungsphase von Woche 0 bis Woche 24
- Eine verblindete, aktive Behandlungsphase ab Woche 24 bis Woche 48
- Ein Safety Follow-up ab Woche 48 für 8 Wochen

Sowohl das Personal des Studienzentrums als auch die Patienten bleiben bis zum Abschluss des Safety Follow-ups verblindet. Initiiert wurde die Studie COSMOS am 22. März 2019 (Datum der schriftlichen Zustimmung zur Einverständniserklärung des ersten Patienten). Für die Studie COSMOS sind drei präspezifizierte Analysezeitpunkte vorgesehen, eine Analysezeitpunkt zu Woche 24 nach Ende der randomisierten, verblindeten, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase, ein Analysezeitpunkt zu Woche 48 zum Ende der aktiven Behandlungsphase sowie ein Analysezeitpunkt zum Ende der Studie zu Woche 56. Der Datenbankschluss (Data Base Lock, DBL) für den Analysezeitpunkt zu Woche 24 war für den Zeitpunkt präspezifiziert, zu dem entweder alle Patienten die letzte Visite für Erhebung der Woche 24 Daten wahrgenommen haben oder die Studienteilnahme vor Woche 24 abgebrochen haben. Die letzte Erhebung für den DBL zu Woche 24 erfolgte am 3. August 2020. Zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab werden die Ergebnisse der randomisierten, verblindeten, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase zu Woche 24 herangezogen.

DISCOVER 1

Das Design der Studie DISCOVER 1 umfasst die folgenden Phasen:

- Eine Screening-Phase mit Beginn bis zu sechs Wochen vor Randomisierung
- Eine randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Behandlungsphase von Woche 0 bis Woche 24
- Eine verblindete, aktive Behandlungsphase mit Guselkumab ab Woche 24 bis Woche 52
- Ein Safety Follow-up ab Woche 52 für acht Wochen

Sowohl das Personal des Studienzentrums als auch die Patienten bleiben bis zum Abschluss des Safety Follow-ups verblindet. Initiiert wurde die Studie DISCOVER 1 am 28. August 2017 (Datum der schriftlichen Zustimmung zur Einverständniserklärung des ersten Patienten). Für die Studie DISCOVER 1 sind drei präspezifizierte Analysezeitpunkte vorgesehen, ein Analysezeitpunkt zu Woche 24 nach Ende der randomisierten, verblindeten, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase, ein Analysezeitpunkt zu Woche 52 zum Ende der aktiven Behandlungsphase sowie ein Analysezeitpunkt zum Ende der Studie zu Woche 60. Der Datenbankschluss (DBL) für den Analysezeitpunkt zu Woche 24 war für den Zeitpunkt präspezifiziert, zu dem entweder alle Patienten die letzte Visite für Erhebung der Woche 24 Daten wahrgenommen haben oder die Studienteilnahme vor Woche 24 abgebrochen haben. Die letzte Erhebung für den Analysezeitpunkt zu Woche 24 erfolgte am 14. März 2019. Zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab werden die Ergebnisse der randomisierten, verblindeten, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase zu Woche 24 herangezogen.

Studien zu Ustekinumab

PSUMMIT 2

Das Design der Studie PSUMMIT 2 umfasst die folgenden Phasen:

- Eine Screening-Phase bis zu sechs Wochen vor Randomisierung
- Eine randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Behandlungsphase von Woche 0 bis Woche 24
- Eine aktive, verblindete Behandlungsphase ab Woche 24 bis Woche 52
- Ein Safety Follow-up ab Woche 52 für 8 Wochen

Sowohl das Personal des Studienzentrums als auch die Patienten bleiben bis zum Abschluss des Safety Follow-ups verblindet. Initiiert wurde die Studie PSUMMIT 2 am 26. Februar 2010 (Datum der schriftlichen Zustimmung zur Einverständniserklärung des ersten Patienten). Für die Studie PSUMMIT 2 sind drei präspezifizierte Analysezeitpunkte vorgesehen, ein Analysezeitpunkt zu Woche 24 nach Ende der randomisierten, verblindeten, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase, ein Analysezeitpunkt zu Woche 52 zum Ende der aktiven Behandlungsphase sowie ein Analysezeitpunkt zum Ende der Studie zu Woche 60. Der Datenbankschluss (DBL) für die Analyse zu Woche 24 war für den Zeitpunkt präspezifiziert, zu dem entweder alle Patienten die letzte Visite für Erhebung der Woche 24 Daten wahrgenommen haben oder die Studienteilnahme vor Woche 24 abgebrochen haben. Die letzte Erhebung für den DBL zu Woche 24 erfolgte am 21. März 2012 (116). Für den indirekten Vergleich zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab werden die Ergebnisse der randomisierten, verblindeten, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase zu Woche 24 herangezogen.

4.3.2.1.2.1.5 Definition der Analysepopulation

Studien zu Guselkumab

Zur Beantwortung der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Fragestellung muss die ITT-Gesamtpopulation beider eingeschlossenen Studien zu Guselkumab zugeschnitten werden. Ein- und Ausschlusskriterien für die ITT-Label-Population resultieren aus der Definition des Teilanwendungsgebietes B.

COSMOS

Die ITT-Gesamtpopulation der Studie COSMOS umfasst erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierten Antirheumatika (bis zu zwei TNF-Inhibitoren) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Für die Population des Teilanwendungsgebietes B werden Patienten ausgeschlossen, welche eine begleitende Therapie mit einem anderen csDMARD als Methotrexat erhalten haben.

Die aus dem Zuschnitt resultierende Population des Teilanwendungsgebietes B der Studie COSMOS umfasst 259 Patienten, davon 173 Patienten in Arm 1 (Guselkumab Q8W) und 86 Patienten in Arm 2 (Placebo). Im Folgenden wird die daraus resultierende Studienpopulation als „ITT-Label-Population“ des Teilanwendungsgebietes B der Studie COSMOS bezeichnet. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte zu Studienbeginn werden sowohl für die ITT-Gesamtpopulation als auch für die ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes B der Studie COSMOS in Tabelle 4-22 gegenübergestellt.

Die demographischen Charakteristika der ITT-Label-Population unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der ITT-Gesamtpopulation. Je Population sind entsprechende Anteile gleichmäßig in beide Studienarmen verteilt. Auch die erkrankungsspezifischen Charakteristika sind im Wesentlichen zwischen beiden Populationen sowie jeweils zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Ebenso zeigen Charakteristika zur Therapiehistorie gleichermaßen verteilte Anteile in ITT-Label-Population wie in der ITT-Gesamtpopulation. Eine detaillierte Diskussion der ITT-Gesamtpopulation ist dem Kapitel 4.3.2.1.2.1.2 zu entnehmen.

Zusammenfassend bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen ITT-Label-Population und ITT-Gesamtpopulation hinsichtlich demographischer und erkrankungsspezifischer Charakteristika sowie der Therapiehistorie, welche die Aussagekraft des Zuschnitts der Studie COSMOS zur Ableitung des Zusatznutzens beeinträchtigen könnten. Gleichzeitig berücksichtigt die ITT-Label-Population die Kriterien der Zielpopulation des Teilanwendungsgebietes B. Die ITT-Label-Population der Studie COSMOS schließt Patienten mit biologisch vorbehandelter aktiver Psoriasis Arthritis mit oder ohne psoriatischer Beteiligung der Haut ein und bildet somit die Zielpopulation vollständig ab.

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie COSMOS - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		ITT-Gesamtpopulation		ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B	
		Guselkumab Q8W	Placebo	Guselkumab Q8W	Placebo
		N=189 n (%)	N=96 n (%)	N=173 n (%)	N=86 n (%)
Demographische Charakteristika					
Geschlecht	Männlich	86 (45,5 %)	52 (54,2 %)	75 (43,4 %)	47 (54,7 %)
	Weiblich	103 (54,5 %)	44 (45,8 %)	98 (56,6 %)	39 (45,3 %)
Alter zu Baseline	< 45	70 (37 %)	35 (36,5 %)	63 (36,4 %)	28 (32,6 %)
	≥ 45 bis < 65	99 (52,4 %)	54 (56,3 %)	91 (52,6 %)	51 (59,3 %)
	≥ 65	20 (10,6 %)	7 (7,3 %)	19 (11,0 %)	7 (8,1 %)
Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90	122 (64,6 %)	47 (49,0 %)	111 (64,2 %)	42 (48,8 %)
	> 90	67 (35,4 %)	49 (51,0 %)	62 (35,8 %)	44 (51,2 %)
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)	53 (28,0 %)	18 (18,8 %)	45 (26,0 %)	16 (18,6 %)
	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)	62 (32,8 %)	34 (35,4 %)	60 (34,7 %)	29 (33,7 %)

	Adipös (≥ 30)	74 (39,2 %)	43 (44,8 %)	68 (39,3 %)	40 (46,5 %)
	<i>Unbekannt</i>	0 (0 %)	1 (1,0 %)	0 (0 %)	1 (1,2 %)
Erkrankungscharakteristika					
Erkrankungsdauer der Psoriasis Arthritis (Jahre)	< 1	5 (2,6 %)	1 (1,0 %)	5 (2,9 %)	1 (1,2 %)
	≥ 1 bis < 3	33 (17,5 %)	17 (17,7 %)	30 (17,3 %)	14 (16,3 %)
	≥ 3	151 (79,9 %)	78 (81,3 %)	138 (79,8 %)	71 (82,6 %)
Subtyp der Psoriasis Arthritis	Distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	16 (8,5 %)	7 (7,3 %)	15 (8,7 %)	6 (7,0 %)
	Polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	60 (31,7 %)	29 (30,2 %)	55 (31,8 %)	26 (30,2 %)
	Mutilierende Arthritis	2 (1,1 %)	1 (1,0 %)	2 (1,2 %)	1 (1,2 %)
	Asymmetrische periphere Arthritis	63 (33,3 %)	33 (34,4 %)	60 (34,7 %)	31 (36,0 %)
	Spondylitis mit peripherer Arthritis	47 (24,9 %)	26 (27,1 %)	40 (23,1 %)	22 (25,6 %)
	<i>Unbekannt</i>	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)
Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	< 10	115 (60,8 %)	64 (66,7 %)	106 (61,3 %)	58 (67,4 %)
	≥ 10 bis ≤ 15	42 (22,2 %)	22 (22,9 %)	39 (22,5 %)	19 (22,1 %)

	> 15	32 (16,9 %)	10 (10,4 %)	28 (16,2 %)	9 (10,5 %)
Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	< 10	27 (14,3 %)	20 (20,8 %)	25 (14,5 %)	19 (22,1 %)
	≥ 10 bis ≤ 15	49 (25,9 %)	27 (28,1 %)	43 (24,9 %)	25 (29,1 %)
	> 15	113 (59,8 %)	49 (51,0 %)	105 (60,7 %)	42 (48,8 %)
HAQ-DI-Wert zu Baseline	< 1	48 (25,4 %)	28 (29,2 %)	42 (24,3 %)	26 (30,2 %)
	≥ 1 bis ≤ 2	122 (64,6 %)	65 (67,7 %)	114 (65,9 %)	57 (66,3 %)
	> 2	18 (9,5 %)	3 (3,1 %)	16 (9,2 %)	3 (3,5 %)
	<i>Unbekannt</i>	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)
CRP-Wert zu Baseline	< 1	137 (72,5 %)	72 (75,0 %)	125 (72,3 %)	62 (72,1 %)
	≥ 1 bis < 2	21 (11,1 %)	12 (12,5 %)	19 (11,0 %)	12 (14,0 %)
	≥ 2	30 (15,9 %)	12 (12,5 %)	28 (16,2 %)	12 (14,0 %)
	<i>Unbekannt</i>	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)
Daktylitis zu Baseline	mit Daktylitis	67 (35,4 %)	36 (37,5 %)	62 (35,8 %)	31 (36,0 %)

	ohne Daktylitis	122 (64,6 %)	60 (62,5 %)	111 (64,2 %)	55 (64,0 %)
Enthesitis zu Baseline	mit Enthesitis	126 (66,7 %)	64 (66,7 %)	118 (68,2 %)	56 (65,1 %)
	ohne Enthesitis	63 (33,3 %)	32 (33,3 %)	55 (31,8 %)	30 (34,9 %)
PASI-Wert zu Baseline	< 12	119 (63,0 %)	65 (67,7 %)	108 (62,4 %)	57 (66,3 %)
	≥ 12 bis < 20	33 (17,5 %)	19 (19,8 %)	29 (16,8 %)	18 (20,9 %)
	≥ 20	36 (19,0 %)	12 (12,5 %)	35 (20,2 %)	11 (12,8 %)
	<i>Unbekannt</i>	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)
BSA-Wert zu Baseline	< 3 %	42 (22,2 %)	33 (34,4 %)	39 (22,5 %)	29 (33,7 %)
	≥ 3 % bis < 10 %	55 (29,1 %)	26 (27,1 %)	49 (28,3 %)	24 (27,9 %)
	≥ 10 % bis < 20 %	32 (16,9 %)	14 (14,6 %)	29 (16,8 %)	12 (14,0 %)
	≥ 20 %	60 (31,7 %)	23 (24,0 %)	56 (32,4 %)	21 (24,4 %)
Therapiehistorie					
Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	1	167 (88,4 %)	85 (88,5 %)	155 (89,6 %)	75 (87,2 %)
	2	22 (11,6 %)	11 (11,5 %)	18 (10,4 %)	11 (12,8 %)

Grund der Beendigung der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Mangelnde Wirksamkeit	156 (82,5 %)	77 (80,2 %)	144 (83,2 %)	69 (80,2 %)
	Anderer Grund	26 (13,8 %)	16 (16,7 %)	22 (12,7 %)	15 (17,4 %)
	Nicht zutreffend	7 (3,7 %)	3 (3,1 %)	7 (4,0 %)	2 (2,3 %)
Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	105 (55,6 %)	50 (52,1 %)	104 (60,1 %)	50 (58,1 %)
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	84 (44,4 %)	46 (47,9 %)	69 (39,9 %)	36 (41,9 %)
Begleitende Therapie mit anderen nicht-biologischen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	16 (8,5 %)	10 (10,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	173 (91,5 %)	86 (89,6 %)	173 (100,0 %)	86 (100,0 %)
Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Keine	12 (6,3 %)	5 (5,2 %)	12 (6,9 %)	5 (5,8 %)
	1	117 (61,9 %)	55 (57,3 %)	116 (67,1 %)	55 (64,0 %)
	2	43 (22,8 %)	27 (28,1 %)	33 (19,1 %)	21 (24,4 %)
	3 oder mehr	17 (9,0 %)	9 (9,4 %)	12 (6,9 %)	5 (5,8 %)
Vorthherapie mit Apremilast	Therapie erhalten	4 (2,1 %)	2 (2,1 %)	3 (1,7 %)	2 (2,3 %)
	Therapie nicht erhalten	185 (97,9 %)	94 (97,9 %)	170 (98,3 %)	84 (97,7 %)

Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	33 (17,5 %)	21 (21,9 %)	30 (17,3 %)	17 (19,8 %)
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	156 (82,5 %)	75 (78,1 %)	143 (82,7 %)	69 (80,2 %)
Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	105 (55,6 %)	49 (51,0 %)	93 (53,8 %)	44 (51,2 %)
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	84 (44,4 %)	47 (49,0 %)	80 (46,2 %)	42 (48,8 %)
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention-To-Treat; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation NSAID: nichtsteroidale Antirheumatika; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

DISCOVER 1

Die ITT-Gesamtpopulation der Studie DISCOVER 1 umfasst erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene nicht-biologische Therapie (csDMARD, Apremilast und/oder NSAID) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. In dieser Studienpopulation sind ebenfalls Patienten enthalten, die bis zu zwei Vorbehandlungen mit TNF-Inhibitoren erhalten haben. Für die Population des Teilanwendungsgebiets B werden Patienten ausgeschlossen, die keine Vorbehandlung mit einem TNF-Inhibitor erhalten haben. Da die Vorbehandlung mit einem TNF-Inhibitor ein Stratifizierungsfaktor ist, betrifft der Ausschluss in allen Behandlungsarmen einen vergleichbaren Anteil an Patienten. Weiterhin werden Patienten ausgeschlossen, für die ein anderer Abbruchgrund angeführt ist als unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit. Für die Population des Teilanwendungsgebietes B werden zudem Patienten ausgeschlossen, welche eine begleitende Therapie mit einem anderen csDMARD als Methotrexat erhalten haben.

Die aus dem Zuschnitt resultierende Population des Teilanwendungsgebietes B der Studie DISCOVER 1 umfasst 41 Patienten, davon 22 Patienten in Arm 2 (Guselkumab Q8W) und 19 Patienten in Arm 3 (Placebo). Im Folgenden wird die daraus resultierende Studienpopulation als „ITT-Label-Population“ des Teilanwendungsgebietes B der Studie DISCOVER 1 bezeichnet. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte zu Studienbeginn für die Studienarme mit Guselkumab Q8W sowie Placebo werden sowohl für die ITT-Gesamtpopulation als auch für die ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes B der Studie DISCOVER 1 in Tabelle Tabelle 4-23 gegenübergestellt.

Die demographischen Charakteristika der ITT-Label-Population unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der ITT-Gesamtpopulation. Je Population sind entsprechende Anteile gleichmäßig in beide Studienarmen verteilt. Lediglich der Anteil der weiblichen Patienten im Placebo-Arm ist in der ITT-Label Population höher als in der ITT-Gesamtpopulation. Diese Verschiebung ist zufallsbedingt, jedoch ist nicht auszuschließen, dass sie mit den zu beobachtenden Abweichungen hinsichtlich der Charakteristika zur Krankheitslast assoziiert ist. Bei Betrachtung der erkrankungsspezifischen Charakteristika zeigt sich eine Abweichung im Placebo-Arm der ITT-Label-Population, während der Guselkumab Q8W-Arm der ITT-Label-Population mit der ITT-Gesamtpopulation im Wesentlichen vergleichbar ist. Die Patienten im Placebo-Arm unterscheiden sich hinsichtlich einer tendenziell längeren Erkrankungsdauer (68,2 % im Guselkumab Q8W-Arm vs. 100 % im Placebo-Arm der ITT-Label-Population für Erkrankungsdauer länger als 3 Jahre) und erhöhter Krankheitslast (Abweichungen in der Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke, HAQ-DI-Wert und CRP-Wert zu Baseline). Weiterhin ist der Anteil der Patienten mit Enthesitis im Placebo-Arm der ITT-Label Population erhöht im Vergleich zum Guselkumab Q8W-Arm. Diese Verschiebungen sind zufallsbedingt, jedoch ist nicht auszuschließen, dass sie mit der zu beobachtenden Abweichung hinsichtlich der Geschlechtsverteilung assoziiert ist. Die Charakteristika zur Therapiehistorie spiegeln die aus dem Zuschnitt resultierenden Unterschiede zwischen ITT-Label-Population und ITT-

Gesamtpopulation wider. Darüber hinaus ist der Anteil der Patienten, welche eine begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline erhalten in der ITT-Label-Population ungefähr 20 Prozentpunkte höher als in der ITT-Gesamtpopulation. Diese Abweichung kann darin begründet sein, dass die ITT-Label-Population im Gegensatz zur ITT-Gesamtpopulation ausschließlich Therapieversager im Rahmen einer biologischen Vortherapie umfasst. Da dies beide Studienarme gleichermaßen betrifft, ist nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen. Eine isolierte Diskussion der ITT-Gesamtpopulation ist dem Kapitel 4.3.2.1.2.1.2 zu entnehmen.

Zusammenfassend bestehen Unterschiede zwischen ITT-Label-Population und ITT-Gesamtpopulation hinsichtlich einzelner Patientencharakteristika. Abweichungen hinsichtlich Krankheitsdauer- und Krankheitslast sind zu erwarten da ein spezifischer Zuschnitt bereits mit einem TNF-Inhibitor vorbehandelter Patienten betrachtet wird. Dementsprechend berücksichtigt die ITT-Label-Population die Kriterien der Zielpopulation des Teilanwendungsgebietes B. Von einer die Nutzenbewertung beeinflussenden Verzerrung der Ergebnisse ist nicht auszugehen. Die ITT-Label-Population der Studie DISCOVER 1 schließt Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis mit oder ohne psoriatischer Beteiligung der Haut ein und bildet somit die Zielpopulation vollständig ab.

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie DISCOVER 1 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		ITT-Gesamtpopulation		ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B	
		Guselkumab Q8W	Placebo	Guselkumab Q8W	Placebo
		N=128 n (%)	N=126 n (%)	N=22 n (%)	N=19 n (%)
Demographische Charakteristika					
Geschlecht	Männlich	68 (53,1 %)	61 (48,4 %)	11 (50,0 %)	6 (31,6 %)
	Weiblich	60 (46,9 %)	65 (51,6 %)	11 (50,0 %)	13 (68,4 %)
Abstammung	Weiß	117 (91,4 %)	112 (88,9 %)	18 (81,8 %)	15 (78,9 %)
	Andere	11 (8,6 %)	14 (11,1 %)	4 (18,2 %)	4 (21,1 %)
Alter (Jahre) zu Baseline	< 45	44 (34,4 %)	45 (35,7 %)	7 (31,8 %)	4 (21,1 %)
	≥ 45 bis < 65	74 (57,8 %)	69 (54,8 %)	14 (63,6 %)	12 (63,2 %)
	≥ 65	10 (7,8 %)	12 (9,5 %)	1 (4,5 %)	3 (15,8 %)
Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90	78 (60,9 %)	81 (64,3 %)	15 (68,2 %)	16 (84,2 %)
	> 90	49 (38,3 %)	45 (35,7 %)	7 (31,8 %)	3 (15,8 %)

	<i>Unbekannt</i>	1 (0,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)	27 (21,1 %)	26 (20,6 %)	4 (18,2 %)	6 (31,6 %)
	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)	48 (37,5 %)	48 (38,1 %)	9 (40,9 %)	6 (31,6 %)
	Adipös (≥ 30)	52 (40,6 %)	52 (41,3 %)	9 (40,9 %)	7 (36,8 %)
	<i>Unbekannt</i>	1 (0,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Geografische Region	Polen	36 (28,1 %)	37 (29,4 %)	6 (27,3 %)	3 (15,8 %)
	Russland	19 (14,8 %)	22 (17,5 %)	5 (22,7 %)	2 (10,5 %)
	Ukraine	22 (17,2 %)	19 (15,1 %)	1 (4,5 %)	4 (21,1 %)
	West-Europa und Nord-Amerika	25 (19,5 %)	23 (18,3 %)	5 (22,7 %)	7 (36,8 %)
	Anderes Land	26 (20,3 %)	25 (19,8 %)	5 (22,7 %)	3 (15,8 %)
Erkrankungscharakteristika					
Erkrankungsdauer der Psoriasis Arthritis (Jahre)	< 1	12 (9,4 %)	21 (16,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	≥ 1 bis < 3	30 (23,4 %)	25 (19,8 %)	7 (31,8 %)	0 (0,0 %)
	≥ 3	86 (67,2 %)	80 (63,5 %)	15 (68,2 %)	19 (100,0 %)

Subtyp der Psoriasis Arthritis	Distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	11 (8,6 %)	9 (7,1 %)	2 (9,1 %)	0 (0,0 %)
	Polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	58 (45,3 %)	56 (44,4 %)	1 (4,5 %)	0 (0,0 %)
	Mutilierende Arthritis	2 (1,6 %)	0 (0 %)	11 (50,0 %)	8 (42,1 %)
	Asymmetrische periphere Arthritis	31 (24,2 %)	37 (29,4 %)	5 (22,7 %)	6 (31,6 %)
	Spondylitis mit peripherer Arthritis	26 (20,3 %)	24 (19 %)	3 (13,6 %)	5 (26,3 %)
Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	< 10	81 (63,3 %)	77 (61,1 %)	14 (63,6 %)	13 (68,4 %)
	≥ 10 bis ≤ 15	22 (17,2 %)	33 (26,2 %)	3 (13,6 %)	3 (15,8 %)
	> 15	25 (19,5 %)	16 (12,7 %)	5 (22,7 %)	3 (15,8 %)
Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	< 10	28 (21,9 %)	24 (19 %)	6 (27,3 %)	2 (10,5 %)
	≥ 10 bis ≤ 15	37 (28,9 %)	43 (34,1 %)	6 (27,3 %)	9 (47,4 %)
	> 15	63 (49,2 %)	59 (46,8 %)	10 (45,5 %)	8 (42,1 %)
HAQ-DI-Wert zu Baseline	< 1	38 (29,7 %)	40 (31,7 %)	5 (22,7 %)	4 (21,1 %)
	≥ 1 bis ≤ 2	85 (66,4 %)	75 (59,5 %)	16 (72,7 %)	11 (57,9 %)

	> 2	4 (3,1 %)	11 (8,7 %)	1 (4,5 %)	4 (21,1 %)
	<i>Unbekannt</i>	1 (0,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
CRP-Wert zu Baseline	≤ 0,3	82 (64,1 %)	77 (61,1 %)	13 (59,1 %)	4 (21,1 %)
	> 0,3 bis 1	15 (11,7 %)	24 (19 %)	2 (9,1 %)	9 (47,4 %)
	> 1	30 (23,4 %)	25 (19,8 %)	7 (31,8 %)	6 (31,6 %)
	<i>Unbekannt</i>	1 (0,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Daktylitis zu Baseline	mit Daktylitis	49 (38,3 %)	55 (43,7 %)	11 (50,0 %)	10 (52,6 %)
	ohne Daktylitis	79 (61,7 %)	71 (56,3 %)	11 (50,0 %)	9 (47,4 %)
Enthesitis zu Baseline	mit Enthesitis	72 (56,3 %)	77 (61,1 %)	11 (50,0 %)	14 (73,7 %)
	ohne Enthesitis	56 (43,8 %)	49 (38,9 %)	11 (50,0 %)	5 (26,3 %)
PASI-Wert zu Baseline	< 12	97 (75,8 %)	100 (79,4 %)	15 (68,2 %)	13 (68,4 %)
	≥ 12 bis < 20	15 (11,7 %)	14 (11,1 %)	3 (13,6 %)	2 (10,5 %)
	≥ 20	15 (11,7 %)	12 (9,5 %)	4 (18,2 %)	4 (21,1 %)

	<i>Unbekannt</i>	1 (0,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
BSA-Wert zu Baseline	< 3 %	36 (28,1 %)	34 (27 %)	7 (31,8 %)	5 (26,3 %)
	≥ 3 % bis < 10 %	43 (33,6 %)	44 (34,9 %)	4 (18,2 %)	5 (26,3 %)
	≥ 10 % bis < 20 %	20 (15,6 %)	23 (18,3 %)	5 (22,7 %)	4 (21,1 %)
	≥ 20 %	27 (21,1 %)	25 (19,8 %)	6 (27,3 %)	5 (26,3 %)
	<i>Unbekannt</i>	2 (1,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
IGA-Wert zu Baseline	< 2	28 (21,9 %)	34 (27 %)	6 (27,3 %)	4 (21,1 %)
	≥ 2	100 (78,1 %)	92 (73 %)	16 (72,7 %)	15 (78,9 %)
Therapiehistorie					
Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren	Therapie nie erhalten	87 (68 %)	87 (69 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Therapie erhalten	41 (32 %)	39 (31 %)	22 (100,0 %)	19 (100,0 %)
Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	1	34 (26,6 %)	35 (27,8 %)	17 (77,3 %)	17 (89,5 %)
	2	7 (5,5 %)	4 (3,2 %)	5 (22,7 %)	2 (10,5 %)
	Keine	87 (68 %)	87 (69 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Grund der Beendigung der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Mangelnde Wirksamkeit	15 (11,7 %)	12 (9,5 %)	13 (59,1 %)	10 (52,6 %)
	Anderer Grund	25 (19,5 %)	25 (19,8 %)	8 (36,4 %)	7 (36,8 %)
	Nicht zutreffend	88 (68,8 %)	89 (70,6 %)	1 (4,5 %)	2 (10,5 %)
Begleitende Therapie mit MTX zur Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	68 (53,1 %)	71 (56,3 %)	16 (72,7 %)	14 (73,7 %)
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	60 (46,9 %)	55 (43,7 %)	6 (27,3 %)	5 (26,3 %)
Begleitende Therapie mit anderen nicht-biologischen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	15 (11,7 %)	11 (8,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	113 (88,3 %)	115 (91,3 %)	22 (100,0 %)	19 (100,0 %)
Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Keine	9 (7 %)	11 (8,7 %)	1 (4,5 %)	0 (0,0 %)
	1	72 (56,3 %)	75 (59,5 %)	9 (40,9 %)	11 (57,9 %)
	2	35 (27,3 %)	27 (21,4 %)	10 (45,5 %)	2 (10,5 %)
	3 oder mehr	12 (9,4 %)	13 (10,3 %)	2 (9,1 %)	6 (31,6 %)
Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	18 (14,1 %)	20 (15,9 %)	3 (13,6 %)	5 (26,3 %)
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	110 (85,9 %)	106 (84,1 %)	19 (86,4 %)	14 (73,7 %)

Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	71 (55,5 %)	77 (61,1 %)	16 (72,7 %)	12 (63,2 %)
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	57 (44,5 %)	49 (38,9 %)	6 (27,3 %)	7 (36,8 %)
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention-To-Treat; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; MTX: Methotraxat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation NSAID: nichtsteroidale Antirheumatika; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Studien zu Ustekinumab

Für den indirekten Vergleich zur Beantwortung der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Fragestellung muss die ITT-Gesamtpopulation der Studie PSUMMIT 2 zugeschnitten werden. Ein- und Ausschlusskriterien für die ITT-Label-Population resultieren aus der Definition des Teilanwendungsgebietes B.

PSUMMIT 2

Die ITT-Gesamtpopulation der Studie PSUMMIT 2 umfasst erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene nicht-biologische Therapie (csDMARD und/oder NSAID) und gegebenenfalls auf eine vorherige biologische Therapie (TNF-Inhibitoren) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Für die Population des Teilanwendungsgebietes B werden Patienten ausgeschlossen, die bislang nicht mit TNF-Inhibitoren vorbehandelt wurden. Die Studienpopulation umfasst keine Patienten, welche eine begleitende Therapie mit einem anderen csDMARD als Methotrexat erhalten haben.

Die aus dem Zuschnitt resultierende Population des Teilanwendungsgebietes B der Studie PSUMMIT 2 umfasst 50 Patienten, davon 26 Patienten in Arm 1 (Ustekinumab 45 mg) und 24 Patienten in Arm 3 (Placebo). Im Folgenden wird die daraus resultierende Studienpopulation als „ITT-Label-Population“ des Teilanwendungsgebietes B der Studie PSUMMIT 2 bezeichnet. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie die medizinische Vorgeschichte zu Studienbeginn in den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarmen werden sowohl für die ITT-Gesamtpopulation als auch für die ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes B der Studie PSUMMIT 2 in Tabelle 4-24 gegenübergestellt.

Die demographischen Charakteristika der ITT-Label-Population unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der ITT-Gesamtpopulation. Je Population sind entsprechende Anteile gleichmäßig in beiden Studienarmen verteilt. Geringfügige Unterschiede finden sich hinsichtlich des Alters zu Baseline. Die erkrankungsspezifischen Charakteristika sind im Wesentlichen zwischen beiden Populationen vergleichbar. Bereits bei der isolierten Diskussion der ITT-Gesamtpopulation wurden Abweichungen hinsichtlich zu Baseline beobachtete Krankheitslast zwischen den beiden Studienarmen beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.2). Diese bestehen in der ITT-Label-Population gleichermaßen. Bei den Unterschieden hinsichtlich der Krankheitsschwere handelt es sich um ein konsistentes, zufälliges Ungleichgewicht zwischen den Studienarmen. Es ist nicht davon auszugehen, dass hieraus Beeinträchtigungen in der Ergebnissicherheit resultieren. Die Charakteristika zur Therapiehistorie spiegeln die aus dem Zuschnitt resultierenden Unterschiede zwischen ITT-Label-Population und ITT-Gesamtpopulation wider. Zudem erhielten alle Patienten beider Studienarme der ITT-Label-Population eine begleitende Therapie mit Methotrexat, während dies in der ITT-Gesamtpopulation lediglich für rund die Hälfte aller eingeschlossenen Patienten zutraf. Diese Abweichung kann darin begründet sein, dass die ITT-Label-Population im Gegensatz zur ITT-Gesamtpopulation ausschließlich Therapieversager im Rahmen einer biologischen Vortherapie

umfasst. Da diese Veränderung jedoch zu keiner Ungleichverteilung innerhalb der ITT-Label-Population führt, ist nicht von einer die Nutzenbewertung beeinflussenden Verzerrung auszugehen.

Zusammenfassend bestehen Unterschiede zwischen ITT-Label-Population und ITT-Gesamtpopulation hinsichtlich der Patientencharakteristika, da die ITT-Label-Population die Kriterien der Zielpopulation des Teilanwendungsgebietes B berücksichtigt. Von einer die Nutzenbewertung beeinflussenden Verzerrung ist allerdings nicht auszugehen. Die ITT-Label-Population der Studie PSUMMIT 2 schließt Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis mit oder ohne psoriatischer Beteiligung der Haut ein und bildet somit die Zielpopulation vollständig ab.

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie PSUMMIT 2 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		ITT-Gesamtpopulation		ITT-Label Population Teilanwendungsgebiet B	
		Ustekinumab 45 mg	Placebo	Ustekinumab 45 mg	Placebo
		N=103 n (%)	N=104 n (%)	N=26 n (%)	N=24 n (%)
Demographische Charakteristika					
Geschlecht	Männlich	48 (46,6 %)	51 (49 %)	9 (34,6 %)	13 (54,2 %)
	Weiblich	55 (53,4 %)	53 (51 %)	17 (65,4 %)	11 (45,8 %)
Alter (Jahre) zu Baseline	< 45	37 (35,9 %)	38 (36,5 %)	9 (34,6 %)	4 (16,7 %)
	≥ 45 bis < 65	61 (59,2 %)	61 (58,7 %)	16 (61,5 %)	18 (75 %)
	≥ 65	5 (4,9 %)	5 (4,8 %)	1 (3,8 %)	2 (8,3 %)
Abstammung	Weiß	101 (98,1 %)	102 (98,1 %)	26 (100 %)	24 (100 %)
	Andere	2 (1,9 %)	2 (1,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)	24 (23,3 %)	20 (19,2 %)	5 (19,2 %)	4 (16,7 %)
	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)	25 (24,3 %)	28 (26,9 %)	7 (26,9 %)	8 (33,3 %)

	Adipös (≥ 30)	54 (52,4 %)	56 (53,8 %)	14 (53,8 %)	12 (50 %)
Geografische Region	Europa	58 (56,3 %)	53 (51 %)	13 (50 %)	8 (33,3 %)
	Nord-Amerika	45 (43,7 %)	51 (49 %)	13 (50 %)	16 (66,7 %)
Erkrankungsspezifische Charakteristika					
Erkrankungsdauer der Psoriasis Arthritis (Jahre)	< 1	7 (6,8 %)	12 (11,5 %)	1 (3,8 %)	1 (4,2 %)
	≥ 1 bis < 3	25 (24,3 %)	19 (18,3 %)	6 (23,1 %)	3 (12,5 %)
	≥ 3	71 (68,9 %)	73 (70,2 %)	19 (73,1 %)	20 (83,3 %)
Subtyp der Psoriasis Arthritis	Mutilierende Arthritis	1 (1 %)	0 (0 %)	(0 %)	(0 %)
	Distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	12 (11,7 %)	11 (10,6 %)	4 (15,4 %)	2 (8,3 %)
	Asymmetrische periphere Arthritis	26 (25,2 %)	20 (19,2 %)	6 (23,1 %)	5 (20,8 %)
	Polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	39 (37,9 %)	50 (48,1 %)	11 (42,3 %)	14 (58,3 %)
	Spondylitis mit peripherer Arthritis	25 (24,3 %)	23 (22,1 %)	5 (19,2 %)	3 (12,5 %)
Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	≥ 5 bis < 10	31 (30,1 %)	47 (45,2 %)	8 (30,8 %)	13 (54,2 %)

	≥ 10 bis < 15	30 (29,1 %)	24 (23,1 %)	3 (11,5 %)	6 (25 %)
	≥ 15	42 (40,8 %)	32 (30,8 %)	15 (57,7 %)	5 (20,8 %)
Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	≥ 5 bis < 10	8 (7,8 %)	19 (18,3 %)	1 (3,8 %)	4 (16,7 %)
	≥ 10 bis < 15	12 (11,7 %)	18 (17,3 %)	4 (15,4 %)	8 (33,3 %)
	≥ 15	83 (80,6 %)	66 (63,5 %)	21 (80,8 %)	12 (50 %)
HAQ-DI-Wert zu Baseline	< 1	33 (32 %)	37 (35,6 %)	10 (38,5 %)	7 (29,2 %)
	≥ 1 bis ≤ 2	45 (43,7 %)	45 (43,3 %)	9 (34,6 %)	14 (58,3 %)
	> 2	25 (24,3 %)	22 (21,2 %)	7 (26,9 %)	3 (12,5 %)
CRP-Wert zu Baseline	< 0,6	32 (31,1 %)	35 (33,7 %)	8 (30,8 %)	6 (25 %)
	≥ 0,66 bis < 1	18 (17,5 %)	26 (25 %)	3 (11,5 %)	6 (25 %)
	≥ 1 bis < 2	13 (12,6 %)	13 (12,5 %)	3 (11,5 %)	3 (12,5 %)
	≥ 2	40 (38,8 %)	30 (28,8 %)	12 (46,2 %)	9 (37,5 %)
	< 1	50 (48,5 %)	61 (58,7 %)	11 (42,3 %)	12 (50 %)

	≥ 1	53 (51,5 %)	43 (41,3 %)	15 (57,7 %)	12 (50 %)
Therapiehistorie					
Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Therapie zu Baseline erhalten	54 (52,4 %)	49 (47,1 %)	26 (100 %)	24 (100 %)
	Therapie zu Baseline nicht erhalten	49 (47,6 %)	55 (52,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Anzahl vorheriger DMARD	Keine	14 (13,6 %)	12 (11,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	1 bis 2	77 (74,8 %)	82 (78,8 %)	22 (84,6 %)	21 (87,5 %)
	3 oder mehr	12 (11,7 %)	10 (9,6 %)	4 (15,4 %)	3 (12,5 %)
Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	21 (20,4 %)	13 (12,5 %)	9 (34,6 %)	5 (20,8 %)
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	82 (79,6 %)	91 (87,5 %)	17 (65,4 %)	19 (79,2 %)
Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	72 (69,9 %)	77 (74 %)	17 (65,4 %)	18 (75 %)
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	31 (30,1 %)	27 (26 %)	9 (34,6 %)	6 (25 %)
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; ITT: Intention-To-Treat; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation NSAID: nichtsteroidale Antirheumatika Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

4.3.2.1.2.1.6 Gegenüberstellung der Einzelstudien

Studien zu Guselkumab

Das Studiendesign der Studien DISCOVER 1 und COSMOS ist hinreichend vergleichbar, um eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu ermöglichen. Es wurden keine Aspekte im Studiendesign identifiziert, welche auf eine Beeinträchtigung der klinischen Homogenität hindeuten. Die Studie DISCOVER 1 ist eine dreiarmlige Phase 3 Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Guselkumab gegenüber Placebo. Die Studie COSMOS ist eine zweiarmlige Phase 3b-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Guselkumab gegenüber Placebo. Damit ist die Fragestellung der beiden Studien hinreichend vergleichbar. Beide Studien sind über einen Zeitraum von 24 Wochen verblindet. In beiden Studien werden Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Verträglichkeit erhoben, die in der Indikation Psoriasis Arthritis als patientenrelevant eingestuft werden.

Als Analysepopulation wird jeweils die ITT-Label-Population gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B herangezogen. Die Analysepopulation der Studien COSMOS und DISCOVER 1 sind hinreichend vergleichbar, um eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu ermöglichen. Die Patientencharakteristika zu Baseline zeigen keine wesentlichen Unterschiede, sodass auf klinischer Homogenität der Studien geschlossen werden kann. Das primäre Einschlusskriterium stellt in beiden Studien die Diagnose einer aktiven Psoriasis Arthritis dar. Diese ist in der Studie COSMOS definiert als das Vorliegen von mindestens drei geschwollenen und drei druckschmerzempfindlichen Gelenken. In der Studie DISCOVER 1 ist neben dieser Mindestanzahl von drei geschwollenen und drei druckschmerzempfindlichen Gelenken außerdem ein CRP-Wert von mindestens 0,3 mg/dL gefordert. Die demographischen sowie erkrankungsspezifischen Patientencharakteristika zu Baseline der Studien COSMOS und DISCOVER 1 sind grundsätzlich vergleichbar. Entsprechend der Einschlusskriterien ist der CRP-Wert der Patienten in der Studie COSMOS tendenziell geringer als in der Studie DISCOVER 1. Insgesamt kann in diesem Kontext jedoch von einem vernachlässigbaren Unterschied gesprochen werden, aufgrund dessen die Vergleichbarkeit der Studienpopulation nicht in Frage gestellt werden kann. Die Anzahl der geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenke sowie die Werte des HAQ-DI sind in den ITT-Label-Populationen beider Studien ähnlich verteilt, weshalb von einer ähnlichen Krankheitslast in beiden Studien ausgegangen werden kann. In der COSMOS Studie weist ein höherer Anteil der Patienten eine Daktylitis zur Baseline auf, da der zugehörige Endpunkt allerdings nur in der betreffenden Subgruppe betrachtet wird, ist die Vergleichbarkeit nicht beeinträchtigt. Hinsichtlich der Charakteristika zur Therapiehistorie bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Die Intervention in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ist hinreichend vergleichbar, um eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu ermöglichen. In beiden Studien erhalten die Patienten im für die gegenständliche Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarm eine subkutane Injektion mit 100 mg Guselkumab im Behandlungsregimen Q8W. Dies

entspricht der gemäß Fachinformation vorgesehenen Dosierung von Guselkumab in der Indikation Psoriasis Arthritis (8). In beiden Studien erhalten die Patienten im Placebo-Arm eine subkutane Injektion mit Placebo-Guselkumab. In den Studien COSMOS und DISCOVER 1 sind Methotrexat, Sulfasalazine, Lenflunomide und Hydroxychloroquin als erlaubte begleitende csDMARD-Therapie erlaubt. Patienten, die eine nicht-zulassungskonforme begleitende Therapie mit einem anderen csDMARD als Methotrexat erhalten haben, wurden aus der ITT-Label-Population ausgeschlossen.

In beiden Studien ist für Patienten mit inadäquatem Ansprechen ein sogenannter Early Escape vorgesehen. Voraussetzung für einen Early Escape ist jeweils eine weniger als 5-prozentige Verbesserung hinsichtlich der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenken. Die Bewertung erfolgt zu Woche 16. Die Early Escape Regeln der Studien COSMOS und DISCOVER 1 können dem Kapitel 4.3.2.1.2.1.3 entnommen werden, die Analyseregeln für Patienten mit Early Escape sind im Kapitel 4.2.5.2.3 beschrieben. Für beide Studien erfolgt die Darstellung aller für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte zu Woche 24, wodurch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 hinsichtlich der analyserelevanten Studiendauer und Analysezeitpunkten vergleichbar sind.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Studien COSMOS und DISCOVER 1 für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet sind. Es wurden keine limitierenden Faktoren identifiziert, welche die Vergleichbarkeit der Studien relevant beeinträchtigen. Die Voraussetzung der klinischen Homogenität gilt als erfüllt. Sofern zusätzlich statistische Homogenität vorliegt, kann eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgen.

Studie zu Ustekinumab

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine RCT mit Ustekinumab und dem für den indirekten Vergleich relevanten Brückenkompator Placebo als Vergleichsintervention. Dementsprechend eignet sich die Studie grundsätzlich für den angestrebten indirekten Vergleich.

Netzwerk des indirekten Vergleichs

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ein indirekter Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab über den Brückenkompator Placebo zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab herangezogen. In das Netzwerk des indirekten Vergleichs werden die Studien COSMOS und DISCOVER 1 für Guselkumab sowie die Studie PSUMMIT 2 für Ustekinumab eingeschlossen. Vor der Durchführung eines indirekten Vergleichs ist zu prüfen, inwiefern die herangezogenen Studien die Voraussetzung hinreichender klinischer Homogenität erfüllen.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studienpopulation der Studien zu Guselkumab und Ustekinumab entspricht vollumfänglich der ITT-Label-Population des Anwendungsgebietes B, da für alle Studien Daten auf Patientenebene vorliegen und ein

Zuschnitt gemäß der Definition des Anwendungsgebiets erfolgen kann. Alle Studien wurden entsprechend zugeschnitten, sodass die Analysepopulation ausschließlich Patienten umfasst, die bereits auf eine Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die vorliegenden demographischen und erkrankungsspezifischen Charakteristika aller drei Studien sind zur Baseline hinreichend vergleichbar, sofern sich dies anhand der verfügbaren Patientencharakteristika zur Baseline ableiten lässt. Das primäre Einschlusskriterium stellt in allen drei Studien die Diagnose einer aktiven Psoriasis Arthritis dar. Diese ist in der Studie PSUMMIT 2 definiert als mindestens fünf geschwollene und fünf druckschmerzempfindliche Gelenke sowie ein CRP Wert von mindestens 0,3 mg/dL. Wie in Kapitel 4.3.2.1.2.1.6 dargestellt, wird in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 das Vorliegen von mindestens drei geschwollenen und drei druckschmerzempfindlichen Gelenken sowie in der DISCOVER 1 ein CRP-Wert von mindestens 0,3 mg/dL gefordert. In den zur Baseline erhobenen Charakteristika zu Krankheitsschwere spiegeln sich entsprechende Unterschiede zwischen den Studien nicht wieder. Die Charakteristika zur Therapiehistorie der Studien COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 sind weitestgehend vergleichbar. Alle Patienten der ITT-Label-Population der Studie PSUMMIT 2 erhielten eine begleitende Therapie mit Methotrexat, während dies in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 lediglich auf einen Anteil von ungefähr 60 % bis 70 % zutraf. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl mit als auch ohne zulässige Begleitmedikation als adäquat umgesetzt gilt, beeinträchtigt diese Abweichung nicht die Durchführbarkeit indirekter Vergleiche. Hinsichtlich der Studienpopulation liegt klinische Homogenität zwischen den Studien zu Guselkumab und Ustekinumab vor. Somit sind diese grundsätzlich zur Diskussion des Nutzens und Zusatznutzens geeignet.

Die Intervention in den Studien zu Guselkumab und Ustekinumab ermöglicht indirekte Vergleiche mit Aussagekraft für die vorliegende Fragestellung. In beiden Studien zu Guselkumab und in der Studie zu Ustekinumab werden die für die Nutzenbewertung relevanten Interventionen evaluiert. Die Dosierung von Guselkumab in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 sowie die Dosierung von Ustekinumab in der Studie PSUMMIT 2 entspricht der Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel. In den Studien COSMOS und DISCOVER 1 sind Methotrexat, Sulfasalazin, Lenflunomid und Hydroxychloroquin als begleitende csDMARD-Therapie erlaubt. Für die DISCOVER 1 und COSMOS wurden Patienten, die eine begleitende Therapie mit einem anderen csDMARD außer Methotrexat erhalten haben aus der Analysepopulation ausgeschlossen; in der Studie PSUMMIT 2 war ausschließlich Methotrexat als begleitendes csDMARD vorgesehen.

Der Komparator der Studien COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 ermöglicht einen indirekten Vergleich von Guselkumab und Ustekinumab über den Brückenkompator Placebo. Während der für den Vergleich relevanten doppelblinden Behandlungsphase erfolgt die Verabreichung von Placebo jeweils im gleichen Behandlungsregime wie die aktive Therapie, sodass eine adäquate Aufrechterhaltung der Verblindung in allen drei Studien sichergestellt ist.

In allen drei Studien ist für Patienten mit inadäquatem Ansprechen ein sogenannter Early Escape vorgesehen. Sowohl in den beiden Studien zu Guselkumab als auch in der Studie zu Ustekinumab ist die Bedingung für einen Early Escape eine weniger als 5-prozentige Verbesserung hinsichtlich der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenke zu Woche 16. Die Early Escape Regeln der Studien COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 können dem Kapitel 4.3.2.1.2.1.3 entnommen werden. Die Analyseregeln für Patienten mit Early Escape sind im Kapitel 4.2.5.2.3 beschrieben.

In allen Studien werden Endpunkte aus den Nutzenkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit erhoben, die in der Indikation Psoriasis Arthritis als patientenrelevant eingestuft werden. Inwiefern die Operationalisierung der Endpunkte sowie die verwendete statistische Methodik einen indirekten Vergleich zulässt, wird in Abschnitt 4.3.2.1.3.1. endpunktspezifisch beurteilt. Hinsichtlich Studiendauer und Analysezeitpunkten sind alle drei Studien vergleichbar. Alle drei Studien umfassen eine 24-wöchige, doppelblinde Phase, in welcher Guselkumab bzw. Ustekinumab gegen Placebo verglichen werden kann.

Die Gegenüberstellung der Studien zu Guselkumab und Ustekinumab zeigt eine klinische Homogenität innerhalb des Netzwerkes des indirekten Vergleichs. Die Studienpopulation ist trotz kleiner Abweichungen vergleichbar. Die Anwendung der Interventionen sowie die Studiendauer und Analysezeitpunkten sind in allen drei Studien vergleichbar.

		ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B COSMOS		ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B DISCOVER 1		ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B PSUMMIT 2	
		Guselkumab Q8W	Placebo	Guselkumab Q8W	Placebo	Ustekinumab 45 mg	Placebo
		N=173 n (%)	N=86 n (%)	N=22 n (%)	N=19 n (%)	N=26 n (%)	N=24 n (%)
Demographische Charakteristika							
Geschlecht	Männlich	75 (43,4 %)	47 (54,7 %)	11 (50,0 %)	6 (31,6 %)	9 (34,6 %)	13 (54,2 %)
	Weiblich	98 (56,6 %)	39 (45,3 %)	11 (50,0 %)	13 (68,4 %)	17 (65,4 %)	11 (45,8 %)
Abstammung	Weiß	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	18 (81,8 %)	15 (78,9 %)	26 (100 %)	24 (100 %)
	Andere	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	4 (18,2 %)	4 (21,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Alter zu Baseline	< 45	63 (36,4 %)	28 (32,6 %)	7 (31,8 %)	4 (21,1 %)	9 (34,6 %)	4 (16,7 %)
	≥ 45 bis < 65	91 (52,6 %)	51 (59,3 %)	14 (63,6 %)	12 (63,2 %)	16 (61,5 %)	18 (75 %)
	≥ 65	19 (11,0 %)	7 (8,1 %)	1 (4,5 %)	3 (15,8 %)	1 (3,8 %)	2 (8,3 %)
Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90	111 (64,2 %)	42 (48,8 %)	15 (68,2 %)	16 (84,2 %)	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>
	> 90	62 (35,8 %)	44 (51,2 %)	7 (31,8 %)	3 (15,8 %)	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>

	<i>Unbekannt</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	0 (0 %)	0 (0 %)	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Norma (< 25)	45 (26,0 %)	16 (18,6 %)	4 (18,2 %)	6 (31,6 %)	5 (19,2 %)	4 (16,7 %)
	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)	60 (34,7 %)	29 (33,7 %)	9 (40,9 %)	6 (31,6 %)	7 (26,9 %)	8 (33,3 %)
	Adipös (≥ 30)	68 (39,3 %)	40 (46,5 %)	9 (40,9 %)	7 (36,8 %)	14 (53,8 %)	12 (50 %)
	<i>Unbekannt</i>	0 (0 %)	1 (1,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>
Geografische Region	Polen	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	6 (27,3 %)	3 (15,8 %)	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>
	Russland	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	5 (22,7 %)	2 (10,5 %)	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>
	Ukraine	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	1 (4,5 %)	4 (21,1 %)	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>
	West-Europa und Nord-Amerika	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	5 (22,7 %)	7 (36,8 %)	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>
	Anderes Land	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	5 (22,7 %)	3 (15,8 %)	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>
	Europa	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	13 (50 %)	8 (33,3 %)
	Nord-Amerika	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	13 (50 %)	16 (66,7 %)
Erkrankungscharakteristika							
Erkrankungsdauer der Psoriasis Arthritis (Jahre)	< 1	5 (2,9 %)	1 (1,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3,8 %)	1 (4,2 %)

	≥ 1 bis < 3	30 (17,3 %)	14 (16,3 %)	7 (31,8 %)	0 (0,0 %)	6 (23,1 %)	3 (12,5 %)
	≥ 3	138 (79,8 %)	71 (82,6 %)	15 (68,2 %)	19 (100,0 %)	19 (73,1 %)	20 (83,3 %)
Subtyp der Psoriasis Arthritis	Distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	15 (8,7 %)	6 (7,0 %)	2 (9,1 %)	0 (0,0 %)	4 (15,4 %)	2 (8,3 %)
	Polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	55 (31,8 %)	26 (30,2 %)	1 (4,5 %)	0 (0,0 %)	11 (42,3 %)	14 (58,3 %)
	Mutilierende Arthritis	2 (1,2 %)	1 (1,2 %)	11 (50,0 %)	8 (42,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Asymmetrische periphere Arthritis	60 (34,7 %)	31 (36,0 %)	5 (22,7 %)	6 (31,6 %)	6 (23,1 %)	5 (20,8 %)
	Spondylitis mit peripherer Arthritis	40 (23,1 %)	22 (25,6 %)	3 (13,6 %)	5 (26,3 %)	5 (19,2 %)	3 (12,5 %)
	Unbekannt	1 (0,6 %)	0 (0 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	< 10	106 (61,3 %)	58 (67,4 %)	14 (63,6 %)	13 (68,4 %)	8 (30,8 %)	13 (54,2 %)
	≥ 10 bis ≤ 15	39 (22,5 %)	19 (22,1 %)	3 (13,6 %)	3 (15,8 %)	3 (11,5 %)	6 (25 %)
	> 15	28 (16,2 %)	9 (10,5 %)	5 (22,7 %)	3 (15,8 %)	15 (57,7 %)	5 (20,8 %)
	< 10	25 (14,5 %)	19 (22,1 %)	6 (27,3 %)	2 (10,5 %)	1 (3,8 %)	4 (16,7 %)

Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15	43 (24,9 %)	25 (29,1 %)	6 (27,3 %)	9 (47,4 %)	4 (15,4 %)	8 (33,3 %)
	> 15	105 (60,7 %)	42 (48,8 %)	10 (45,5 %)	8 (42,1 %)	21 (80,8 %)	12 (50 %)
HAQ-DI-Wert zu Baseline	< 1	42 (24,3 %)	26 (30,2 %)	5 (22,7 %)	4 (21,1 %)	10 (38,5 %)	7 (29,2 %)
	≥ 1 bis ≤ 2	114 (65,9 %)	57 (66,3 %)	16 (72,7 %)	11 (57,9 %)	9 (34,6 %)	14 (58,3 %)
	> 2	16 (9,2 %)	3 (3,5 %)	1 (4,5 %)	4 (21,1 %)	7 (26,9 %)	3 (12,5 %)
	Unbekannt	1 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
CRP-Wert zu Baseline	$< 0,6$	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	8 (30,8 %)	6 (25 %)
	0,6 bis 1	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	3 (11,5 %)	6 (25 %)
	< 1	125 (72,3 %)	62 (72,1 %)	13 (59,1 %)	4 (21,1 %)	11 (42,3 %)	12 (50 %)
	1 bis 2	19 (11,0 %)	12 (14,0 %)	2 (9,1 %)	9 (47,4 %)	3 (11,5 %)	3 (12,5 %)
	≥ 2	28 (16,2 %)	12 (14,0 %)	7 (31,8 %)	6 (31,6 %)	12 (46,2 %)	9 (37,5 %)
	≥ 1	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	15 (57,7 %)	12 (50 %)
	Unbekannt	1 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Daktylitis zu Baseline	mit Daktylitis	62 (35,8 %)	31 (36,0 %)	11 (50,0 %)	10 (52,6 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	ohne Daktylitis	111 (64,2 %)	55 (64,0 %)	11 (50,0 %)	9 (47,4 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Enthesitis zu Baseline	mit Enthesitis	118 (68,2 %)	56 (65,1 %)	11 (50,0 %)	14 (73,7 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	ohne Enthesitis	55 (31,8 %)	30 (34,9 %)	11 (50,0 %)	5 (26,3 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
PASI-Wert zu Baseline	< 12	108 (62,4 %)	57 (66,3 %)	15 (68,2 %)	13 (68,4 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	≥ 12 bis < 20	29 (16,8 %)	18 (20,9 %)	3 (13,6 %)	2 (10,5 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	≥ 20	35 (20,2 %)	11 (12,8 %)	4 (18,2 %)	4 (21,1 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	Unbekannt	1 (0,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
BSA-Wert zu Baseline	< 3 %	39 (22,5 %)	29 (33,7 %)	7 (31,8 %)	5 (26,3 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	≥ 3 % bis < 10 %	49 (28,3 %)	24 (27,9 %)	4 (18,2 %)	5 (26,3 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	≥ 10 % bis < 20 %	29 (16,8 %)	12 (14,0 %)	5 (22,7 %)	4 (21,1 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	≥ 20 %	56 (32,4 %)	21 (24,4 %)	6 (27,3 %)	5 (26,3 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
IGA-Wert zu Baseline	< 2	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	6 (27,3 %)	4 (21,1 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	≥ 2	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	16 (72,7 %)	15 (78,9 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Therapiehistorie							
Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren	Therapie nie erhalten	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	0 (0 %)	0 (0 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	Therapie erhalten	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	22 (100,0 %)	19 (100,0 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	1	155 (89,6 %)	75 (87,2 %)	17 (77,3 %)	17 (89,5 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	2	18 (10,4 %)	11 (12,8 %)	5 (22,7 %)	2 (10,5 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	0 (0 %)	0 (0 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Grund der Beendigung der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Mangelnde Wirksamkeit	144 (83,2 %)	69 (80,2 %)	13 (59,1 %)	10 (52,6 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	Anderer Grund	22 (12,7 %)	15 (17,4 %)	8 (36,4 %)	7 (36,8 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	Nicht zutreffend	7 (4,0 %)	2 (2,3 %)	1 (4,5 %)	2 (10,5 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	104 (60,1 %)	50 (58,1 %)	16 (72,7 %)	14 (73,7 %)	26 (100 %)	24 (100 %)
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	69 (39,9 %)	36 (41,9 %)	6 (27,3 %)	5 (26,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Begleitende Therapie mit anderen nicht-biologischen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	173 (100,0 %)	86 (100,0 %)	22 (100,0 %)	19 (100,0 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Keine	12 (6,9 %)	5 (5,8 %)	1 (4,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	1	116 (67,1 %)	55 (64,0 %)	9 (40,9 %)	11 (57,9 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	2	33 (19,1 %)	21 (24,4 %)	10 (45,5 %)	2 (10,5 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	1 – 2	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	22 (84,6 %)	21 (87,5 %)
	3 oder mehr	12 (6,9 %)	5 (5,8 %)	2 (9,1 %)	6 (31,6 %)	4 (15,4 %)	3 (12,5 %)
Vortherapie mit Apremilast	Therapie erhalten	3 (1,7 %)	2 (2,3 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	Therapie nicht erhalten	170 (98,3 %)	84 (97,7 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	30 (17,3 %)	17 (19,8 %)	3 (13,6 %)	5 (26,3 %)	9 (34,6 %)	5 (20,8 %)
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	143 (82,7 %)	69 (80,2 %)	19 (86,4 %)	14 (73,7 %)	17 (65,4 %)	19 (79,2 %)
Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie zur Baseline erhalten	93 (53,8 %)	44 (51,2 %)	16 (72,7 %)	12 (63,2 %)	17 (65,4 %)	18 (75 %)
	Therapie zur Baseline nicht erhalten	80 (46,2 %)	42 (48,8 %)	6 (27,3 %)	7 (36,8 %)	9 (34,6 %)	6 (25 %)

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention-To-Treat; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; MTX: Methotrexat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation NSAID: nichtsteroidale Antirheumatika; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)

4.3.2.1.2.1.7 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das diesem Modul 4B zugrundeliegende Evidenzpaket aus den Studien COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 erlaubt belastbare Aussagen über den Nutzen und Zusatznutzen von Guselkumab für Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, welche ohne erkennbare Einschränkungen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Studie COSMOS (5 Studienzentren), die Studie DISCOVER 1 (5 Studienzentren) sowie die Studie PSUMMIT 2 (6 Studienzentren) wurden unter anderem in Deutschland durchgeführt. Zugleich lässt sich zeigen, dass unter Berücksichtigung des für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Zuschnitts (ITT-Label-Population) über alle drei Studien zusammengenommen etwa 90 % der eingeschlossenen Patienten weißer Abstammung sind. In den Studien COSMOS und DISCOVER 1 wurde Guselkumab zulassungskonform in der empfohlenen Standarddosierung appliziert. Weiterhin stellt das in der Studie PSUMMIT 2 für Ustekinumab umgesetzte Dosierungsregime eine zulassungskonforme Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

In der Studie PSUMMIT 2 erfolgte der DBL für den Analysezeitpunkt zu Woche 24 am 12. März 2012. Damit wurde die Studie zu Ustekinumab früher durchgeführt als die Studien COSMOS (DBL Woche 24: 2. August 2020) und die Studie DISCOVER 1 (DBL Woche 24: 14. März 2019) zu Guselkumab. Es liegen keine Erkenntnisse vor, dass sich das allgemeine Erkrankungsmanagement in der Indikation Psoriasis Arthritis im relevanten Zeitraum zwischen 2012 und 2020 in einem Ausmaß verändert hat, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PSUMMIT 2 auf den heutigen Versorgungskontext grundsätzlich in Frage zu stellen ist.

Nichtsdestotrotz kann, auch unter Berücksichtigung der in Modul 3 Abschnitt 3.2.2 aufbereiteten Therapieempfehlungen, von einer Weiterentwicklung des Versorgungsgeschehens gesprochen werden, weswegen nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich aus dem zeitlichen Abstand, mit dem die Studien durchgeführt wurden, ein Verzerrungspotenzial im Rahmen des indirekten Vergleichs resultiert.

In der Gesamtschau sind jedoch, auch unter Berücksichtigung des Studienzeitraums der Studie PSUMMIT 2, sowohl auf Ebene der Einzelstudien, als auch im Kontext des indirekten Vergleichs keine erkennbaren Einschränkungen zu sehen, welche grundsätzlich gegen eine Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Die Randomisierung erfolgt zentral mithilfe eines Web Response-System (IWRS), bei dem jedem Patienten ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen wird. Durch die doppelte Verblindung ist Patienten, Prüfarzten und Prüfpersonal die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen nicht bekannt. Mittels Stratifizierung wird ein Verzerrungspotenzial durch ungleichverteilte relevante

Patientencharakteristika niedrig gehalten. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten.

In der Studie COSMOS beträgt der Anteil der Patienten, welche bis zum Abschluss der 24-wöchigen, Placebo-kontrollierten, verblindeten Behandlungsphase Studienmedikation erhielten ungefähr 90 % in beiden Behandlungsarmen. Der Anteil der Patienten, die auf Grund von unzureichendem Ansprechen für einen Early Escape zu Woche 16 qualifiziert sind, umfasst 20,8 % im Guselkumab-Arm und 47,7 % im Placebo-Arm. Detaillierte Angaben zum Abbruch der Studienmedikation sowie zum Early Escape können Tabelle 4-25 entnommen werden. Gemäß präspezifizierter Analyseregeln werden Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, in der Analyse als Non-Responder gewertet. (85)

Zuzüglich zu den Patienten, die gemäß der im Protokoll präspezifizierten Kriterien als Early Escape-Patienten gewertet werden, sind unter Berücksichtigung der ITT-Label Population der Studie COSMOS 11 Patienten des Guselkumab-Arms (30,5 % aller Guselkumab-Early Escape Patienten) und 8 Patienten des Placebo-Arms (19,5 % aller Placebo-Early Escape-Patienten) dem Early Escape zugeordnet worden, obwohl diese die präspezifizierten Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen. Entsprechend der Analyseregeln (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) im Rahmen der Analyse nach dem ITT-Prinzip werden somit 19 Patienten mittels NRI analysiert, die ohne die Anwendung des Early Escapes grundsätzlich zu Woche 24 als Ansprecher in Frage gekommen wären. Ein damit potenziell vorliegendes Verzerrungspotential wird im Rahmen einer präspezifizierten Sensitivitätsanalyse evaluiert.

Tabelle 4-25: Abbruch der Studienmedikation und Early Escape in der Studie COSMOS

	Guselkumab Q8W	Placebo
	N=173 n (%)	N=86 n (%)
Abbruch der Studienmedikation vor Woche 24	13 (7,5 %)	9 (10,5 %)
Gesamtzahl Early Escape zu Woche 16	36 (20,8 %)	41 (47,7 %)
davon Zuordnung zu Early Escape ohne Erfüllung der notwendigen Kriterien	11 (30,6 %)	08 (19,5 %)
Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q8W: Verabreichung jede achte Woche Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der Studie COSMOS als niedrig eingestuft.

DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Randomisierung erfolgt zentral mithilfe eines Web Response-System (IWRS), bei dem jedem Patienten ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen wird. Durch die doppelte Verblindung ist Patienten, Prüfarzten und Prüfpersonal die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen nicht bekannt. Mittels Stratifizierung wird ein Verzerrungspotenzial durch ungleichverteilte relevante Patientencharakteristika niedrig gehalten. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten.

In der Studie DISCOVER 1 beträgt der Anteil der Patienten, welche bis zum Abschluss der 24-wöchigen, Placebo-kontrollierten, verblindeten Behandlungsphase Studienmedikation erhielten 100 % im Guselkumab-Arm und 68,4 % im Placebo-Arm. Der Anteil der Patienten, die auf Grund von unzureichendem Ansprechen für einen Early Escape zu Woche 16 qualifiziert sind, umfasst 9,1 % im Guselkumab-Arm und 31,6 % im Placebo-Arm. Detaillierte Angaben zum Abbruch der Studienmedikation sowie zum Early Escape können Tabelle 4-26 entnommen werden. Gemäß präspezifizierter Analyseregeln werden alle Patienten, welche im Rahmen des Early Escape eine Initiation bzw. Dosisanpassung der Begleitmedikation erhalten, in der Analyse als Non-Responder gewertet. (117)

Tabelle 4-26: Abbruch der Studienmedikation und Early Escape in der Studie DISCOVER 1

	Guselkumab Q8W	Placebo
	N=22 n (%)	N=19 n (%)
Abbruch der Studienmedikation vor Woche 24	0 (0,0 %)	6 (31,6 %)
Early Escape zu Woche 16	2 (9,1 %)	6 (31,6 %)
Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q8W: Verabreichung jede achte Woche		
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der Studie DISCOVER 1 als niedrig eingestuft.

PSUMMIT 2

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Randomisierung erfolgt mittels computergestützter dynamischer zentraler Sequenz zur Minimierung des Risikos einer Ungleichverteilung. Für die Randomisierung wird das IVRS oder das IWRS verwendet, das

jedem Patienten einen spezifischen Behandlungscode zuweist. Durch die doppelte Verblindung ist Patienten, Prüfarzten und Prüfpersonal die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen nicht bekannt. Mittels Stratifizierung wird ein Verzerrungspotenzial durch ungleichverteilte relevante Patientencharakteristika niedrig gehalten. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten.

In der Studie PSUMMIT 2 beträgt der Anteil der Patienten, welche bis zum Abschluss der 24-wöchigen, Placebo-kontrollierten, verblindeten Behandlungsphase Studienmedikation erhielten 96,2 % im Ustekinumab 45 mg-Arm und 75,0 % im Placebo-Arm. Der Anteil der Patienten, die auf Grund von unzureichendem Ansprechen für einen Early Escape zu Woche 16 qualifiziert sind, umfasst 11,5 % im Ustekinumab 45 mg-Arm und 25,0 % im Placebo-Arm. Detaillierte Angaben zum Abbruch der Studienmedikation sowie zum Early Escape können Tabelle 4-27 entnommen werden. Gemäß präspezifizierter Analyseregeln wird für alle Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, der letzte verfügbare Wert vor dem Early Escape zu Woche 16 bis Woche 24 fortgeschrieben und in die Analyse einbezogen. Im indirekten Vergleich mit den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ist durch die Fortschreibung der Werte keine Verzerrung zu erwarten, da der Non-Responder-Status der betreffenden Patienten durch die Qualifikation für ein Early Escape gesichert ist (118).

Tabelle 4-27: Abbruch der Studienmedikation und Early Escape in der Studie PSUMMIT 2

	Ustekinumab 45 mg	Placebo
	N=26 n (%)	N=24 n (%)
Abbruch der Studienmedikation vor Woche 24	1 (3,8 %)	6 (25,0 %)
Early Escape zu Woche 16	3 (11,5 %)	6 (25,0 %)
Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der Studie PSUMMIT 2 als niedrig eingestuft.

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 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität												Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	Gesamtüberleben	ACR-Ansprechen	HAQ-DI	TJC68	SJC66	PatGA	PAP	LEI	DSS	BASDAI	PASI	DLQI	FACIT-F	SF-36	UE
COSMOS^a	Ja*	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
DISCOVER 1^a	Ja*	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
PSUMMIT 2^a	Ja*	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
*Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert a: Ergebnisse zu Woche 24 Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DSS: Dactylitis Severity Score; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; PAP: Patient's Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; ; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument															

4.3.2.1.3.1 Endpunkte - indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1 American College of Rheumatology (ACR)-Ansprechen- RCT

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

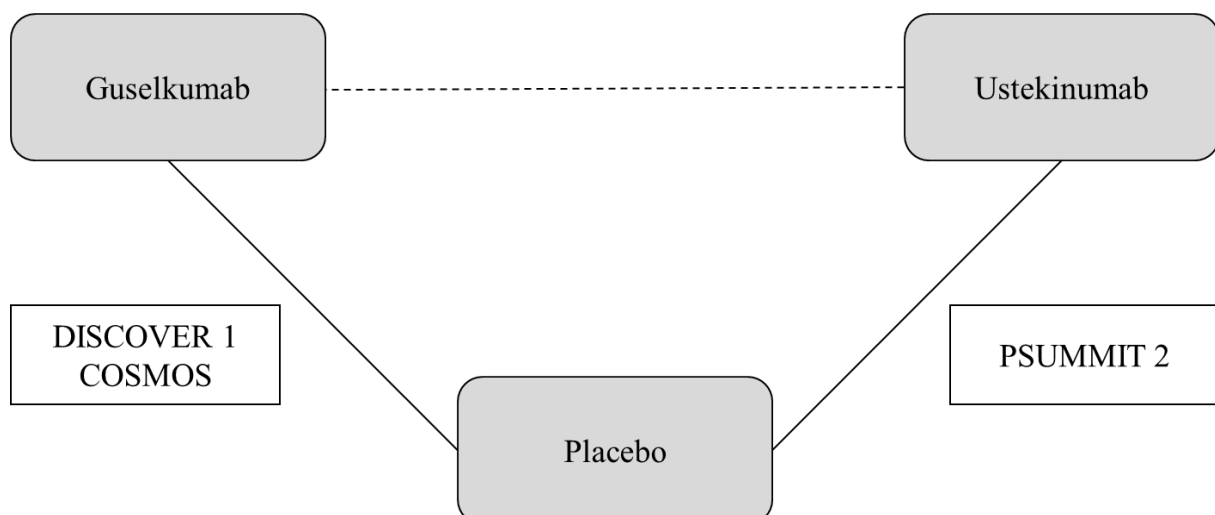
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt ACR herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Guselkumab (zbAM)	Placebo (Brückenkompertor)	Ustekinumab (zVT)
2	DISCOVER 1 COSMOS	• •	• •	
1	PSUMMIT 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-6: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ACR-Ansprechen



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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von ACR-Ansprechen

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Das ACR-Ansprechen erlaubt die Beurteilung des Ausmaßes der Krankheitsaktivität sowie die Evaluation der Verbesserung dieser. Das ACR-Ansprechen umfasst die folgenden Einzelkomponenten: • Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke mittels Tender Joint Count 68 (TJC68) • Anzahl geschwollener Gelenke mittels Swollen Joint Count 66 (SJC66) • Physische Funktionalität mittels Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) • Krankheitsaktivität durch den Arzt berichtet mittels Physician's Global Assessment of Disease Activity (PhGA) • Patientenberichtete Krankheitsaktivität mittels Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA) • Patientenberichteter Schmerz mittels Patient's Assessment of Pain (PAP) • Konzentration des C-reaktiven Protein mittels C-Reactive Proteine (CRP) Die Bewertung der Ansprechrates erfolgt auf Basis des ACR 20 bzw. ACR 70. Diese Endpunkte beschreiben eine zwanzig- bzw. siebzigprozentige Verbesserung in der Anzahl der druckschmerzempfindlichen (TJC68) sowie geschwollenen (SJC66) Gelenke sowie eine jeweils mindestens zwanzig-, bzw. siebzigprozentige Verbesserung in mindestens drei der verbleibenden fünf Komponenten. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Label-Population, d.h. sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B. Die statistische Auswertung umfasst die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI und p-Wert, unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für das ACR-Ansprechen erfolgt für Patienten mit fehlenden Werten eine Non-Responder Imputation (NRI). Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunkts berücksichtigt Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, nur mittels NRI, sofern in Folge des Early Escape das jeweils gemäß Randomisierung vorgesehene Behandlungsregime nicht bis Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase fortgesetzt wurde. Patienten, welche die per Randomisierung vorgesehene Behandlung bis Woche 24 fortsetzen, werden As-Observed analysiert. Für die Studie COSMOS werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	Die Operationalisierung des ACR-Ansprechens erfolgt analog zur Studie COSMOS. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studie COSMOS. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Die Operationalisierung des ACR-Ansprechens erfolgt analog zu den Studien COSMOS und DISCOVER 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1. Für die Studie PSUMMIT 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.

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 ACR-Ansprechen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DISCOVER 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien zu Ustekinumab						
PSUMMIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Die Daten des Endpunktes ACR-Ansprechen werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt ACR-Ansprechen in der Studie COSMOS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Daten des Endpunktes

ACR-Ansprechen werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt ACR-Ansprechen in der Studie DISCOVER 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

PSUMMIT 2

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Daten des Endpunktes ACR-Ansprechen werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt ACR-Ansprechen in der Studie PSUMMIT 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: ACR-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-32: Ergebnisse für ACR-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
ACR 20-Ansprechen					
COSMOS	79/173 (45,7 %)	16/86 (18,6 %)	3,68 [1,98; 6,83] p<0,0001	2,45 [1,53; 3,93] p=0,0002	27,10 % [16,00 %; 38,10 %] p<0,0001
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	86/173 (49,7 %)	16/86 (18,6 %)	4,33 [2,33; 8,04] p<0,0001	2,67 [1,68; 4,26] p<0,0001	31,10 % [20,00 %; 42,20 %] p<0,0001
DISCOVER 1	13/22 (59,1 %)	4/19 (21,1 %)	5,42 [1,35; 21,80] p=0,0149	2,81 [1,10; 7,17] p=0,0310	38,00 % [10,50 %; 65,60 %] p=0,0068
ACR 70-Ansprechen					
COSMOS	13/173 (7,5 %)	1/86 (1,2 %)	6,91 [0,89; 53,70] p=0,0336	6,46 [0,86; 48,59] p=0,0699	6,40 % [1,80 %; 10,90 %] p=0,0060
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	13/173 (7,5 %)	1/86 (1,2 %)	6,91 [0,89; 53,70] p=0,0336	6,46 [0,86; 48,59] p=0,0699	6,40 % [1,80 %; 10,90 %] p=0,0060
DISCOVER 1	1/22 (4,5 %)	0/19 (0,0 %)	2,72 [0,10; 70,79] ^c	2,60 [0,11; 60,23] ^c	4,50 % [-4,20 %; 13,20 %] p=0,3060
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (COSMOS: Guselkumab-Arm: 5 (2,9%), Placebo-Arm: 3 (3,5%); DISCOVER 1: Guselkumab-Arm: 0 (0%), Placebo-Arm 3 (15,8%)) c: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 79 Ereignisse (45,7 %) und im Placebo-Arm 16 Ereignisse (18,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,68 [1,98; 6,83]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,45 [1,53; 3,93]; p=0,0002) und die Risikodifferenz (RD=27,10 % [16,00 %; 38,10 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 86 Ereignisse (49,7 %) und im Placebo-Arm 16 Ereignisse (18,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,33 [2,33; 8,04]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,67 [1,68; 4,26]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=31,10 % [20,00 %; 42,20 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 13 Ereignisse (59,1 %) und im Placebo-Arm 4 Ereignisse (21,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,42 [1,35; 21,80]; $p=0,0149$), das Relative Risiko (RR=2,81 [1,10; 7,17]; $p=0,0310$) und die Risikodifferenz (RD=38,00 % [10,50 %; 65,60 %]; $p=0,0068$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab..

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 13 Ereignisse (7,5 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignisse (1,2 %). Für das Odds Ratio (OR=6,91 [0,89; 53,70]; $p=0,0336$) und die Risikodifferenz (RD=6,40 % [1,80 %; 10,90 %]; $p=0,0060$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 13 Ereignisse (7,5 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignisse (1,2 %). Für das Odds Ratio (OR=6,91 [0,89; 53,70]; $p=0,0336$) und die Risikodifferenz (RD=6,40 % [1,80 %; 10,90 %]; $p=0,0060$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Für das Relative Risiko ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 1 Ereignis (4,5 %) und im Placebo-Arm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: ACR-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-33: Ergebnisse für ACR-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
ACR 20-Ansprechen					
PSUMMIT 2	13/26 (50,0 %)	5/24 (20,8 %)	3,80 [1,09; 13,26] p=0,0336	2,40 [1,01; 5,73] p=0,0484	29,20 % [4,00 %; 54,30 %] p=0,0231
ACR 70-Ansprechen					
PSUMMIT 2	3/26 (11,5 %)	1/24 (4,2 %)	3,00 [0,29; 31,01] p=0,3420	2,77 [0,31; 24,85] p=0,3629	7,40 % [-7,30 %; 22,00 %] p=0,3241
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (PSUMMIT 2: Ustekinumab-Arm: 2 (7,7%), Placebo-Arm 1 (4,2%)) Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 13 Ereignisse (50,0 %) und im Placebo-Arm 5 Ereignisse (20,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,80 [1,09; 13,26]; p=0,0336), das Relative Risiko (RR=2,40 [1,01; 5,73]; p=0,0484) und die Risikodifferenz (RD=29,20 % [4,00 %; 54,30 %]; p=0,0231) signifikante Unterschiede zugunsten von Ustekinumab.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 3 Ereignisse (11,5 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignisse (4,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des ACR-Ansprechens weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): ACR 20-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

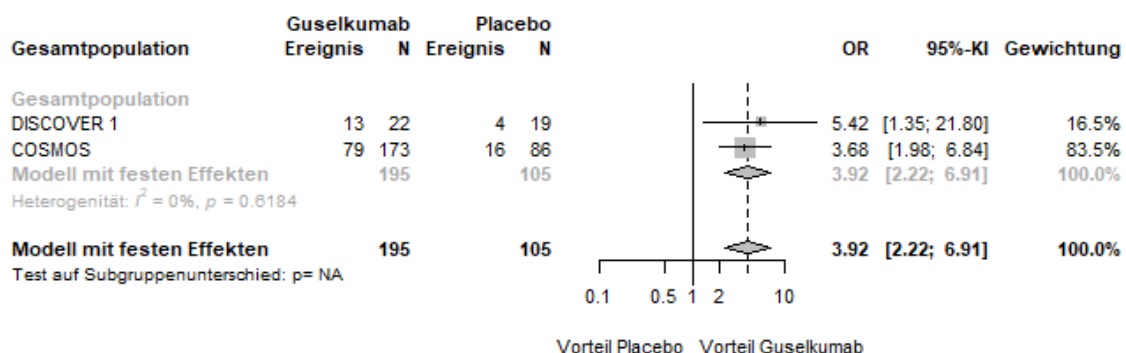
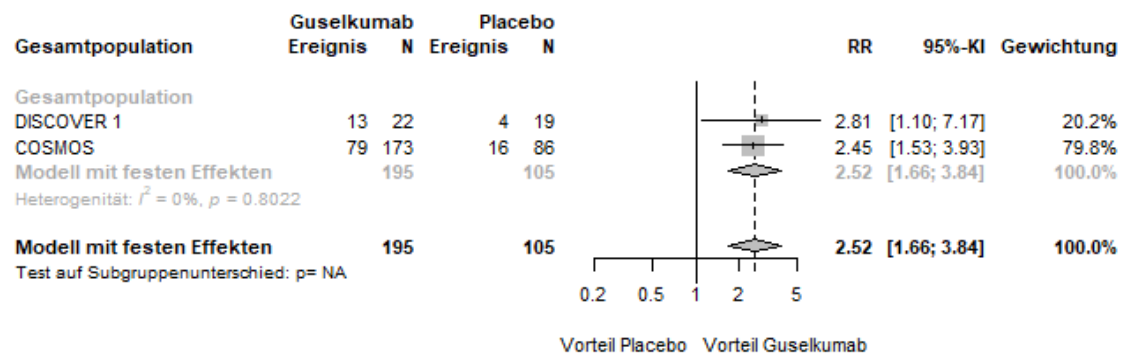


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

*Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): ACR 70-Ansprechen zu Woche 24*

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

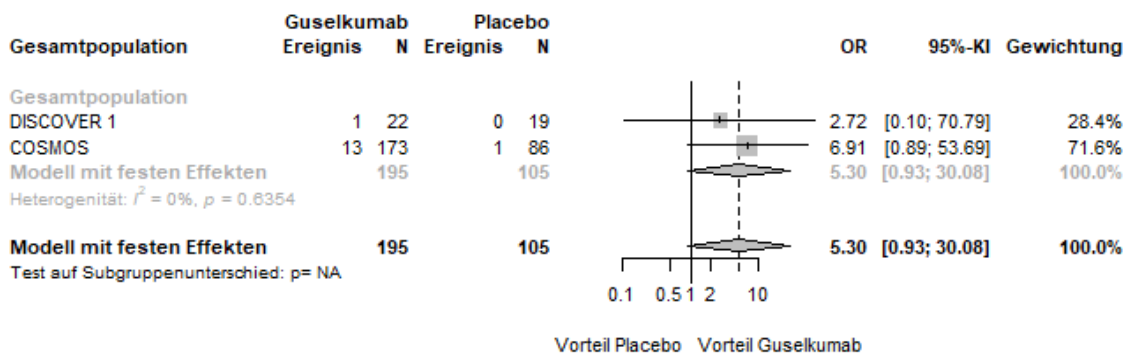


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

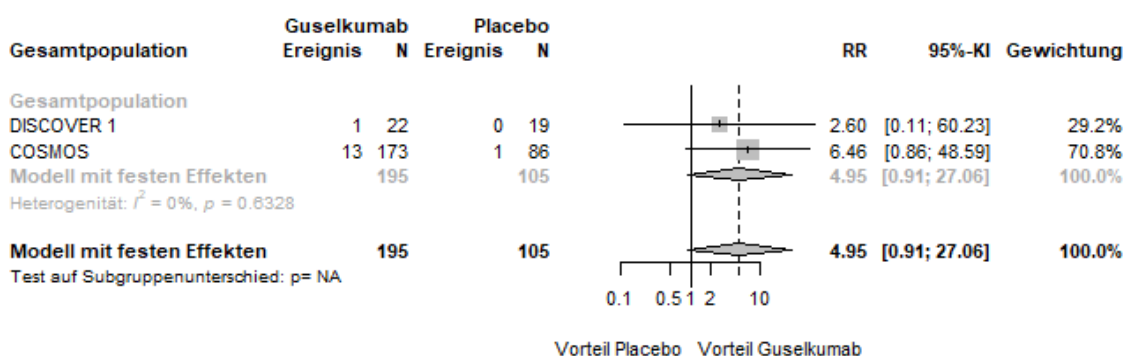


Tabelle 4-34: Ergebnisse der Meta-Analyse für ACR-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
ACR 20-Ansprechen		
Meta-Analyse	3,92 [2,22; 6,91] p<0,0001	2,52 [1,66; 3,84] p<0,0001
Heterogenität ^b	p=0,6184	p=0,8022
ACR 70-Ansprechen		
Meta-Analyse	5,30 [0,93; 30,08] p=0,0596	4,95 [0,91; 27,06] p=0,0647
Heterogenität ^b	p=0,6354	p=0,6328
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 3,92 [2,22; 6,91]; p<0,0001) und das Relative Risiko (RR: 2,52 [1,66; 3,84]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): ACR 20-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

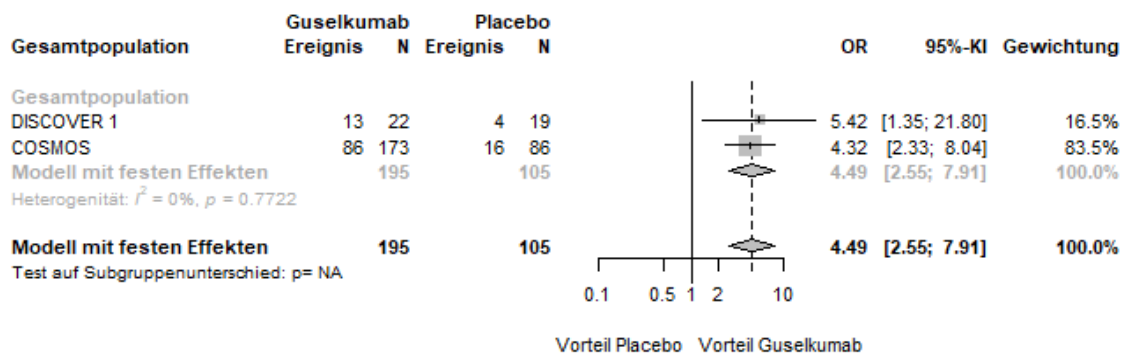
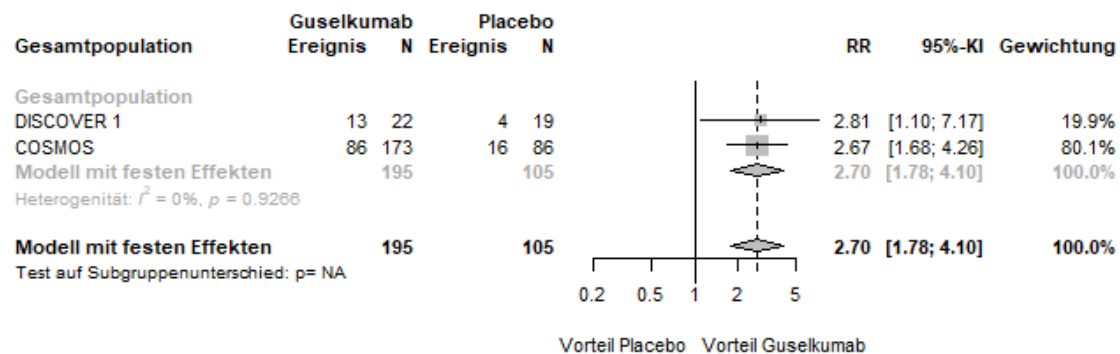


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): ACR 70-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

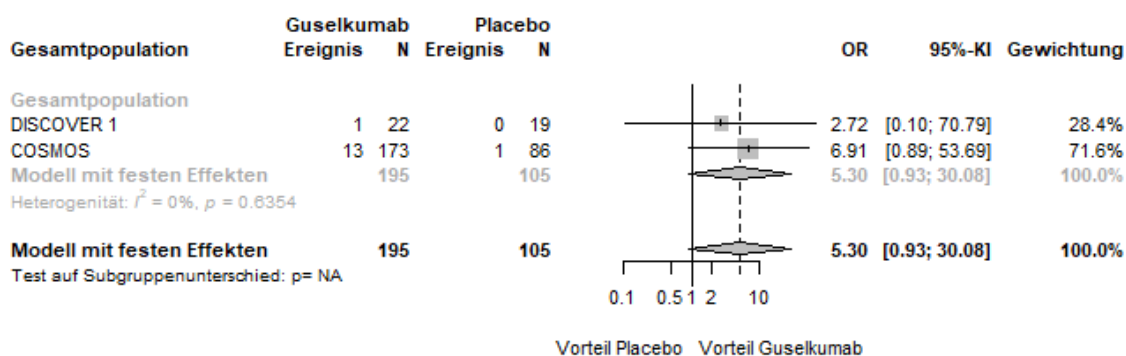


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

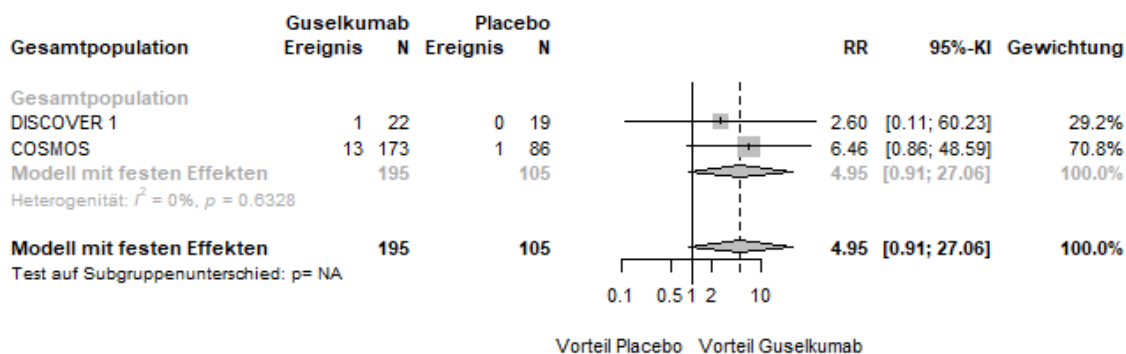


Tabelle 4-35: Ergebnisse der Meta-Analyse für ACR-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
ACR 20-Ansprechen		
<i>Meta-Analyse</i>	4,49 [2,55; 7,91] p<0,0001	2,70 [1,78; 4,10] p<0,0001
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,7722	p=0,9266
ACR 70-Ansprechen		
<i>Meta-Analyse</i>	5,30 [0,93; 30,08] p=0,0596	4,95 [0,91; 27,06] p=0,0647
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,6354	p=0,6328
^a : Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur ^b : p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 4,49 [2,55; 7,91]; p<0,0001) und das Relative Risiko (2,70 [1,78; 4,10]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Indirekte Vergleiche: ACR-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-36: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für ACR-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT

Endpunkt Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
ACR 20-Ansprechen						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	3,92 [2,22; 6,91]	2,52 [1,66; 3,84]	3,80 [1,09; 13,26]	2,40 [1,01; 5,73]	1,03 [0,26; 4,07] p=0,9645	1,05 [0,40; 2,76] p=0,9199
COSMOS (<i>Sensitivitäts- analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	4,49 [2,55; 7,91]	2,70 [1,78; 4,10]	3,80 [1,09; 13,26]	2,40 [1,01; 5,73]	1,18 [0,30; 4,66] p=0,8119	1,12 [0,43; 2,95] p=0,8116
ACR 70-Ansprechen						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	5,30 [0,93; 30,08]	4,95 [0,91; 27,06]	3,00 [0,29; 31,01]	2,77 [0,31; 24,85]	1,77 [0,10; 32,46] p=0,7013	1,79 [0,11; 28,62] p=0,6810
COSMOS (<i>Sensitivitäts- analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	5,30 [0,93; 30,08]	4,95 [0,91; 27,06]	3,00 [0,29; 31,01]	2,77 [0,31; 24,85]	1,77 [0,10; 32,46] p=0,7013	1,79 [0,11; 28,62] p=0,6810
a: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

4.3.2.1.3.1.2 Tender Joint Count 68 (TJC68) bzw. Swollen Joint Count 66 (SJC66) - indirekte Vergleiche aus RCT

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

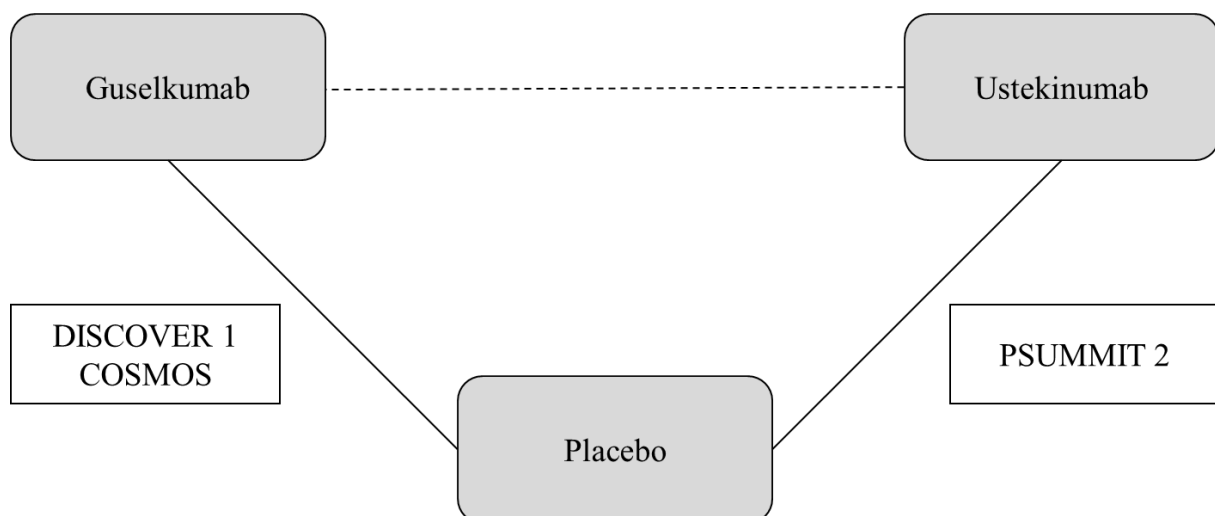
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-37: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt TJC68 bzw. SJC66 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Guselkumab (zbAM)	Placebo (Brückenkompertor)	Ustekinumab (zVT)
2	DISCOVER 1 COSMOS	• •	• •	
1	PSUMMIT 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-15: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt TJC68 bzw. SJC66



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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von TJC68

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Beim TJC68 werden durch den Arzt 68 Gelenke auf Druckempfindlichkeit untersucht. Die Beurteilung der einzelnen Gelenke erfolgt jeweils auf einer 2-Punkte-Skala: • Wert 0: Kein Druckschmerz • Wert 1: Druckschmerz vorhanden Der TJC68 kann Werte von 0 bis 68 einnehmen, wobei höhere Werte einer höheren Anzahl betroffener Gelenke entsprechen. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Label-Population, d.h. sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B, für die ein Baseline-Wert und ein Verlaufswert zum jeweiligen Analysezeitpunkt vorlag. Die statistische Auswertung umfasst die Differenz der mittleren Veränderungen zu den jeweiligen Analysezeitpunkten gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes. Die mittlere Veränderung je Behandlungsarm wird mittels der Methode der kleinsten Quadrate als LS Mittelwert ermittelt. Die Ableitung der LS Mittelwerte je Behandlungsarm und deren Differenz, jeweils inklusive 95 %-KI und p-Wert des Behandlungseffekts, erfolgt aus einem gemischten Modell wiederholter Messungen (MMRM), welches die Ausgangswerte, die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlung und Erhebungszeitpunkt als fixe Effekte und die Studienteilnehmer als zufällige Effekte berücksichtigt. Die Berechnung des standardisierten Effektmaßes erfolgt gemäß Hedges' g. Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunkts berücksichtigt Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, nur als fehlende Werte, sofern in Folge des Early Escape das jeweils gemäß Randomisierung vorgesehene Behandlungsregime nicht bis Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase fortgesetzt wurde. Patienten, welche die per Randomisierung vorgesehene Behandlung bis Woche 24 fortsetzen, werden As-Observed analysiert. Für die Studie COSMOS werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	Die Operationalisierung des TJC68 erfolgt analog zur Studie COSMOS Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studie COSMOS. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt
Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Die Operationalisierung des TJC68 erfolgt analog zu den Studie COSMOS und DISCOVER 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1. Für die Studie PSUMMIT 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt

Tabelle 4-39: Operationalisierung von SJC66

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Beim SJC66 werden durch den Arzt 66 Gelenke auf Schwellung untersucht. Die Beurteilung der einzelnen Gelenke erfolgt jeweils auf einer 2-Punkte-Skala: • Wert 0: Kein Druckschmerz • Wert 1: Druckschmerz vorhanden Der SJC66 kann Werte von 0 bis 66 einnehmen, wobei höhere Werte einer höheren Anzahl betroffener Gelenke entsprechen. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Label-Population, d.h. sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B, für die ein Baseline-Wert und ein Verlaufswert zum jeweiligen Analysezeitpunkt vorlag. Die statistische Auswertung umfasst die Differenz der mittleren Veränderungen zu den jeweiligen Analysezeitpunkten gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes. Die mittlere Veränderung je Behandlungsarm wird mittels der Methode der kleinsten Quadrate als LS Mittelwert ermittelt. Die Ableitung der LS Mittelwerts je Behandlungsarm und deren Differenz, jeweils inklusive 95 %-KI und p-Wert des Behandlungseffekts, erfolgt aus einem gemischten Modell wiederholter Messungen (MMRM), welches die Ausgangswerte, die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlung und Erhebungszeitpunkt als fixe Effekte und die Studienteilnehmer als zufällige Effekte berücksichtigt. Die Berechnung des standardisierten Effektmaßes erfolgt gemäß Hedges' g. Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunkts berücksichtigt Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, nur als fehlende Werte, sofern in Folge des Early Escape das jeweils gemäß Randomisierung vorgesehene Behandlungsregime nicht bis Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase fortgesetzt wurde. Patienten, welche die per Randomisierung vorgesehene Behandlung bis Woche 24 fortsetzen, werden As-Observed analysiert. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	Die Operationalisierung des SJC66 erfolgt analog zur Studie COSMOS Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studie COSMOS. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt
Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Die Operationalisierung des SJC66 erfolgt analog zu den Studie COSMOS und DISCOVER 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1. Für die Studie PSUMMIT 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TJC68 bzw. SJC66 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DISCOVER 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien zu Ustekinumab						
PSUMMIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Die Daten des Endpunktes SJC68 bzw. TJC66 werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt SJC68 bzw. TJC66 in der Studie COSMOS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Daten des Endpunktes SJC68 bzw. TJC66 werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel

4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt SJC68 bzw. TJC66 in der Studie DISCOVER 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

PSUMMIT 2

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Daten des Endpunktes SJC68 bzw. TJC66 werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt SJC68 bzw. TJC66 in der Studie PSUMMIT 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: Mittlere absolute Veränderung im TJC68 bzw. SJC66 zu Woche 24

Tabelle 4-41: Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 bzw. SJC66 zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
Studie	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %-KI] ^c
Mittlere absolute Veränderung im TJC68										
COSMOS	168	20,99 (13,40)	11,81 (0,59)	-8,05 (0,64)	83	18,06 (10,86)	15,81 (0,85)	-4,16 (0,92)	-3,89 [-6,09; -1,69] p=0,0006	-0,47 [-0,73; -0,20]
COSMOS (Sensitivitäts- analyse)	168	20,99 (13,40)	10,87 (0,60)	-8,98 (0,64)	83	18,06 (10,86)	15,79 (0,85)	-4,18 (0,92)	-4,80 [-7,00; -2,60] p<0,0001	-0,57 [-0,84; -0,31]
DISCOVER 1	22	19,82 (15,23)	7,90 (1,69)	-11,41 (1,81)	16	20,02 (13,68)	13,42 (1,96)	-5,77 (2,09)	-5,64 [-11,10; -0,19] p=0,0427	-0,66 [-1,32; 0,01]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66										
COSMOS	168	10,21 (6,80)	4,62 (0,34)	-5,10 (0,36)	83	8,95 (5,79)	7,16 (0,48)	-2,63 (0,51)	-2,47 [-3,70; -1,24] p<0,0001	-0,53 [-0,80; -0,26]
COSMOS (Sensitivitäts- analyse)	168	10,21 (6,80)	3,78 (0,34)	-5,93 (0,36)	83	8,95 (5,79)	7,14 (0,48)	-2,65 (0,51)	-3,28 [-4,51; -2,05] p<0,0001	-0,70 [-0,97; -0,43]
DISCOVER 1	22	12,23 (12,90)	2,99 (0,98)	-6,82 (1,04)	16	9,81 (6,17)	5,58 (1,13)	-4,37 (1,20)	-2,45 [-5,59; 0,69] p=0,1252	-0,49 [-1,15; 0,16]

Endpunkt	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
Studie	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %-KI] ^c
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert b: LS-MW Differenz inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung zu Baseline als abhängige Variable; Studienteilnehmer als unabhängige Variable mit zufälligen Effekten; Ausgangswerte, Behandlung, Auswertungszeitpunkt und Interaktion Behandlung * Auswertungszeitpunkt als unabhängige Variablen mit festen Effekten c: SMD berechnet als Hedges'g Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 im Guselkumab-Arm ein LS-Mittelwert von -8,05 (SE: 0,64) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -4,16 (SE: 0,92). Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -3,89 [-6,09; -1,69]; $p=0,0006$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,47 [-0,73; -0,20]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 im Guselkumab-Arm ein LS-Mittelwert von -8,98 (SE: 0,64) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -4,18 (SE: 0,92). Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -4,80 [-7,00; -2,60]; $p<0,0001$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,57 [-0,84; -0,31]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 im Guselkumab-Arm ein LS-Mittelwert von -11,41 (SE: 1,81) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -5,77 (SE: 2,09). Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -5,64 [-11,10; -0,19]; $p=0,0427$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im SJC66 zu Woche 24 im Guselkumab-Arm ein LS-Mittelwert von -5,10 (SE: 0,36) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -2,63 (SE: 0,51). Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -2,47 [-3,70; -1,24]; $p<0,0001$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,53 [-0,80; -0,26]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im SJC66 zu Woche 24 im Guselkumab-Arm ein LS-Mittelwert von -5,93 (SE: 0,36) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -2,65 (SE: 0,51). Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -3,28 [-4,51; -2,05]; $p<0,0001$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,70 [-0,97; -0,43]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im SJC66 zu Woche 24 im Guselkumab-Arm ein LS-Mittelwert von -6,82 (SE: 1,04) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -4,37 (SE: 1,20). Für die Differenz der LS-Mittelwerte ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: Mittlere absolute Veränderung im TJC68 bzw. SJC66 zu Woche 24

Tabelle 4-42: Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 bzw. SJC66 zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
Studie	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %-KI] ^c
Mittlere absolute Veränderung im TJC68										
PSUMMIT 2	26	27,65 (14,13)	16,34 (2,15)	-9,66 (2,31)	23	19,88 (14,07)	24,40 (2,31)	-1,81 (2,49)	-7,85 [-14,60; -1,09] p=0,0231	-0,65 [-1,23; -0,07]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66										
PSUMMIT 2	26	15,96 (8,54)	7,84 (1,28)	-6,75 (1,38)	23	11,96 (9,98)	13,74 (1,36)	-0,97 (1,47)	-5,77 [-9,76; -1,78] p=0,0048	-0,81 [-1,39; -0,22]
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert b: LS-MW Differenz inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung zu Baseline als abhängige Variable; Studienteilnehmer als unabhängige Variable mit zufälligen Effekten; Ausgangswerte, Behandlung, Auswertungszeitpunkt und Interaktion Behandlung * Auswertungszeitpunkt als unabhängige Variablen mit festen Effekten c: SMD berechnet als Hedges'g Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm ein LS-Mittelwert von -9,66 (SE: 2,31) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -1,81 (SE: 2,49). Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -7,85 [-14,60; -1,09]; $p=0,0231$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Ustekinumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,65 [-1,23; -0,07] ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Ustekinumab.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im SJC66 zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm ein LS-Mittelwert von -6,75 (SE: 1,38) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -0,97 (SE: 1,47). Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -5,77 [-9,76; -1,78]; $p=0,0048$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Ustekinumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,81 [-1,39; -0,22]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Ustekinumab.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des TJC68 bzw. SJC66 weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-16: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

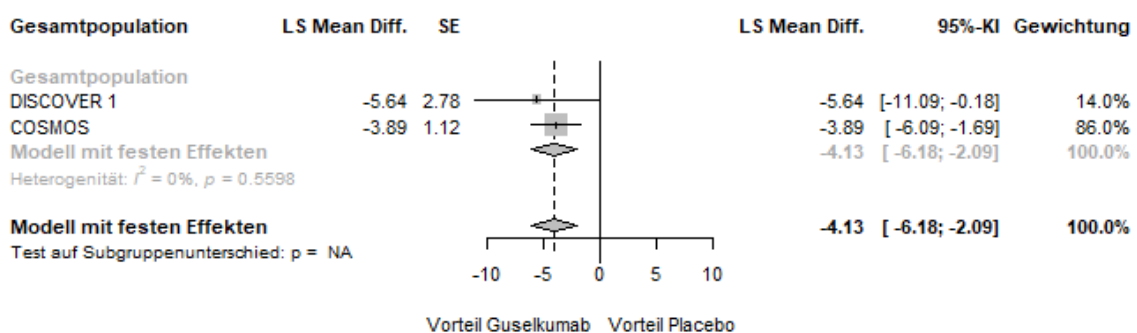
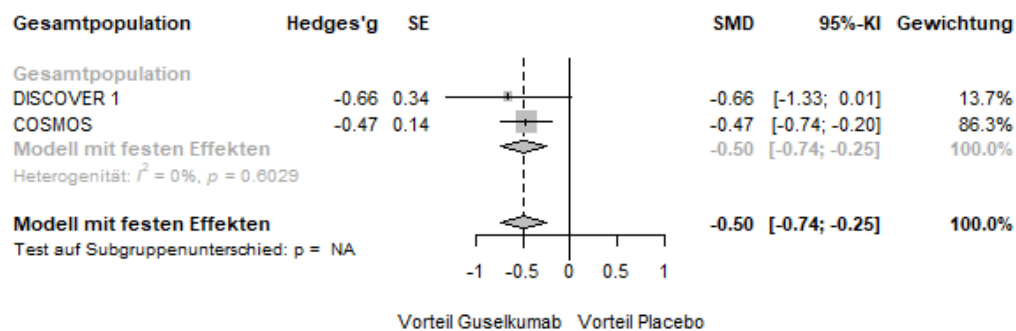


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Mittlere absolute Veränderung im SJC66 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im SJC66 zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-18: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im SJC66 zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

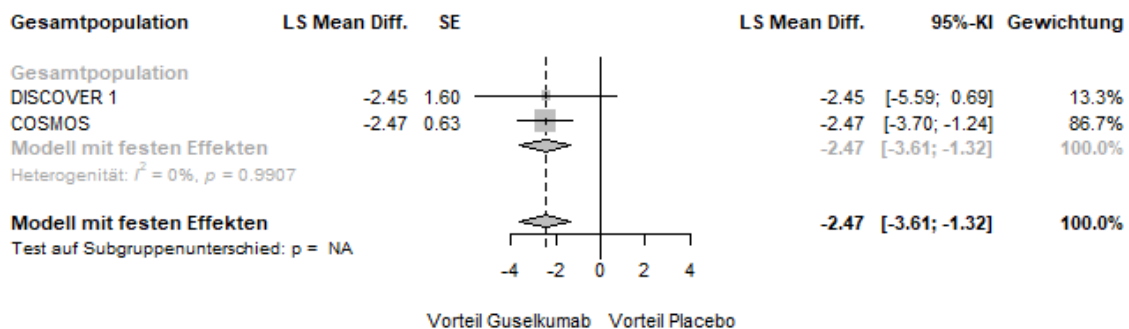


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im SCJ66 zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

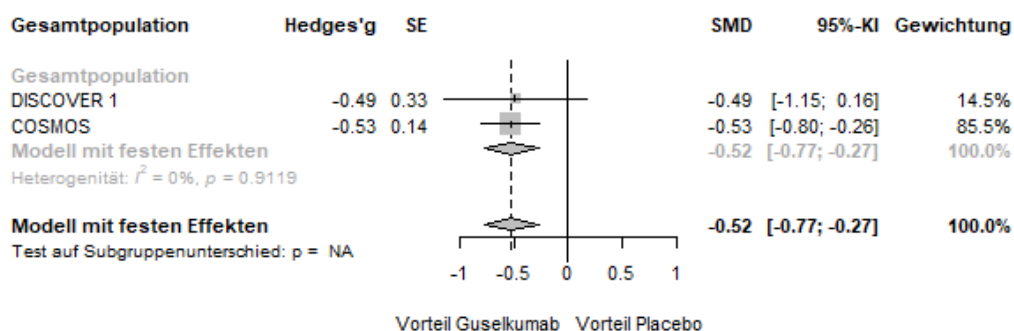


Tabelle 4-43: Ergebnisse der Meta-Analyse für TJ68 bzw. SJC66 zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Mittlere absolute Veränderung im TJC68		
Meta-Analyse	-4,13 [-6,18; -2,09] p<0,0001	-0,50 [-0,74; -0,25] p<0,0001
Heterogenität ^b	p=0,5598	p=0,6029
Mittlere absolute Veränderung im SJC66		
Meta-Analyse	-2,47 [-3,61; -1,32] p<0,0001	-0,52 [-0,77; -0,27] p<0,0001
Heterogenität ^b	p=0,9907	p=0,9119
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz b: p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergibt sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -4,13 [-6,18; -2,09]; p<0,0001) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,50 [-0,74; -0,25]; p<0,0001) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergibt sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im SJC66 zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -2,47 [-3,61; -1,32]; $p < 0,0001$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,52 [-0,77; -0,27]; $p < 0,0001$) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

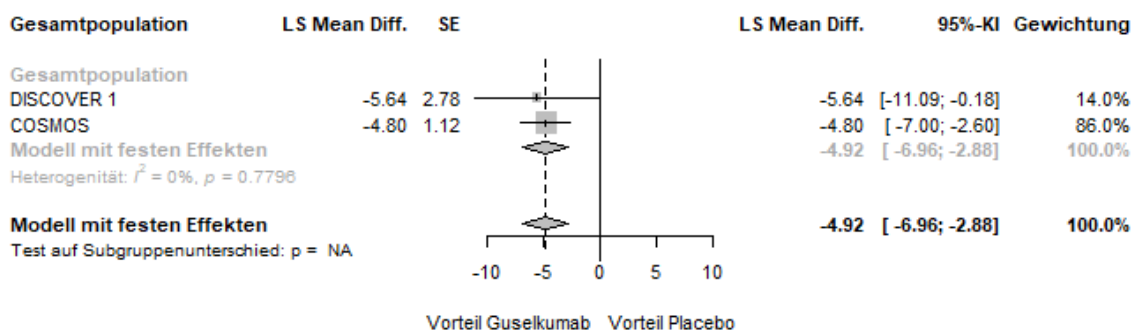
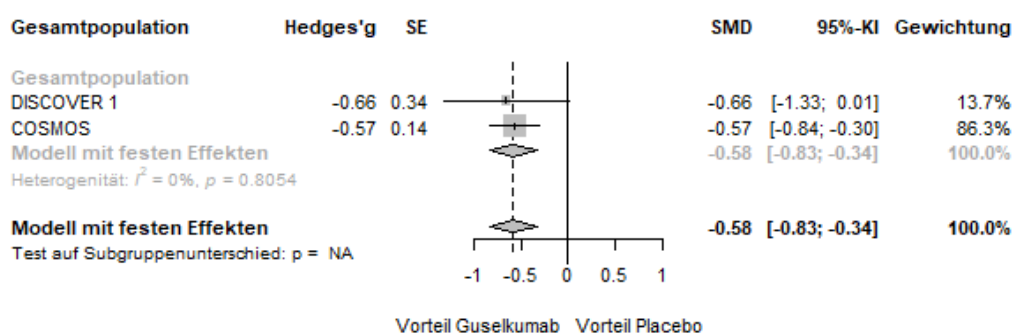


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Mittlere absolute Veränderung im SCJ66 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im SCJ66 zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-22: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im SCJ66 zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

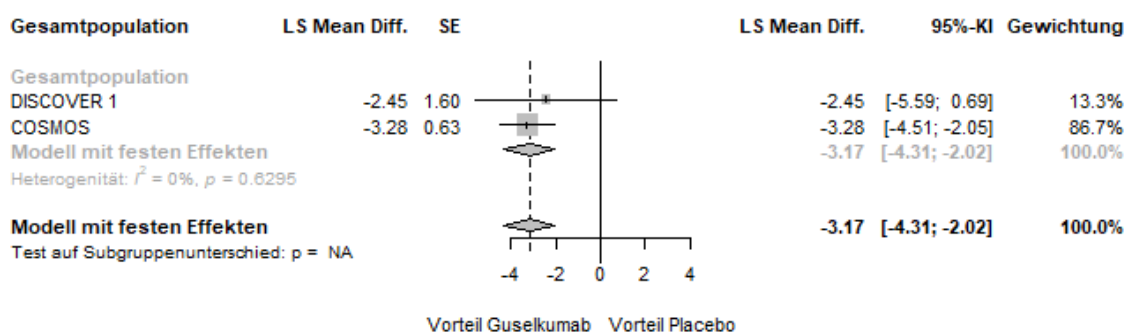


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im SCJ66 zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

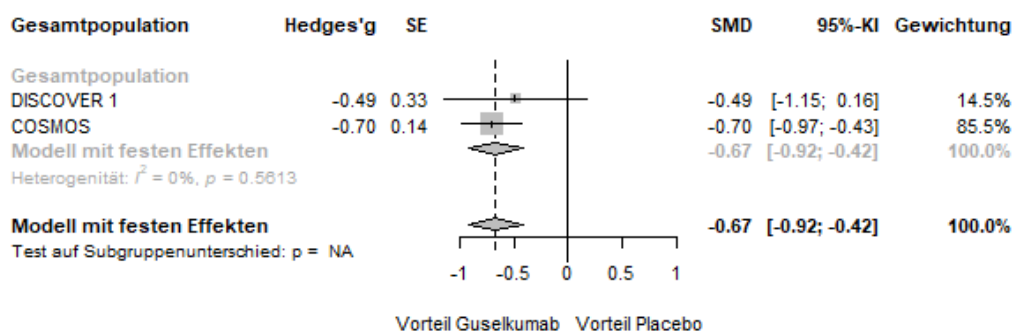


Tabelle 4-44: Ergebnisse der Meta-Analyse für TJ68 bzw. SJC66 zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Mittlere absolute Veränderung im TJ68		
<i>Meta-Analyse</i>	-4,92 [-6,96; -2,88] p<0,0001	-0,58 [-0,83; -0,34] p<0,0001
<i>Heterogenität</i> ^b	p=0,7796	p=0,7842
Mittlere absolute Veränderung im SJC66		
<i>Meta-Analyse</i>	-3,17 [-4,31; -2,02] p<0,0001	-0,67 [-0,92; -0,42] p<0,0001
<i>Heterogenität</i> ^b	p=0,6295	p=0,5613
^a : Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz ^b : p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergibt sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im TJ68 zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -4,92 [-6,96; -2,88]; p<0,0001) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,58 [-0,83; -0,34]; p<0,0001) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergibt sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im SJC66 zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -3,17 [-4,31; -2,02]; p<0,0001) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,67 [-0,92; -0,42]; p<0,0001) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Indirekte Vergleiche: Mittlere absolute Veränderung im TJC68 bzw. SJC66 zu Woche 24

Tabelle 4-45: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für TJ68 bzw. SJC66 zu Woche 24 aus RCT

Endpunkt Studie	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert	SMD [95 %-KI]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert	SMD [95 %-KI]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Mittlere absolute Veränderung im TJC68						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-4,13 [-6,18; -2,09]	-0,50 [-0,74; -0,25]	-7,85 [-14,60; -1,09]	-0,65 [-1,23; -0,07]	3,72 [-3,34; 10,77] p=0,3021	0,15 [-0,48; 0,78] p=0,6320
COSMOS (<i>Sensitivitäts-analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-4,92 [-6,96; -2,88]	-0,58 [-0,83; -0,34]	-7,85 [-14,60; -1,09]	-0,65 [-1,23; -0,07]	2,93 [-4,12; 9,99] p=0,4153	0,07 [-0,56; 0,70] p=0,8333
Mittlere absolute Veränderung im SJC66						
COSMOS und DISCOVER vs. PSUMMIT 2	-2,47 [-3,61; -1,32]	-0,52 [-0,77; -0,27]	-5,77 [-9,76; -1,78]	-0,81 [-1,39; -0,22]	3,30 [-0,85; 7,45] p=0,1189	0,29 [-0,35; 0,92] p=0,3785
COSMOS (<i>Sensitivitäts-analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-3,17 [-4,31; -2,02]	-0,67 [-0,92; -0,42]	-5,77 [-9,76; -1,78]	-0,81 [-1,39; -0,22]	2,60 [-1,55; 6,75] p=0,2195	0,14 [-0,50; 0,78] p=0,6650
a: LS-MW Differenz und SMD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im TJC68 zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im SJC66 zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im SJC66 zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

4.3.2.1.3.1.3 Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) - indirekte Vergleiche aus RCT

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

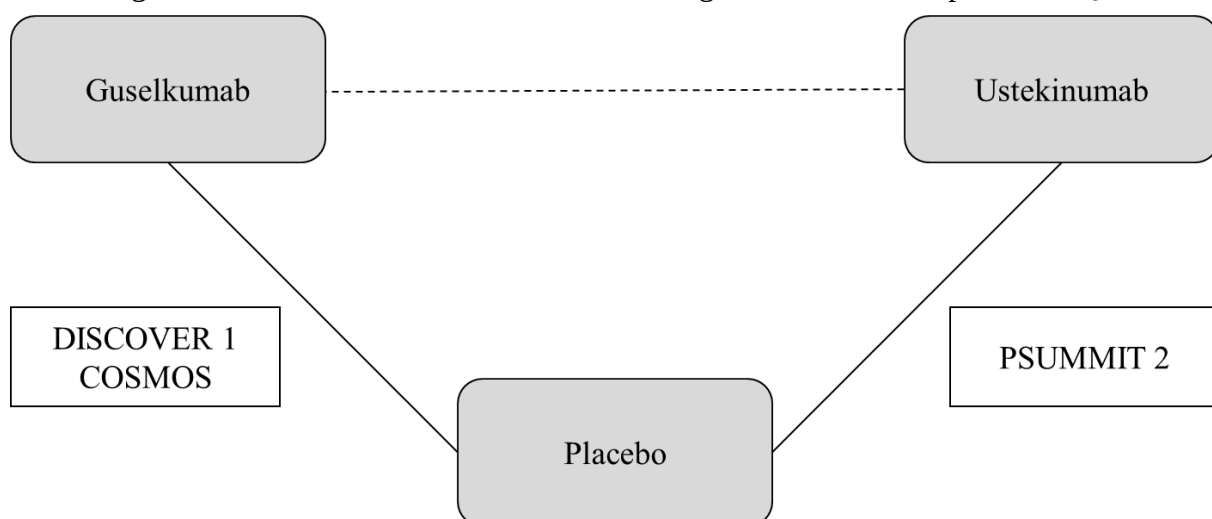
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt HAQ-DI herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Guselkumab (zbAM)	Placebo (Brückenkompertor)	Ustekinumab (zVT)
2	DISCOVER 1 COSMOS	•	•	
1	PSUMMIT 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-24: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt HAQ-DI



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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von HAQ-DI

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Das Instrument HAQ-DI ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Einschätzung der körperlichen Funktionalität. Die Erhebung erfolgt mittels 20 Fragen zu acht Alltagsdomänen: • Ankleiden und Körperpflege (2 Items) • Aufstehen (2 Items) • Essen (3 Items) • Gehen (2 Items) • Hygiene (3 Items) • Erreichbarkeit von Gegenständen (2 Items) • Greifen (3 Items) • Alltägliche Besorgungen und Hausarbeiten (3 Items) Die Beurteilung möglicher krankheitsassoziierter Einschränkungen erfolgt jeweils auf einer 4-Punkte-Skala: • Wert 0: keine Schwierigkeiten (0 Punkte), • Wert 1: kleinere Schwierigkeiten (1 Punkt), • Wert 2: große Schwierigkeiten (2 Punkte), • Wert 3: unfähig zur Durchführung (3 Punkte). Der HAQ-DI-Score ist definiert als die Summe der Punktwerte aus den einzelnen Funktionsbereichen dividiert durch die Anzahl der bewerteten Funktionsbereiche. Es müssen mindestens sechs der acht Funktionsbereiche durch den Patienten bewertet worden sein, damit der Fragebogen ausgewertet werden kann. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Label-Population, d.h. sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B. Die statistische Auswertung umfasst eine Responderanalyse mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte. Es erfolgt die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI und p-Wert, unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für die Responderanalyse des HAQ-DI erfolgt für Patienten mit fehlenden Werten eine Non-Responder Imputation (NRI). Zusätzlich werden die Mittelwerte inklusive Standardabweichung je Studienarm im Studienverlauf angegeben und grafisch dargestellt. Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunkts berücksichtigt Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, nur mittels NRI, sofern in Folge des Early Escape das jeweils gemäß Randomisierung vorgesehene Behandlungsregime nicht bis Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase fortgesetzt wurde. Patienten, welche die per Randomisierung vorgesehene Behandlung bis Woche 24 fortsetzen, werden As-Observed analysiert. Für die Studie COSMOS werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	Die Operationalisierung des HAQ-DI erfolgt analog zur Studie COSMOS Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studie COSMOS. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt

Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Die Operationalisierung des HAQ-DI erfolgt analog zu den Studie COSMOS und DISCOVER 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1. Für die Studie PSUMMIT 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt

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 HAQ-DI in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DISCOVER 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien zu Ustekinumab						
PSUMMIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie COSMOS ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes HAQ-DI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-

Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes HAQ-DI in der Studie COSMOS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-49. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 96,5 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt HAQ-DI in der Studie COSMOS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie DISCOVER 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes HAQ-DI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes HAQ-DI in der Studie DISCOVER 1 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-49. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 88,9 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt HAQ-DI in der Studie DISCOVER 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-49: Rücklaufquote des HAQ-DI in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab (ITT-Label-Population)

HAQ-DI	Guselkumab Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
COSMOS				
Baseline	173	173 (100 %)	86	86 (100 %)
Woche 24	173	168 (97,1 %)	86	83 (96,5 %)
DISCOVER 1				
Baseline	22	22 (100 %)	19	19 (100 %)
Woche 24	22	22 (100 %)	18	16 (88,9 %)
Abkürzungen: HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; N: Anzahl der Patienten				
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

PSUMMIT 2

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie PSUMMIT 2 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes HAQ-DI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes HAQ-DI in der Studie PSUMMIT 2 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-50. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 95,8 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt HAQ-DI in der Studie PSUMMIT 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-50: Rücklaufquote des HAQ-DI in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label-Population)

HAQ-DI	Ustekinumab 45 mg Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
PSUMMIT 2				
Baseline	26	26 (100 %)	24	24 (100 %)
Woche 24	26	26 (100 %)	24	23 (95,8 %)
Abkürzungen: HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; N: Anzahl der Patienten Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

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.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: Verbesserung bzw. Verschlechterung im HAQ-DI-Score zu Woche 24

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im HAQ-DI-Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte					
COSMOS	61/173 (35,3 %)	13/86 (15,1 %)	3,06 [1,57; 5,96] p=0,0007	2,33 [1,36; 4,00] p=0,0021	20,10 % [9,80 %; 30,50 %] p=0,0001
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	67/173 (38,7 %)	13/86 (15,1 %)	3,55 [1,83; 6,90] p=0,0001	2,56 [1,50; 4,37] p=0,0006	23,60 % [13,10 %; 34,10 %] p<0,0001
DISCOVER 1	11/22 (50,0 %)	4/19 (21,1 %)	3,75 [0,94; 14,96] p=0,0580	2,38 [0,90; 6,24] p=0,0792	28,90 % [1,20 %; 56,70 %] p=0,0412
Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte					
COSMOS	11/173 (6,4 %)	9/86 (10,5 %)	0,58 [0,23; 1,46] p=0,2445	0,61 [0,26; 1,41] p=0,2462	-4,10 % [-11,50 %; 3,30 %] p=0,2781
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	11/173 (6,4 %)	9/86 (10,5 %)	0,58 [0,23; 1,46] p=0,2445	0,61 [0,26; 1,41] p=0,2462	-4,10 % [-11,50 %; 3,30 %] p=0,2781
DISCOVER 1	0/22 (0,0 %)	2/19 (10,5 %)	0,16 [0,01; 3,45] ^c	0,17 [0,01; 3,40] ^c	-10,50 % [-24,30 %; 3,30 %] p=0,1349
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (COSMOS: Guselkumab-Arm: 5 (2,9%), Placebo-Arm: 3 (3,5%); DISCOVER 1: Guselkumab-Arm: 0 (0%), Placebo-Arm 3 (15,8%)) c: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 61 Ereignisse (35,3 %) und im Placebo-Arm 13 Ereignisse (15,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,06 [1,57; 5,96]; p=0,0007), das Relative

Risiko (RR=2,33 [1,36; 4,00]; p=0,0021) und die Risikodifferenz (RD=20,10 % [9,80 %; 30,50 %]; p=0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 67 Ereignisse (38,7 %) und im Placebo-Arm 13 Ereignisse (15,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,55 [1,83; 6,90]; p=0,0001), das Relative Risiko (RR=2,56 [1,50; 4,37]; p=0,0006) und die Risikodifferenz (RD=23,60 % [13,10 %; 34,10 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 11 Ereignisse (50,0 %) und im Placebo-Arm 4 Ereignisse (21,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede. Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=28,90 % [1,20 %; 56,70 %]; p=0,0412) zugunsten von Guselkumab.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 11 Ereignisse (6,4 %) und im Placebo-Arm 9 Ereignisse (10,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 im Behandlungsarm 11 Ereignisse (6,4 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (10,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Placebo-Arm 2 Ereignisse (10,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-52: Verlaufswerte bis Woche 24 für den HAQ-DI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Erhebungszeitpunkt	Guselkumab Q8W		Placebo	
Studie		N	MW (SD)	N	MW (SD)
HAQ-DI					
COSMOS	Baseline	172	1,34 (0,58)	86	1,21 (0,61)
	Woche 4	173	1,21 (0,58)	85	1,16 (0,60)
	Woche 8	172	1,15 (0,57)	84	1,14 (0,63)
	Woche 12	169	1,09 (0,61)	85	1,20 (0,59)
	Woche 16	168	1,08 (0,61)	84	1,16 (0,61)
	Woche 20	167	1,11 (0,62)	84	1,16 (0,62)
	Woche 24	167	1,08 (0,61)	83	1,15 (0,63)
DISCOVER 1	Baseline	22	1,34 (0,61)	19	1,57 (0,71)
	Woche 4	21	1,32 (0,64)	18	1,59 (0,73)
	Woche 8	22	1,14 (0,70)	18	1,50 (0,70)
	Woche 16	22	0,98 (0,76)	18	1,49 (0,70)
	Woche 24	22	0,97 (0,63)	16	1,53 (0,76)
Abkürzungen: HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Abbildung 4-25: Verlaufswerte bis Woche 24 für den HAQ-DI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

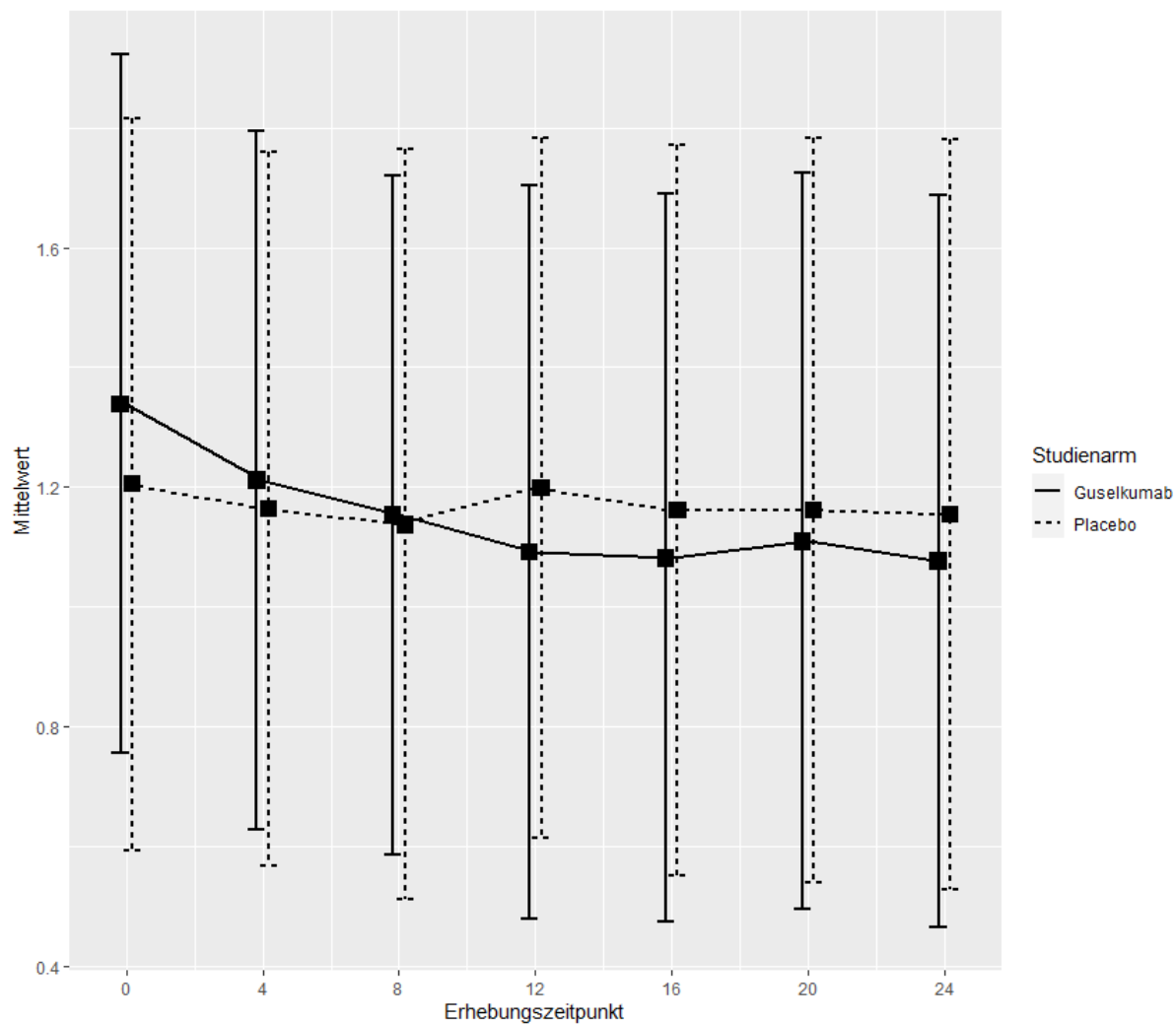
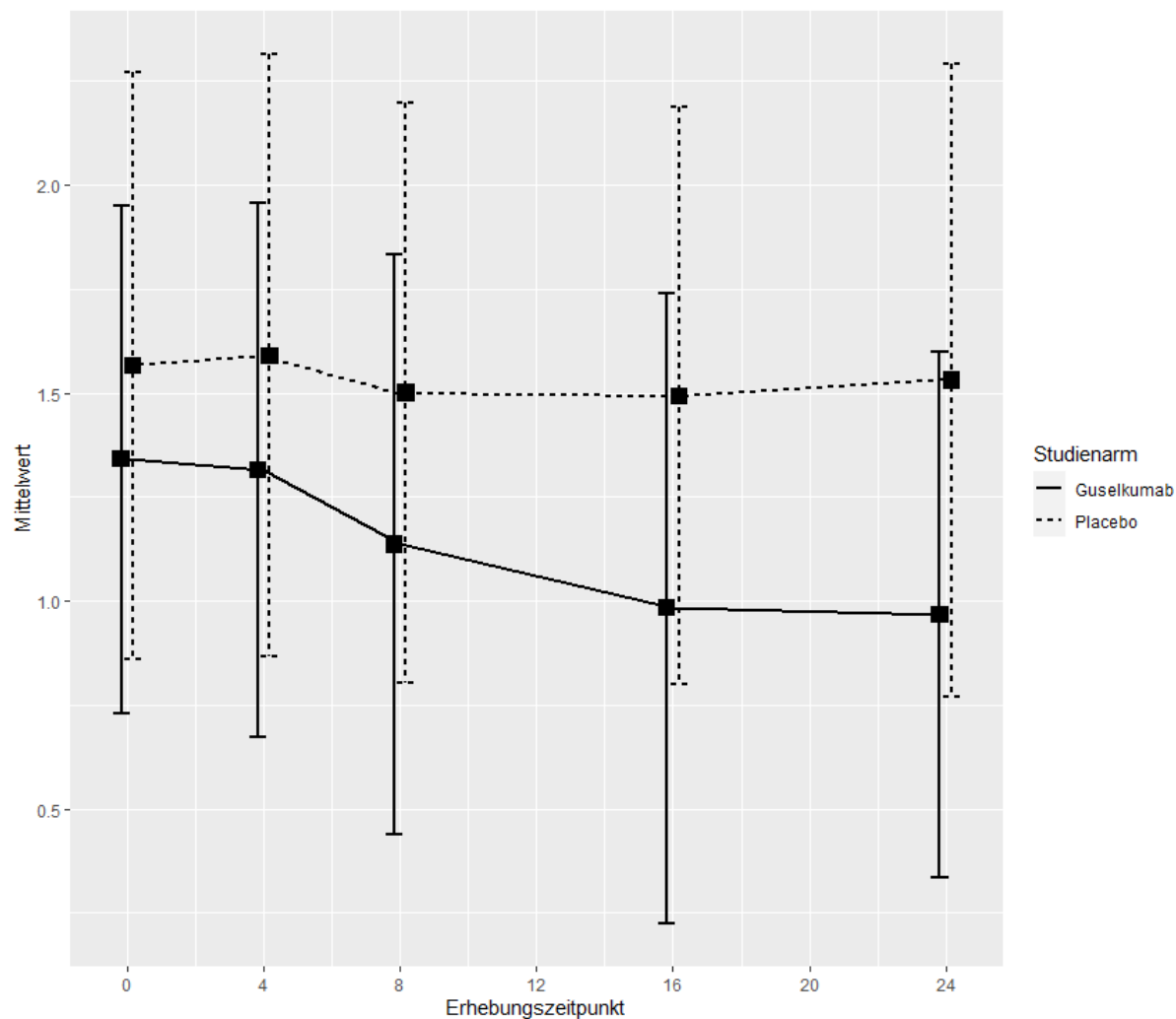


Abbildung 4-26: Verlaufswerte bis Woche 24 für den HAQ-DI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)



Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: Verbesserung bzw. Verschlechterung im HAQ-DI-Score zu Woche 24

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im HAQ-DI-Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte					
PSUMMIT 2	11/26 (42,3 %)	6/24 (25,0 %)	2,20 [0,66; 7,36] p=0,2013	1,69 [0,74; 3,86] p=0,2117	17,30 % [-8,40 %; 43,00 %] p=0,1869
Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte					
PSUMMIT 2	3/26 (11,5 %)	1/24 (4,2 %)	3,00 [0,29; 31,01] p=0,3420	2,77 [0,31; 24,85] p=0,3629	7,40 % [-7,30 %; 22,00 %] p=0,3241
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (PSUMMIT 2: Ustekinumab-Arm: 0 (0%), Placebo-Arm 1 (4,2%)) Abkürzungen: HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

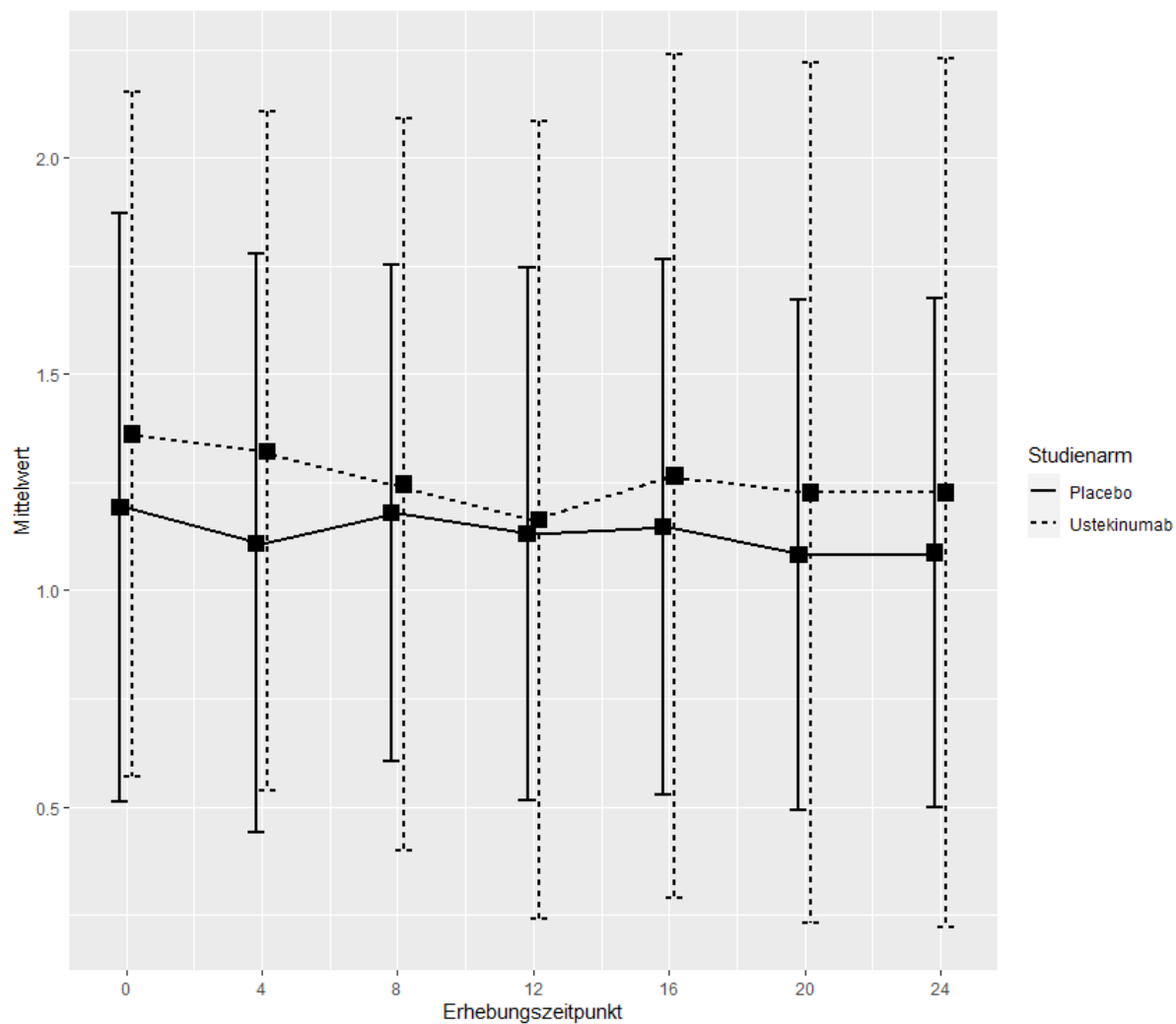
In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 11 Ereignisse (42,3 %) und im Placebo-Arm 6 Ereignisse (25,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 3 Ereignisse (11,5 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignisse (4,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-54: Verlaufswerte bis Woche 24 für den HAQ-DI-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Erhebungszeitpunkt	Guselkumab Q8W		Placebo	
		N	MW (SD)	N	MW (SD)
Studie					
HAQ-DI					
PSUMMIT 2	Baseline	26	1,36 (0,79)	24	1,19 (0,68)
	Woche 4	26	1,32 (0,79)	24	1,11 (0,67)
	Woche 8	26	1,25 (0,85)	23	1,18 (0,58)
	Woche 12	26	1,16 (0,92)	23	1,13 (0,62)
	Woche 16	26	1,26 (0,98)	23	1,15 (0,62)
	Woche 20	26	1,23 (1,00)	23	1,08 (0,59)
	Woche 24	26	1,23 (1,00)	23	1,09 (0,59)
Abkürzungen: HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SD: Standardabweichung					
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Abbildung 4-27: Verlaufswerte bis Woche 24 für den HAQ-DI-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)



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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des HAQ-DI weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Verbesserung im HAQ DI-Score zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-28: Meta-Analyse für Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

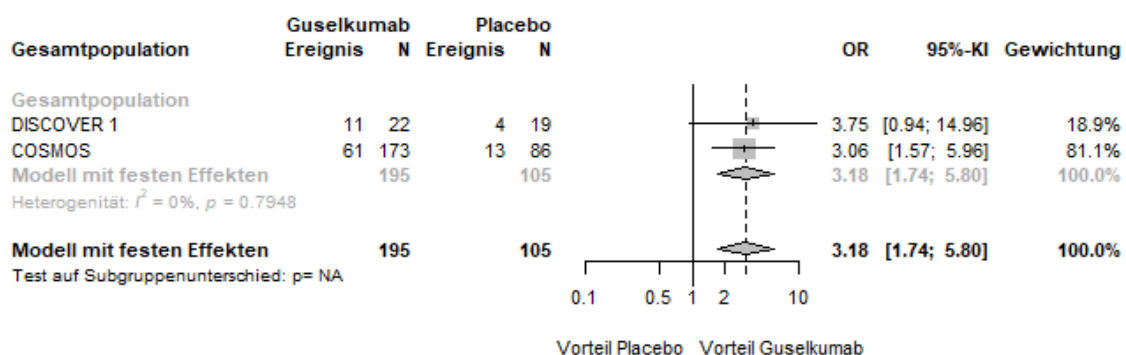
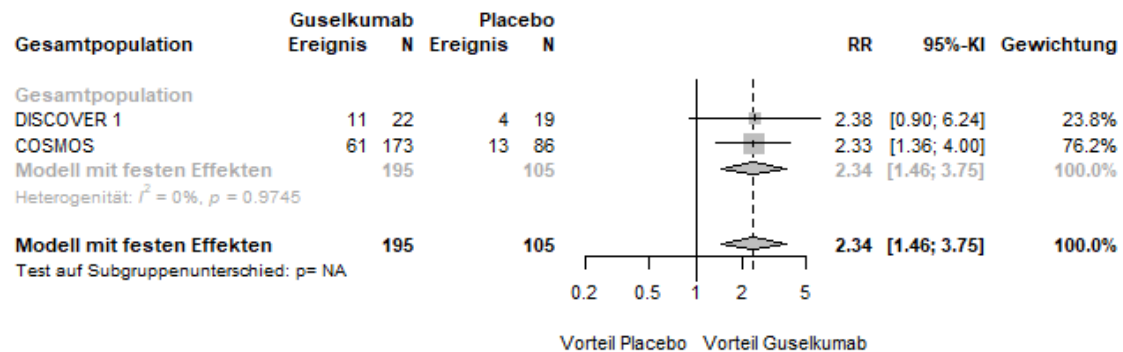


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Verschlechterung im HAQ-DI-Score zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-30: Meta-Analyse für Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

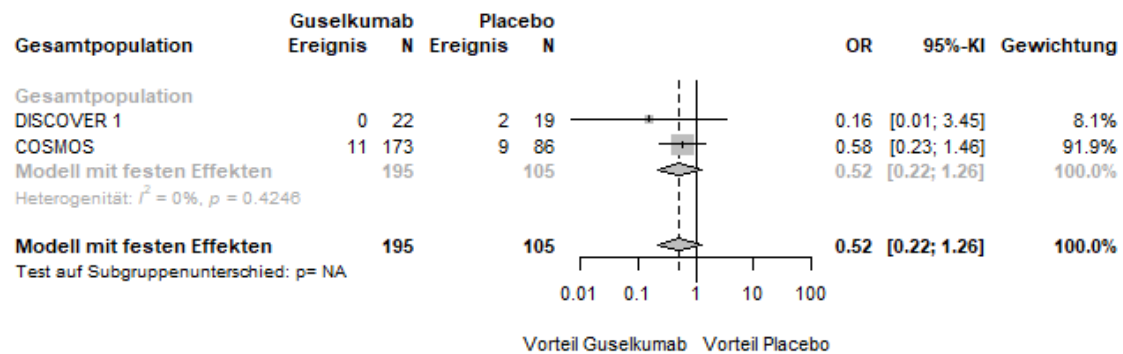


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

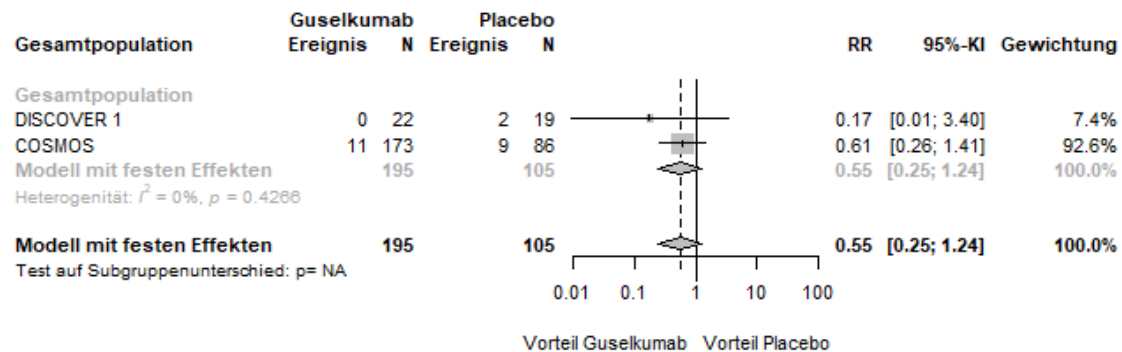


Tabelle 4-55: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im HAQ-DI-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte		
Meta-Analyse	3,18 [1,74; 5,80] p=0,0002	2,34 [1,46; 3,75] p=0,0004
Heterogenität ^b	p=0,7948	p=0,9745
Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte		
Meta-Analyse	0,52 [0,22; 1,26] p=0,1492	0,55 [0,25; 1,24] p=0,1526
Heterogenität ^b	p=0,4246	p=0,4266
^a : Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur ^b : p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 3,18 [1,74; 5,80]; p=0,0002) und das Relative Risiko (RR: 2,34 [1,46; 3,75]; p=0,0004) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Verbesserung im HAQ DI-Score zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-32: Meta-Analyse für Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

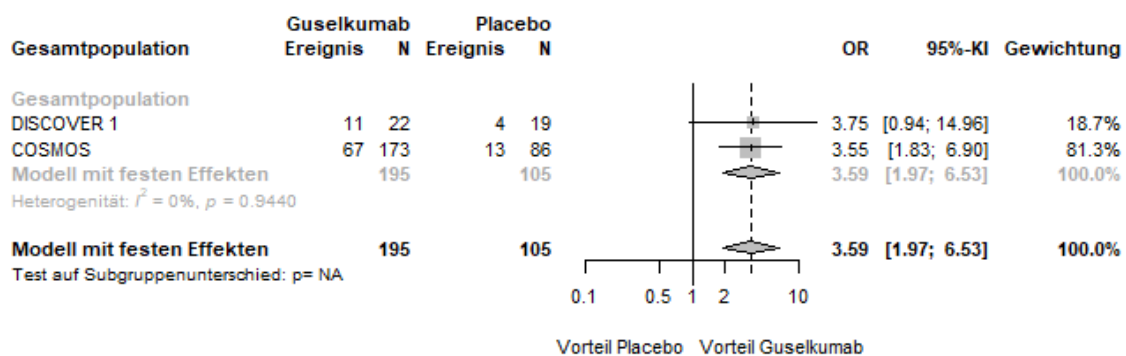
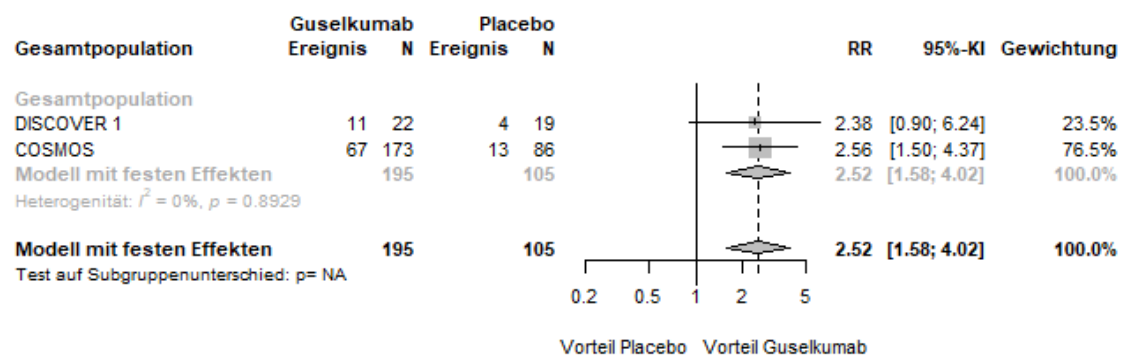


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Verschlechterung im HAQ-DI-Score zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-34: Meta-Analyse für Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

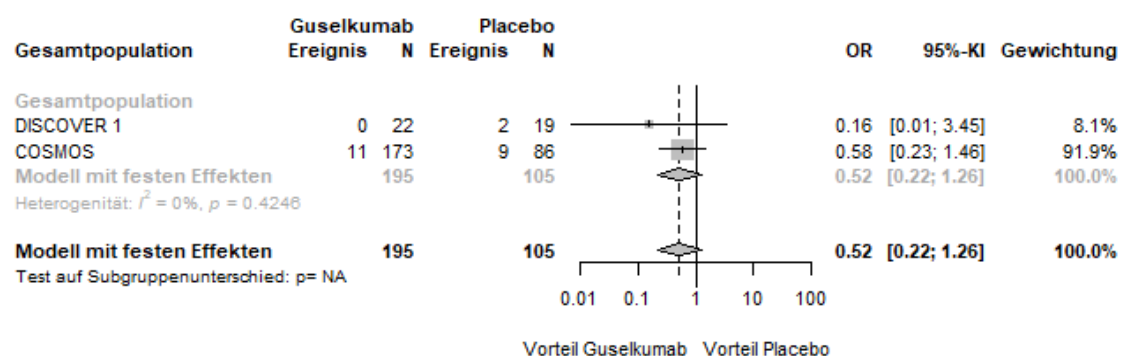


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

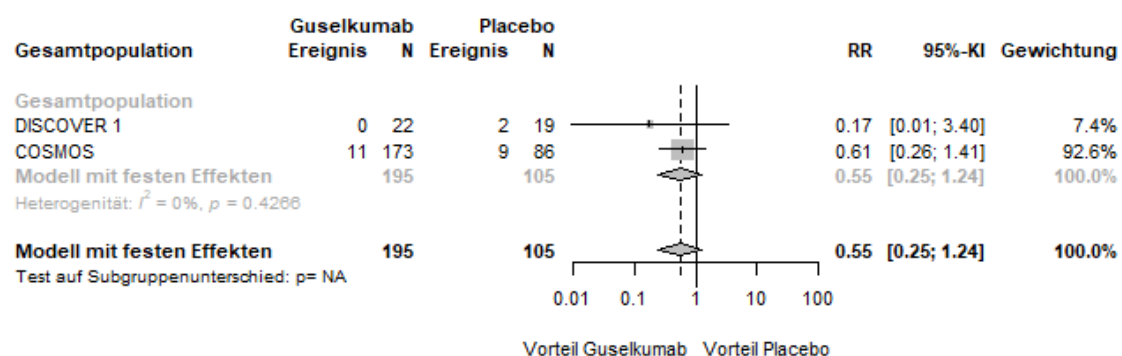


Tabelle 4-56: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im HAQ-DI-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte		
<i>Meta-Analyse</i>	3,59 [1,97; 6,53] p<0,0001	2,52 [1,58; 4,02] p=0,0001
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,9440	p=0,8929
Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte		
<i>Meta-Analyse</i>	0,52 [0,22; 1,26] p=0,1492	0,55 [0,25; 1,24] p=0,1526
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,4246	p=0,4266
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 3,59 [1,97; 6,53]; p<0,0001) und das Relative Risiko (RR: 2,52 [1,58; 4,02]; p=0,0001) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Indirekte Vergleiche: Verbesserung bzw. Verschlechterung im HAQ-DI-Score zu Woche 24

Tabelle 4-57: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Verbesserung bzw. Verschlechterung im HAQ-DI-Score zu Woche 24 aus RCT

Endpunkt	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Verbesserung im HAQ-DI-Score um $\geq 0,35$ Punkte						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	3,18 [1,74; 5,80]	2,34 [1,46; 3,75]	2,20 [0,66; 7,36]	1,69 [0,74; 3,86]	1,44 [0,38; 5,56] p=0,5925	1,39 [0,54; 3,59] p=0,5009
COSMOS (<i>Sensitivitäts- analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	3,59 [1,97; 6,53]	2,52 [1,58; 4,02]	2,20 [0,66; 7,36]	1,69 [0,74; 3,86]	1,63 [0,42; 6,27] p=0,4769	1,49 [0,58; 3,85] p=0,4108
Verschlechterung im HAQ-DI-Score um $\geq 0,35$ Punkte						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	0,52 [0,22; 1,26]	0,55 [0,25; 1,24]	3,00 [0,29; 31,01]	2,77 [0,31; 24,85]	0,17 [0,01; 2,11] p=0,1700	0,20 [0,02; 2,07] p=0,1769
COSMOS (<i>Sensitivitäts- analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	0,52 [0,22; 1,26]	0,55 [0,25; 1,24]	3,00 [0,29; 31,01]	2,77 [0,31; 24,85]	0,17 [0,01; 2,11] p=0,1700	0,20 [0,02; 2,07] p=0,1769
a: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

4.3.2.1.3.1.4 Patient's Global Assessment of Disease Activity (PatGA) - indirekte Vergleiche aus RCT

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

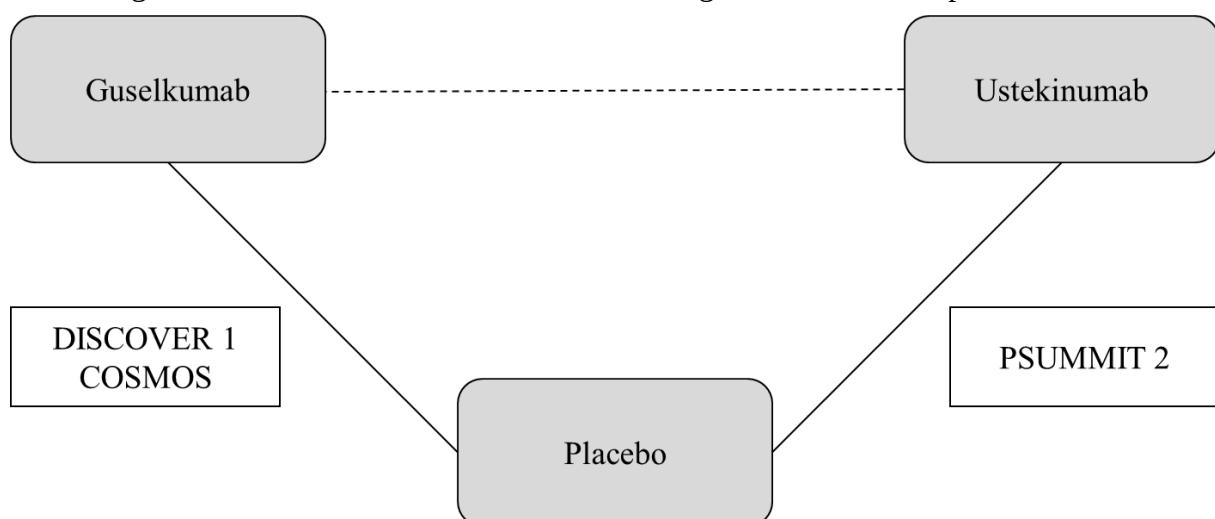
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt PatGA herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Guselkumab (zbAM)	Placebo (Brückenkompertor)	Ustekinumab (zVT)
2	DISCOVER 1 COSMOS	• •	• •	
1	PSUMMIT 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-36: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt PatGA



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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von PatGA

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Das PatGA ist ein Instrument zur Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten. Die Bewertung des PatGA erfolgt auf Basis einer visuellen Analogskala (VAS). Der PatGA kann Werte von 0 bis 10 einnehmen, wobei höhere Werte einer höheren Krankheitsaktivität entsprechen. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Label-Population, d.h. sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B, für die ein Baseline-Wert und ein Verlaufswert zum jeweiligen Analysezeitpunkt vorlag. Die statistische Auswertung umfasst die Differenz der mittleren Veränderungen zu den jeweiligen Analysezeitpunkten gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes. Die mittlere Veränderung je Behandlungsarm wird mittels der Methode der kleinsten Quadrate als LS Mittelwert ermittelt. Die Ableitung der LS Mittelwerts je Behandlungsarm und deren Differenz, jeweils inklusive 95 %-KI und p-Wert des Behandlungseffekts, erfolgt aus einem gemischten Modell wiederholter Messungen (MMRM), welches die Ausgangswerte, die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlung und Erhebungszeitpunkt als fixe Effekte und die Studienteilnehmer als zufällige Effekte berücksichtigt. Von der Änderung gegenüber Baseline werden Liniendiagramme (inkl. Standardabweichung) über die Zeit pro Behandlungsgruppe erstellt. Die Berechnung des standardisierten Effektmaßes erfolgt gemäß Hedges' g. Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunkts berücksichtigt Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, nur als fehlende Werte, sofern in Folge des Early Escape das jeweils gemäß Randomisierung vorgesehene Behandlungsregime nicht bis Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase fortgesetzt wurde. Patienten, welche die per Randomisierung vorgesehene Behandlung bis Woche 24 fortsetzen, werden As-Observed analysiert. Für die Studie COSMOS werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	Die Operationalisierung des PatGA erfolgt analog zur Studie COSMOS Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studie COSMOS. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt
Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Die Operationalisierung des PatGA erfolgt analog zu den Studie COSMOS und DISCOVER 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1. Für die Studie PSUMMIT 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt

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 PatGA in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DISCOVER 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien zu Ustekinumab						
PSUMMIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie COSMOS ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes PatGA werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PatGA in der Studie COSMOS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-61. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24

bei mindestens 96,5 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt PatGA in der Studie COSMOS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie DISCOVER 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes PatGA werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PatGA in der Studie DISCOVER 1 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-61. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 88,9 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt PatGA in der Studie DISCOVER 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-61: Rücklaufquote des PatGA in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab (ITT -Label-Population)

PatGA	Guselkumab Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
COSMOS				
Baseline	173	173 (100 %)	86	86 (100 %)
Woche 24	173	168 (97,1 %)	86	83 (96,5 %)
DISCOVER 1				
Baseline	22	22 (100 %)	19	19 (100 %)
Woche 24	22	22 (100 %)	18	16 (88,9 %)
Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; Q8W: Verabreichung jede achte Woche				
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

PSUMMIT 2

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie PSUMMIT 2 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes PatGA werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PatGA in der Studie PSUMMIT 2 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-62. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 95,8 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt PatGA in der Studie PSUMMIT 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-62: Rücklaufquote des PatGA in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label-Population)

PatGA	Ustekinumab 45 mg Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
PSUMMIT 2				
Baseline	26	26 (100 %)	24	24 (100 %)
Woche 24	26	26 (100 %)	24	23 (95,8 %)
Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; Q8W: Verabreichung jede achte Woche				
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

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.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24

Tabelle 4-63: Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
Studie	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %-KI] ^c
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score										
COSMOS	167	6,79 (1,79)	4,55 (0,15)	-2,08 (0,16)	83	6,36 (1,77)	6,09 (0,21)	-0,57 (0,22)	-1,50 [-2,04; -0,97] p<0,0001	-0,74 [-1,02; -0,47]
COSMOS (Sensitivitäts- analyse)	167	6,79 (1,79)	4,38 (0,15)	-2,24 (0,15)	83	6,36 (1,77)	6,09 (0,21)	-0,57 (0,22)	-1,67 [-2,20; -1,14] p<0,0001	-0,83 [-1,10; -0,55]
DISCOVER 1	22	7,54 (1,64)	4,07 (0,43)	-3,00 (0,49)	16	6,89 (2,04)	6,28 (0,50)	-0,93 (0,55)	-2,07 [-3,53; -0,61] p=0,0059	-0,90 [-1,58; -0,22]
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert b: LS-MW Differenz inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung zu Baseline als abhängige Variable; Studienteilnehmer als unabhängige Variable mit zufälligen Effekten; Ausgangswerte, Behandlung, Auswertungszeitpunkt und Interaktion Behandlung * Auswertungszeitpunkt als unabhängige Variablen mit festen Effekten c: SMD berechnet als Hedges'g Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 im Guselkumab-Arm ein LS-Mittelwert von -2,08 (SE: 0,16) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -0,57 (SE: 0,22). Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -1,50 [-2,04; -0,97]; $p < 0,0001$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,74 [-1,02; -0,47]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 im Guselkumab-Arm ein LS-Mittelwert von -2,24 (SE: 0,15) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -0,57 (SE: 0,22). Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -1,67 [-2,20; -1,14]; $p < 0,0001$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,83 [-1,10; -0,55]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 im Guselkumab-Arm ein LS-Mittelwert von -3,00 (SE: 0,49) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -0,93 (SE: 0,55). Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -2,07 [-3,53; -0,61]; $p = 0,0059$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,90 [-1,58; -0,22]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Abbildung 4-37: Verlaufswerte bis Woche 24 für den PatGA-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

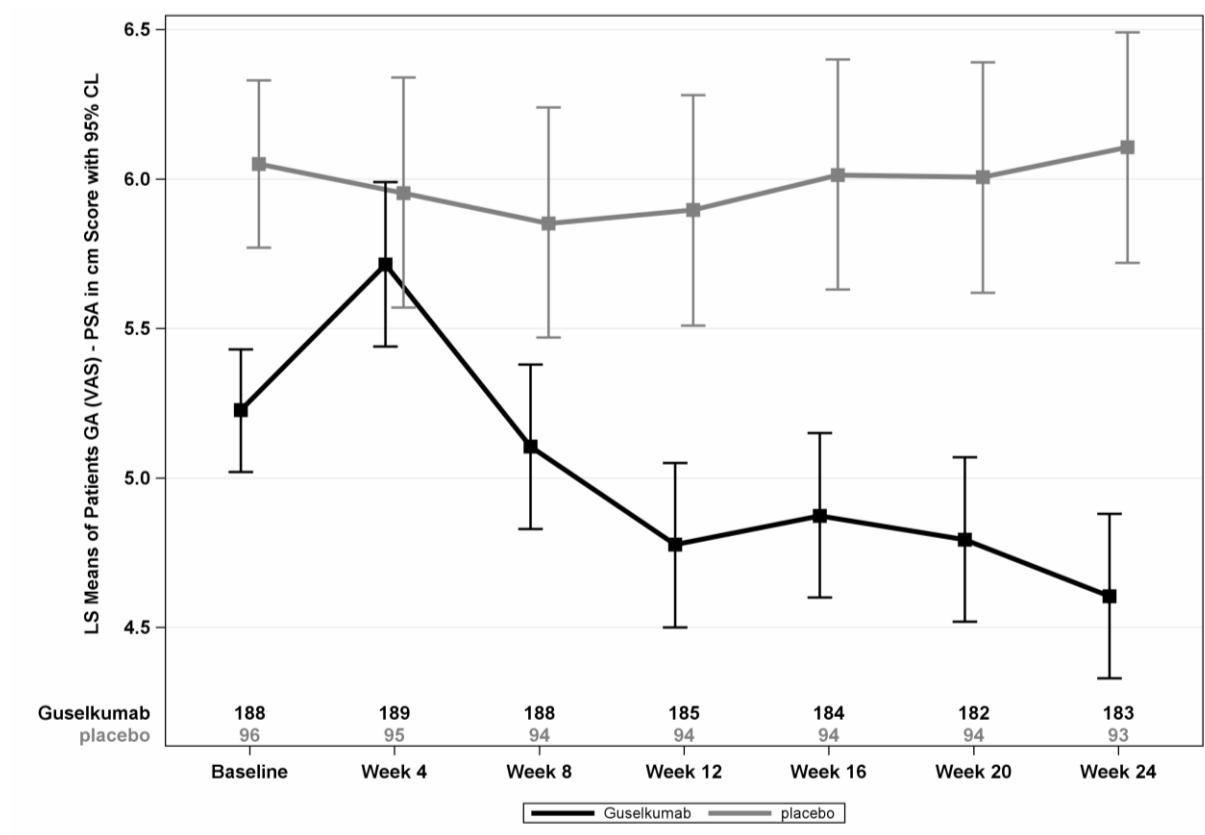
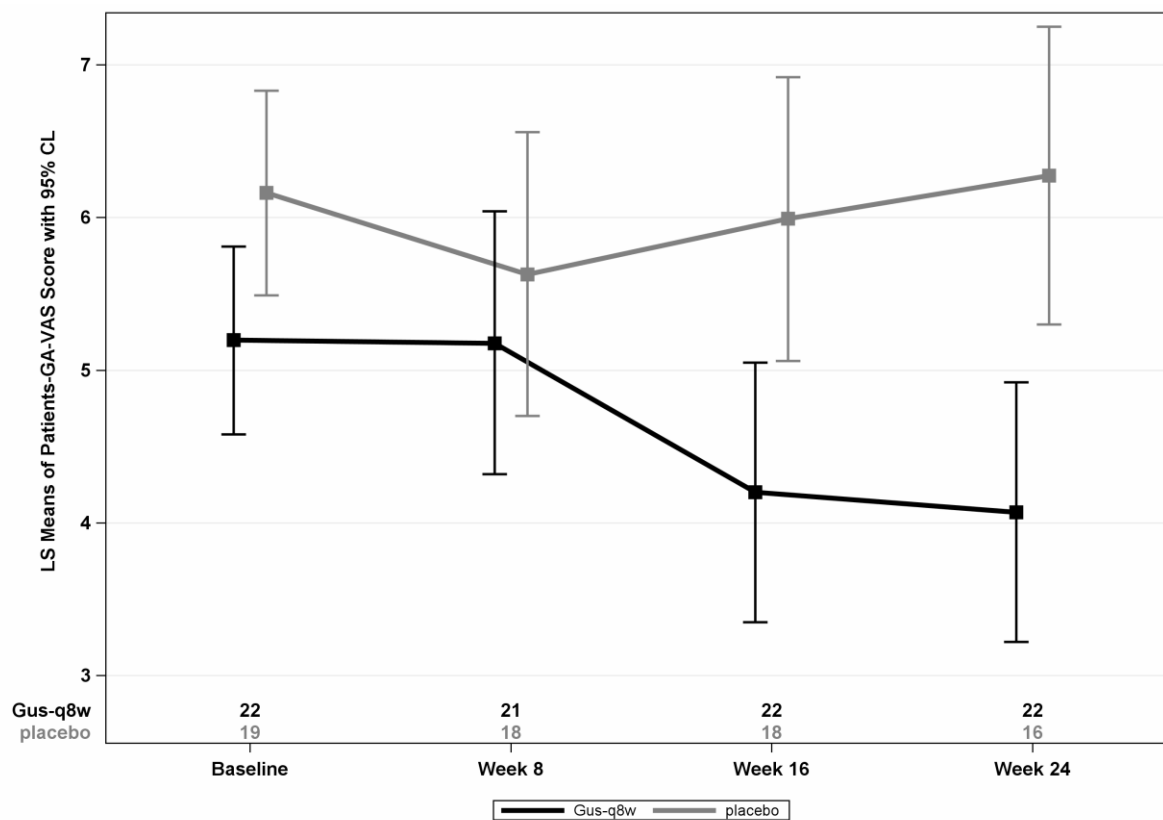


Abbildung 4-38: Verlaufswerte bis Woche 24 für den PatGA-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)



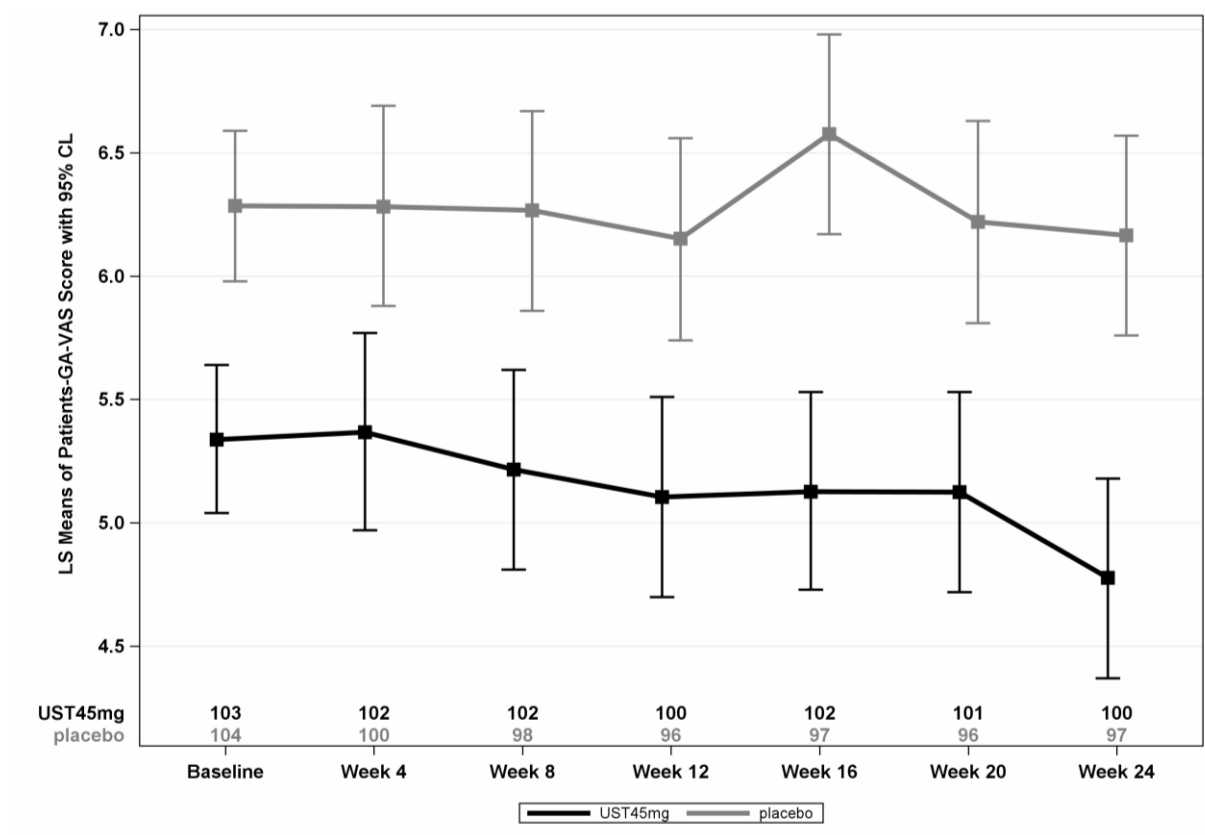
Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24

Tabelle 4-64: Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
Studie	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %-KI] ^c
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score										
PSUMMIT 2	26	7,04 (2,08)	5,05 (0,42)	-1,90 (0,46)	23	6,06 (2,25)	5,73 (0,45)	-1,24 (0,49)	-0,66 [-1,99; 0,66] p=0,3247	-0,28 [-0,84; 0,28]
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert b: LS-MW Differenz inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung zu Baseline als abhängige Variable; Studienteilnehmer als unabhängige Variable mit zufälligen Effekten; Ausgangswerte, Behandlung, Auswertungszeitpunkt und Interaktion Behandlung * Auswertungszeitpunkt als unabhängige Variablen mit festen Effekten c: SMD berechnet als Hedges'g Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm ein LS-Mittelwert von -1,90 (SE: 0,46) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -1,24 (SE: 0,49) Für die Differenz der LS-Mittelwerte ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Abbildung 4-39: Verlaufswerte bis Woche 24 für den PatGA-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)



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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des PatGA weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-40: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

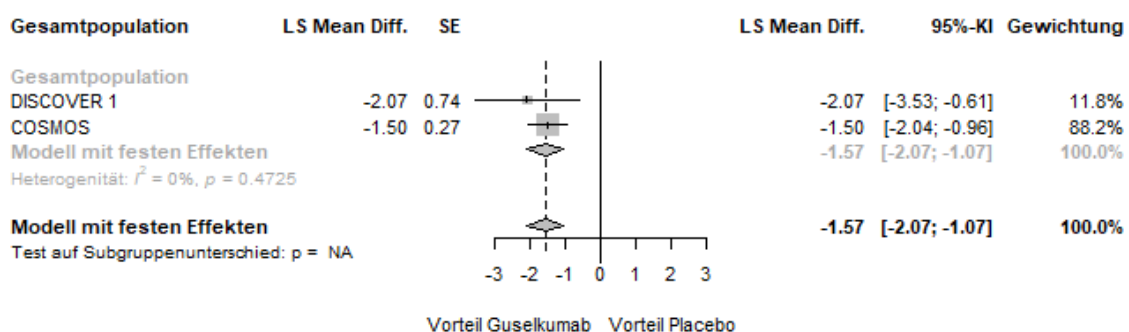


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

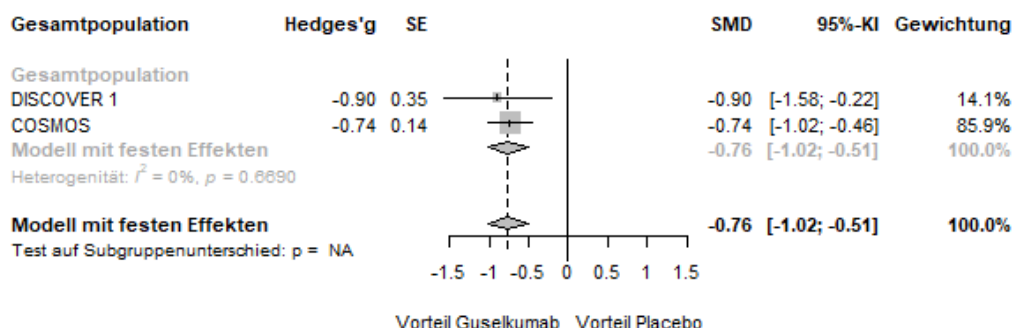


Tabelle 4-65: Ergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score		
Meta-Analyse	-1,57 [-2,07; -1,07] p<0,0001	-0,76 [-1,02; -0,51] p<0,0001
Heterogenität ^b	p=0,4725	p=0,6690
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz		
b: p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test		
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz		
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergibt sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -1,57 [-2,07; -1,07]; p<0,0001) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,76 [-1,02; -0,51]; p<0,0001) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-42: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

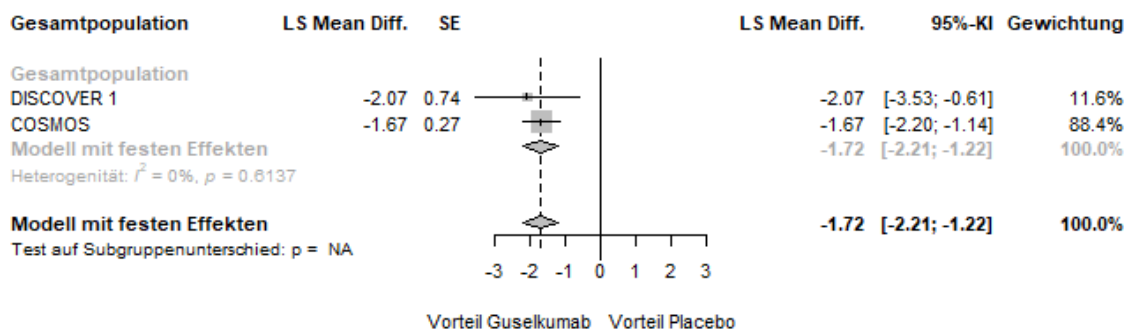


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

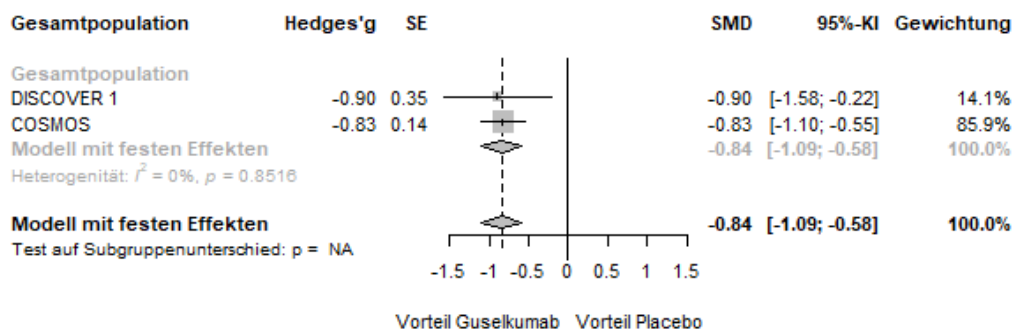


Tabelle 4-66: Ergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score		
<i>Meta-Analyse</i>	-1,72 [-2,21; -1,22] p<0,0001	-0,84 [-1,09; -0,58] p<0,0001
<i>Heterogenität</i> ^b	p=0,6137	p=0,8516
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz b: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergibt sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -1,72 [-2,21; -1,22]; p<0,0001) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,84 [-1,09; -0,58]; p<0,0001) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkuamb.

Indirekte Vergleiche: Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24

Tabelle 4-67: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 aus RCT

Endpunkt Studie	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert	SMD [95 %-KI]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert	SMD [95 %-KI]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-1,57 [-2,07; -1,07]	-0,76 [-1,02; -0,51]	-0,66 [-1,99; 0,66]	-0,28 [-0,84; 0,28]	-0,91 [-2,32; 0,51] p=0,2094	-0,48 [-1,10; 0,13] p=0,1243
COSMOS (<i>Sensitivitäts- analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-1,72 [-2,21; -1,22]	-0,84 [-1,09; -0,58]	-0,66 [-1,99; 0,66]	-0,28 [-0,84; 0,28]	-1,06 [-2,47; 0,36] p=0,1435	-0,56 [-1,18; 0,06] p=0,0745
a: LS-MW Differenz und SMD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

4.3.2.1.3.1.5 Patient's Assessment of Pain (PAP) - indirekte Vergleiche aus RCT

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

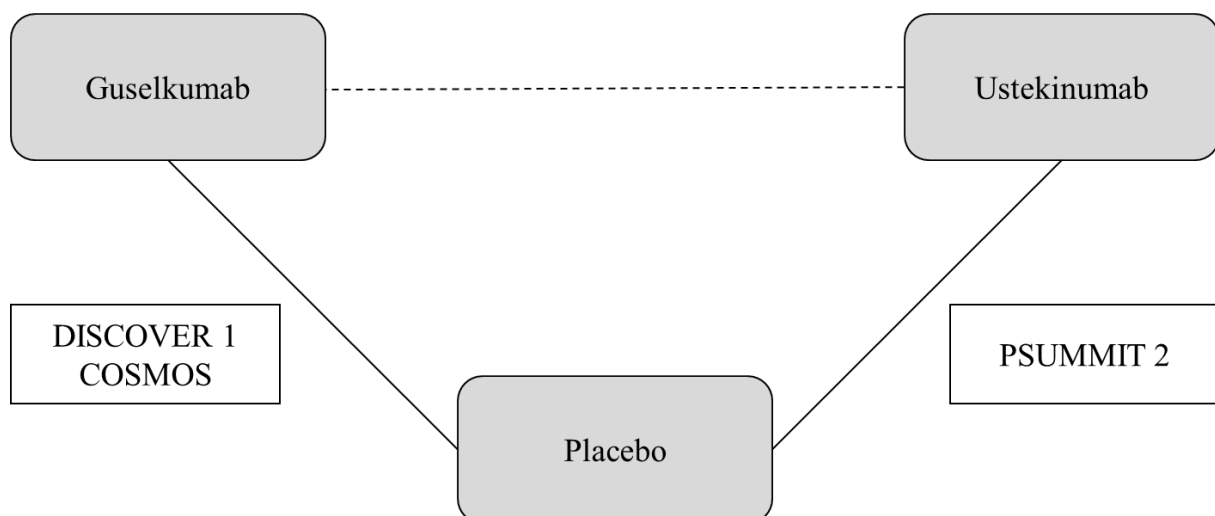
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt PAP herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Guselkumab (zbAM)	Placebo (Brückenkompertor)	Ustekinumab (zVT)
2	DISCOVER 1 COSMOS	• •	• •	
1	PSUMMIT 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-44: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt PAP



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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von PAP

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Das PAP ist ein Instrument zur Einschätzung des krankheitsassoziierten Gelenkschmerzes durch den Patienten. Die Bewertung des PAP erfolgt auf Basis einer visuellen Analogskala (VAS). Der PAP kann Werte von 0 bis 10 einnehmen, wobei höhere Werte einer höheren Krankheitsaktivität entsprechen. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Label-Population, d.h. sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B, für die ein Baseline-Wert und ein Verlaufswert zum jeweiligen Analysezeitpunkt vorlag. Die statistische Auswertung umfasst die Differenz der mittleren Veränderungen zu den jeweiligen Analysezeitpunkten gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes. Die mittlere Veränderung je Behandlungsarm wird mittels der Methode der kleinsten Quadrate als LS Mittelwert ermittelt. Die Ableitung der LS Mittelwerts je Behandlungsarm und deren Differenz, jeweils inklusive 95 %-KI und p-Wert des Behandlungseffekts, erfolgt aus einem gemischten Modell wiederholter Messungen (MMRM), welches die Ausgangswerte, die Behandlung, den Erhebungszeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlung und Erhebungszeitpunkt als fixe Effekte und die Studienteilnehmer als zufällige Effekte berücksichtigt. Von der Änderung gegenüber Baseline werden Liniendiagramme (inkl. Standardabweichung) über die Zeit pro Behandlungsgruppe erstellt. Die Berechnung des standardisierten Effektmaßes erfolgt gemäß Hedges' g. Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunkts berücksichtigt Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, nur als fehlende Werte, sofern in Folge des Early Escape das jeweils gemäß Randomisierung vorgesehene Behandlungsregime nicht bis Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase fortgesetzt wurde. Patienten, welche die per Randomisierung vorgesehene Behandlung bis Woche 24 fortsetzen, werden As-Observed analysiert. Für die Studie COSMOS werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	Die Operationalisierung des PAP erfolgt analog zur Studie COSMOS Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studie COSMOS. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt
Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Die Operationalisierung des PAP erfolgt analog zu den Studie COSMOS und DISCOVER 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1. Für die Studie PSUMMIT 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PAP in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DISCOVER 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien zu Ustekinumab						
PSUMMIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie COSMOS ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes PAP werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PAP in der Studie COSMOS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-71. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 96,5 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt PAP in der Studie COSMOS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie DISCOVER 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes PAP werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PAP in der Studie DISCOVER 1 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-71. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 88,9 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt PAP in der Studie DISCOVER 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-71: Rücklaufquote des PAP in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab (ITT-Label-Population)

PAP	Guselkumab Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
COSMOS				
Baseline	173	173 (100 %)	86	86 (100 %)
Woche 24	173	168 (97,1 %)	86	83 (96,5 %)
DISCOVER 1				
Baseline	22	22 (100 %)	19	19 (100 %)
Woche 24	22	22 (100 %)	18	16 (88,9 %)
Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten; PAP: Patient's Assessment of Pain; Q8W: Verabreichung jede achte Woche Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

PSUMMIT 2

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie PSUMMIT 2 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes PAP werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PAP in der Studie PSUMMIT 2 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-72. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 95,8 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt PAP in der Studie PSUMMIT 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-72: Rücklaufquote des PAP in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label-Population)

PAP	Ustekinumab 45 mg Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
PSUMMIT 2				
Baseline	26	26 (100 %)	24	24 (100 %)
Woche 24	26	26 (100 %)	24	23 (95,8 %)
Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten; PAP: Patient's Assessment of Pain; Q8W: Verabreichung jede achte Woche Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

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.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24

Tabelle 4-73: Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
Studie	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %-KI] ^c
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score										
COSMOS	168	6,47 (1,86)	4,57 (0,14)	-1,71 (0,15)	83	5,97 (1,86)	5,61 (0,20)	-0,70 (0,21)	-1,01 [-1,53; -0,49] p=0,0001	-0,51 [-0,78; -0,25]
COSMOS (Sensitivitäts- analyse)	168	6,47 (1,86)	4,44 (0,14)	-1,84 (0,15)	83	5,97 (1,86)	5,61 (0,20)	-0,70 (0,21)	-1,14 [-1,66; -0,63] p<0,0001	-0,58 [-0,85; -0,32]
DISCOVER 1	22	6,64 (2,01)	4,28 (0,42)	-2,44 (0,46)	16	6,52 (2,00)	6,20 (0,49)	-0,53 (0,53)	-1,91 [-3,28; -0,53] p=0,0069	-0,88 [-1,55; -0,20]
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert b: LS-MW Differenz inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung zu Baseline als abhängige Variable; Studienteilnehmer als unabhängige Variable mit zufälligen Effekten; Ausgangswerte, Behandlung, Auswertungszeitpunkt und Interaktion Behandlung * Auswertungszeitpunkt als unabhängige Variablen mit festen Effekten c: SMD berechnet als Hedges'g Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PAP: Patient's Assessment of Pain; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 im Guselkumab-Arm ein LS-Mittelwert von -1,71 (SE: 0,15) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -0,70 (SE: 0,21) Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -1,01 [-1,53; -0,49]; $p=0,0001$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,51 [-0,78; -0,25]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 im Guselkumab-Arm ein LS-Mittelwert von -1,84 (SE: 0,15) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -0,70 (SE: 0,21) Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -1,14 [-1,66; -0,63]; $p<0,0001$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,58 [-0,85; -0,32]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 im Guselkumab-Arm ein LS-Mittelwert von -2,44 (SE: 0,46) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -0,53 (SE: 0,53) Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -1,91 [-3,28; -0,53]; $p=0,0069$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,88 [-1,55; -0,20]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Abbildung 4-45: Verlaufswerte bis Woche 24 für den PAP-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

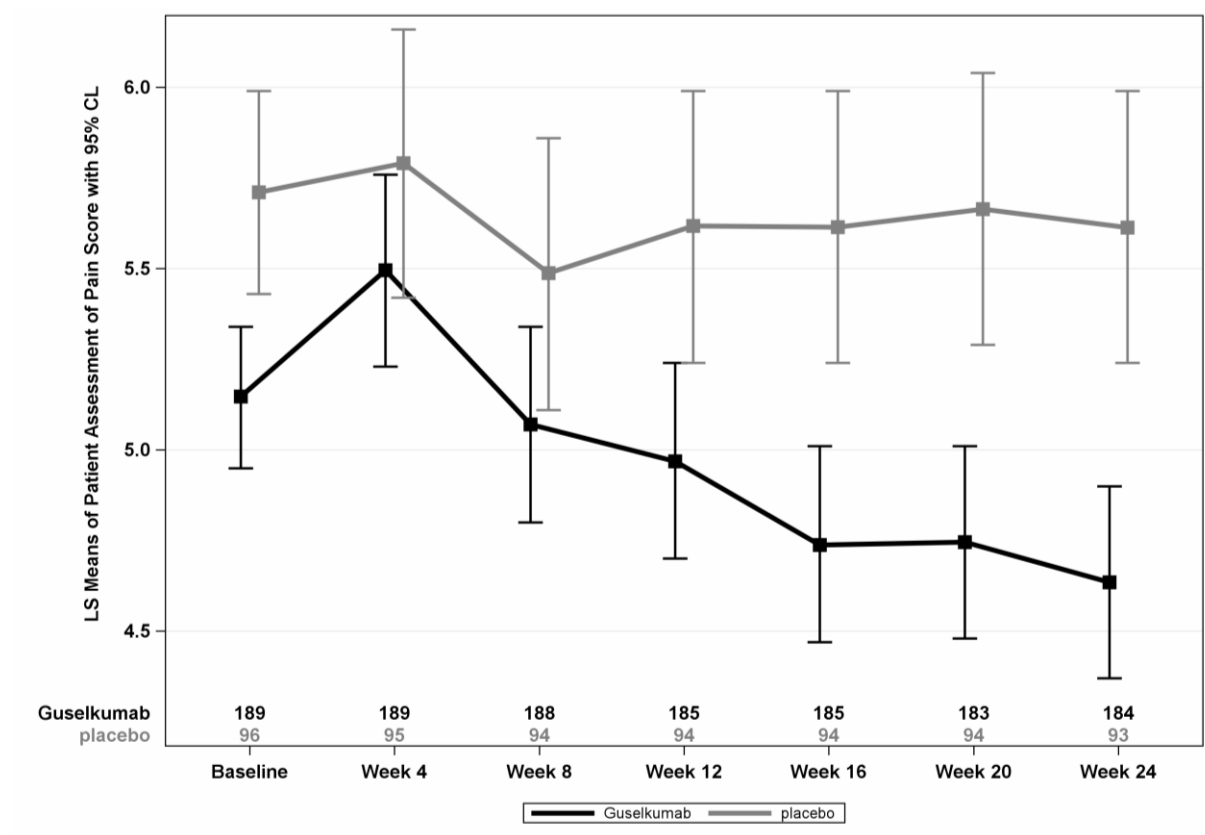
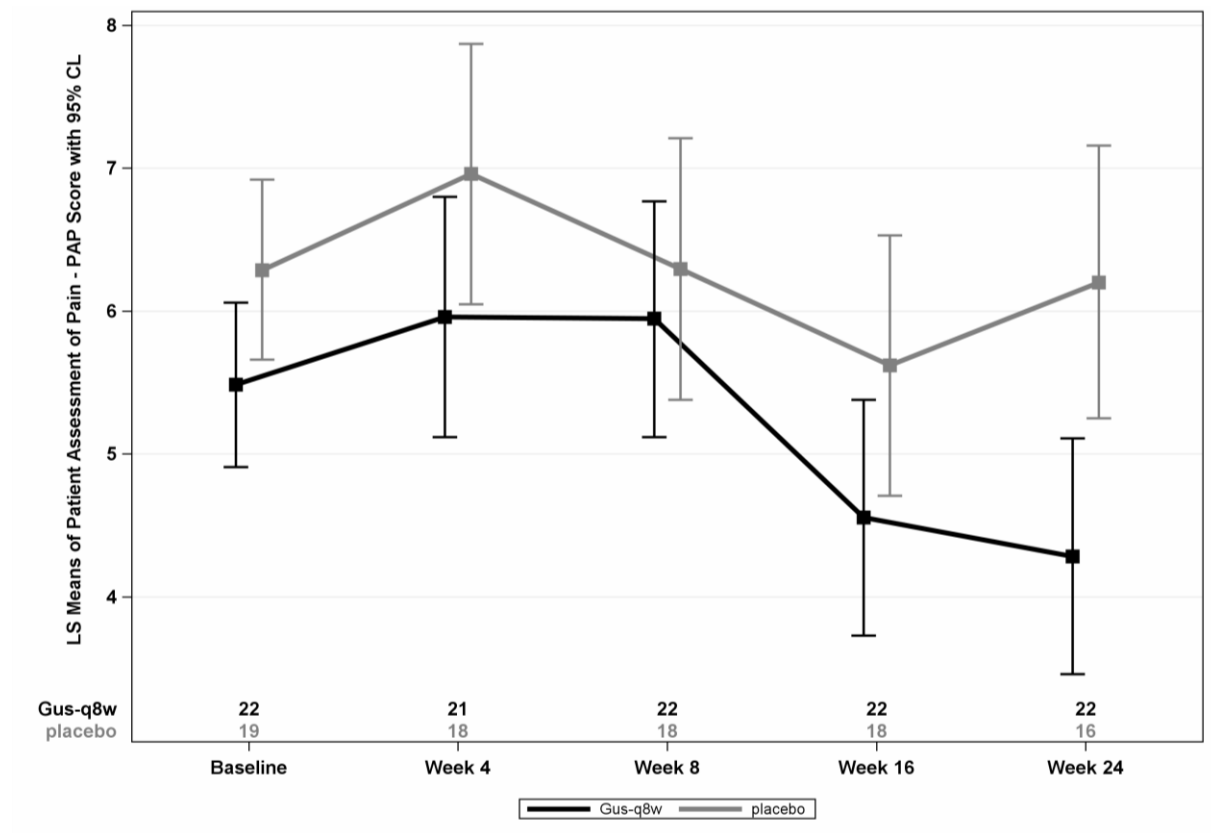


Abbildung 4-46: Verlaufswerte bis Woche 24 für den PAP-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)



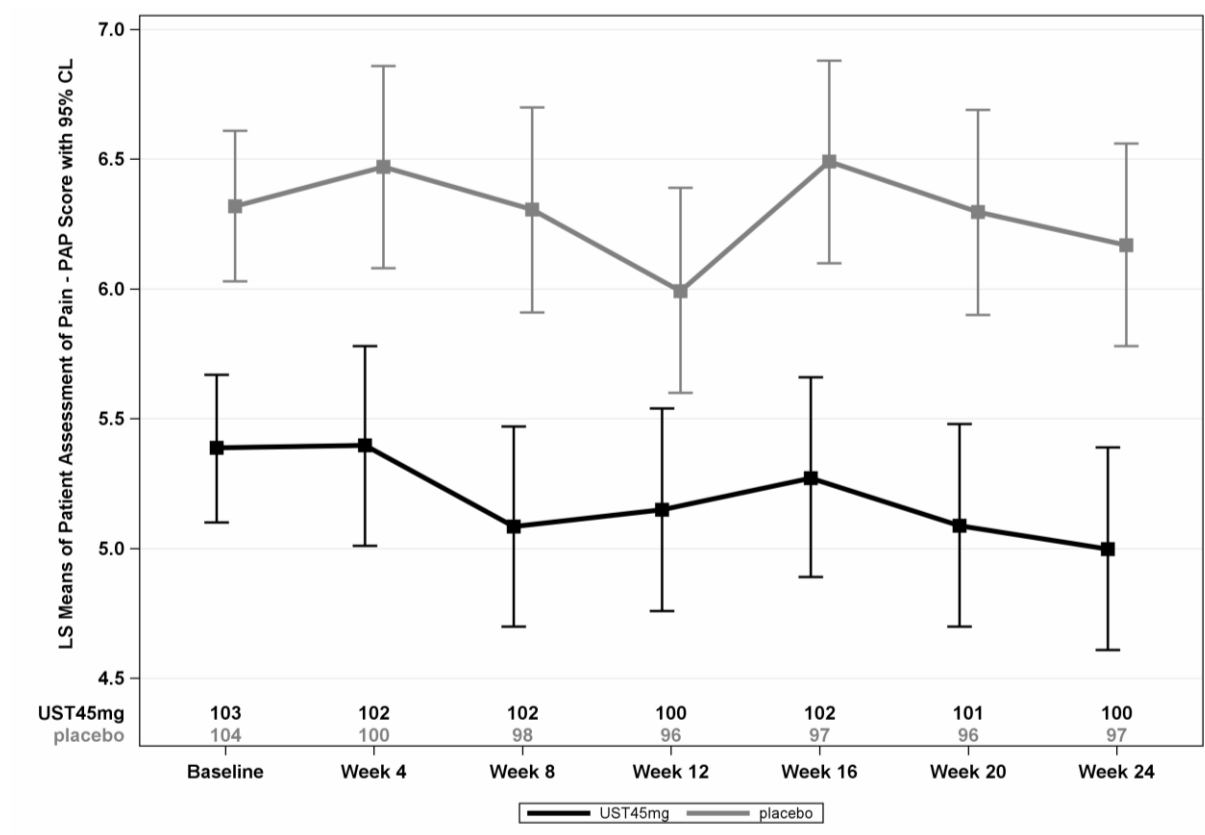
Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24

Tabelle 4-74: Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
Studie	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt ^b	LS-MW (SE) Ver- änderung ^b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %-KI] ^c
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score										
PSUMMIT 2	26	7,01 (1,87)	5,40 (0,42)	-1,69 (0,45)	23	6,48 (2,09)	5,71 (0,45)	-1,39 (0,48)	-0,30 [-1,61; 1,00] p=0,6497	-0,13 [-0,69; 0,43]
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit Baseline-Wert und mindestens einem Verlaufswert b: LS-MW Differenz inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittel MMRM-Methode; Änderung zu Baseline als abhängige Variable; Studienteilnehmer als unabhängige Variable mit zufälligen Effekten; Ausgangswerte, Behandlung, Auswertungszeitpunkt und Interaktion Behandlung * Auswertungszeitpunkt als unabhängige Variablen mit festen Effekten c: SMD berechnet als Hedges'g Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PAP: Patient's Assessment of Pain; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm ein LS-Mittelwert von -1,69 (SE: 0,45) und im Placebo-Arm ein LS-Mittelwert von -1,39 (SE: 0,48) Für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -0,30 [-1,61; 1,00]; $p=0,6497$) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,13 [-0,69; 0,43]) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Abbildung 4-47: Verlaufswerte bis Woche 24 für den PAP-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)



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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des PAP weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-48: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

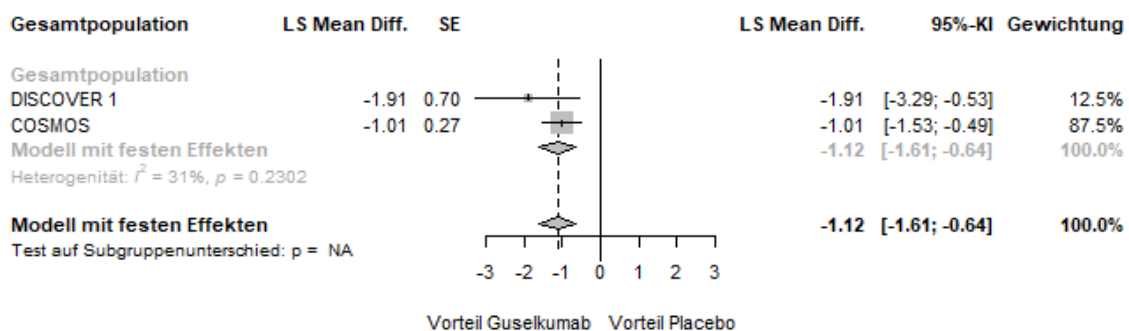


Abbildung 4-49: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

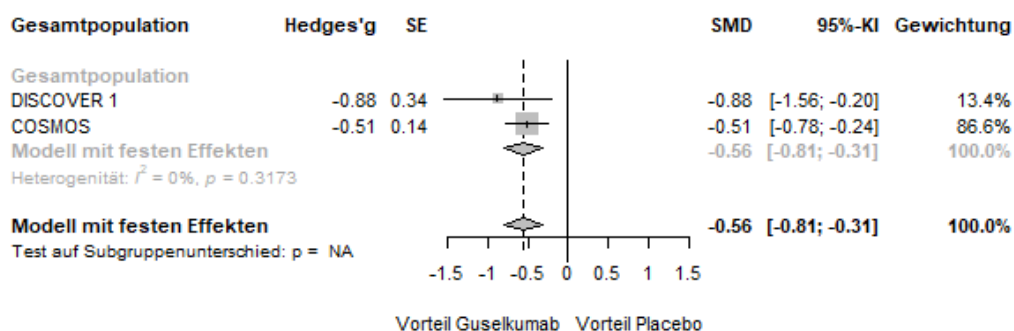


Tabelle 4-75: Ergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score		
Meta-Analyse	-1,12 [-1,61; -0,64] p<0,0001	-0,56 [-0,81; -0,31] p<0,0001
Heterogenität ^b	p=0,2302	p=0,3173
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz b: p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; PAP: Patient's Assessment of Pain; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergibt sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -1,12 [-1,61; -0,64]; p<0,0001) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,56 [-0,81; -0,31]; p<0,0001) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt

als erfüllt, da kein Beleg) für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-50: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 (LS-Mean Differenz) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

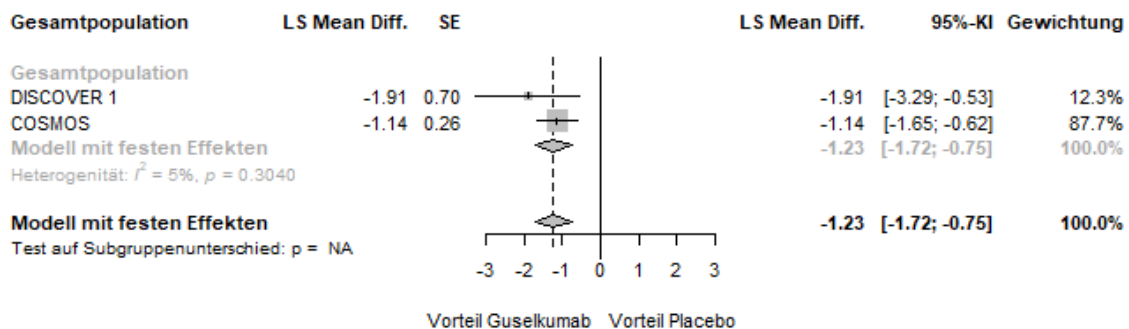


Abbildung 4-51: Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 (SMD) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

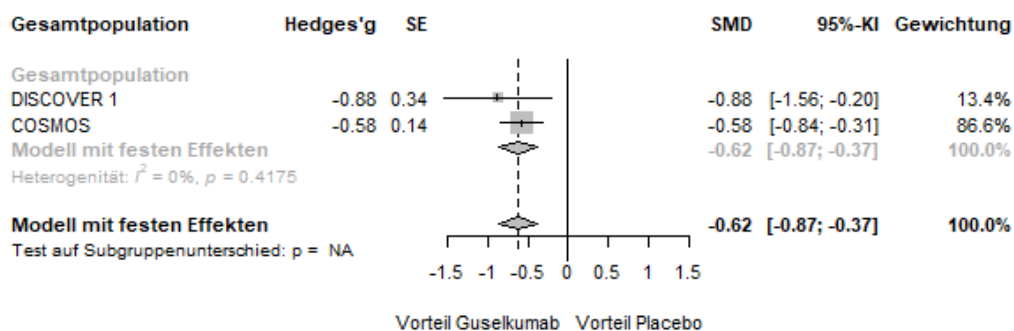


Tabelle 4-76: Ergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score		
<i>Meta-Analyse</i>	-1,23 [-1,72; -0,75] p<0,0001	-0,62 [-0,87; -0,37] p<0,0001
<i>Heterogenität</i> ^b	p=0,3040	p=0,4175
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz b: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; PAP: Patient's Assessment of Pain; SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergibt sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwert (LS-MW Differenz: -1,23 [-1,72; -0,75]; p<0,0001) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,62 [-0,87; -0,37]; p<0,0001) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Indirekte Vergleiche: Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24

Tabelle 4-77: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus RCT

Endpunkt	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert	SMD [95 %-KI]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert	SMD [95 %-KI]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-1,12 [-1,61; -0,64]	-0,56 [-0,81; -0,31]	-0,30 [-1,61; 1,00]	-0,13 [-0,69; 0,43]	-0,82 [-2,22; 0,57] p=0,2470	-0,43 [-1,04; 0,18] p=0,1690
COSMOS (<i>Sensitivitäts- analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-1,23 [-1,72; -0,75]	-0,62 [-0,87; -0,37]	-0,30 [-1,61; 1,00]	-0,13 [-0,69; 0,43]	-0,93 [-2,33; 0,46] p=0,1879	-0,49 [-1,10; 0,12] p=0,1165
a: LS-MW Differenz und SMD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; PAP: Patient's Assessment of Pain; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

4.3.2.1.3.1.6 Leeds Enthesitis Index (LEI) - indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-78: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt LEI herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Guselkumab (zbAM)	Placebo (Brückenkompertor)	Ustekinumab (zVT)
2	DISCOVER 1	•	•	
	COSMOS	•	•	

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 4-79: Operationalisierung von LEI

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Der LEI ist ein Instrument zur Beurteilung der Enthesitis bei Patienten mit Psoriasis Arthritis. Es wird festgestellt, ob die Ausübung von lokalem Druck auf die folgenden Sehnenansätze Schmerzen verursacht: • Lateraler Ellenbogen Epikondylus, links und rechts • Medialer Femurkondylus, links und rechts • Achillessehneninsertion, links und rechts Die Bewertung erfolgt auf einer 2-Punkte-Skala: • 0 Punkte: kein Schmerz • 1 Punkt: Schmerz

	Der LEI kann Werte von 0 bis 6 annehmen, wobei höhere Werte einem höheren Schweregrad der Enthesitis entsprechen. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der ITT-Label-Population mit Enthesitis, d.h. sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B, welche zur Baseline eine Enthesitis aufweisen. Die statistische Auswertung umfasst eine Responderanalyse hinsichtlich der Ausheilung der Enthesitis definiert als absoluter LEI-Wert von 0. Es erfolgt die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI und p-Wert, unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für die Responderanalyse des LEI erfolgt für Patienten mit fehlenden Werten eine Non-Responder Imputation (NRI). Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunkts berücksichtigt Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, nur mittels NRI, sofern in Folge des Early Escape das jeweils gemäß Randomisierung vorgesehene Behandlungsregime nicht bis Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase fortgesetzt wurde. Patienten, welche die per Randomisierung vorgesehene Behandlung bis Woche 24 fortsetzen, werden As-Observed analysiert. Für die Studie COSMOS werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	Die Operationalisierung des LEI erfolgt analog zur Studie COSMOS Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studie COSMOS. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt
Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Der Endpunkt LEI wurde in der Studie PSUMMIT 2 nicht erhoben.

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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LEI in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DISCOVER 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Die Daten des Endpunktes LEI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt LEI in der Studie COSMOS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Daten des Endpunktes LEI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt LEI in der Studie DISCOVER 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: Absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24

Tabelle 4-81: Ergebnisse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Absoluter LEI-Score von 0					
COSMOS	45/118 (38,1 %)	11/56 (19,6 %)	2,52 [1,18; 5,37] p=0,0150	1,94 [1,09; 3,46] p=0,0243	18,50 % [4,90 %; 32,10 %] p=0,0077
COSMOS (Sensitivitätsanalyse)	52/118 (44,1 %)	11/56 (19,6 %)	3,22 [1,52; 6,84] p=0,0018	2,24 [1,27; 3,96] p=0,0053	24,40 % [10,70 %; 38,20 %] p=0,0005
DISCOVER 1	5/11 (45,5 %)	1/14 (7,1 %)	10,83 [1,03; 114,15] p=0,0292	6,36 [0,86; 46,86] p=0,0693	38,30 % [5,90 %; 70,70 %] p=0,0204
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit entsprechender Symptomatik zu Baseline b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (COSMOS: Guselkumab-Arm: 5 (2,9%) ¹ , Placebo-Arm: 3 (3,5%) ¹ ; DISCOVER 1: Guselkumab-Arm: 0 (0%) ¹ , Placebo-Arm 3 (15,8%) ¹) 1: bezogen auf die ITT-Label-Population unabhängig von spezifischer Symptomatik zu Baseline Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline im Guselkumab-Arm 45 Ereignisse (38,1 %) und im Placebo-Arm 11 Ereignisse (19,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,52 [1,18; 5,37]; p=0,0150), das Relative Risiko (RR=1,94 [1,09; 3,46]; p=0,0243) und die Risikodifferenz (RD=18,50 % [4,90 %; 32,10 %]; p=0,0077) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline im Guselkumab-Arm 52 Ereignisse (44,1 %) und im Placebo-Arm 11 Ereignisse (19,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,22 [1,52;

6,84]; $p=0,0018$), das Relative Risiko ($RR=2,24$ [1,27; 3,96]; $p=0,0053$) und die Risikodifferenz ($RD=24,40\%$ [10,70 %; 38,20 %]; $p=0,0005$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline im Guselkumab-Arm 5 Ereignisse (45,5 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignisse (7,1 %). Für das Relative Risiko ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für das Odds Ratio ($OR=10,83$ [1,03; 114,15]; $p=0,0292$) und die Risikodifferenz ($RD=38,30\%$ [5,90 %; 70,70 %]; $p=0,0204$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des LEI weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zur Ergebnisdarstellung herangezogen.

Abbildung 4-52: Meta-Analyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

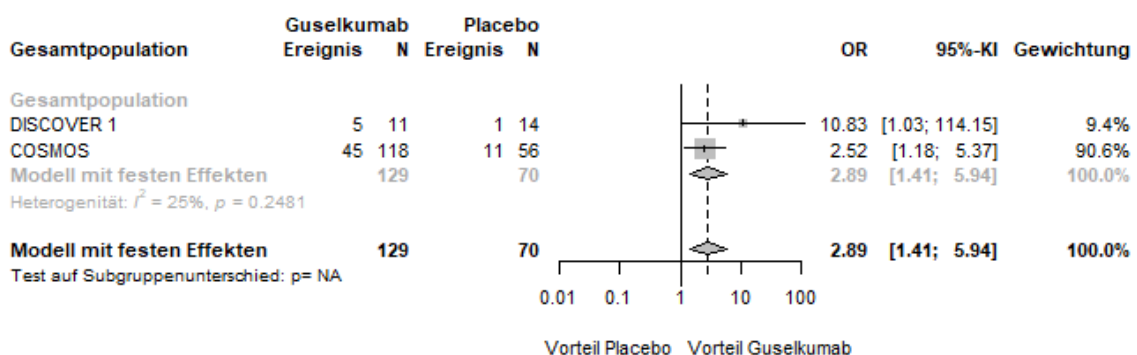


Abbildung 4-53: Meta-Analyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

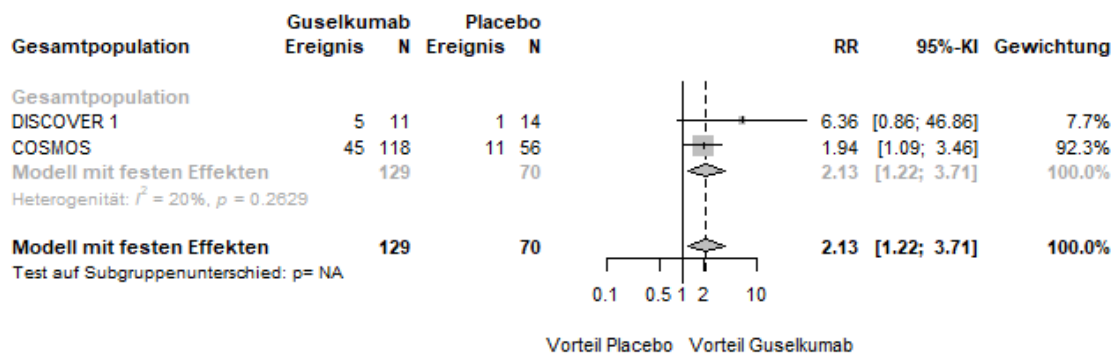


Tabelle 4-82: Ergebnisse der Meta-Analyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Absoluter LEI-Score von 0		
Meta-Analyse	2,89 [1,41; 5,94] p=0,0039	2,13 [1,22; 3,71] p=0,0076
Heterogenität ^b	p=0,2481	p=0,2629
^a : Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur ^b : p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: LEI: Leeds Enthesitis Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 2,89 [1,41; 5,94]; p=0,0039) und das Relative Risiko (RR: 2,13 [1,22; 3,71]; p=0,0076) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher

werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zur Ergebnisdarstellung herangezogen.

Abbildung 4-54: Meta-Analyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

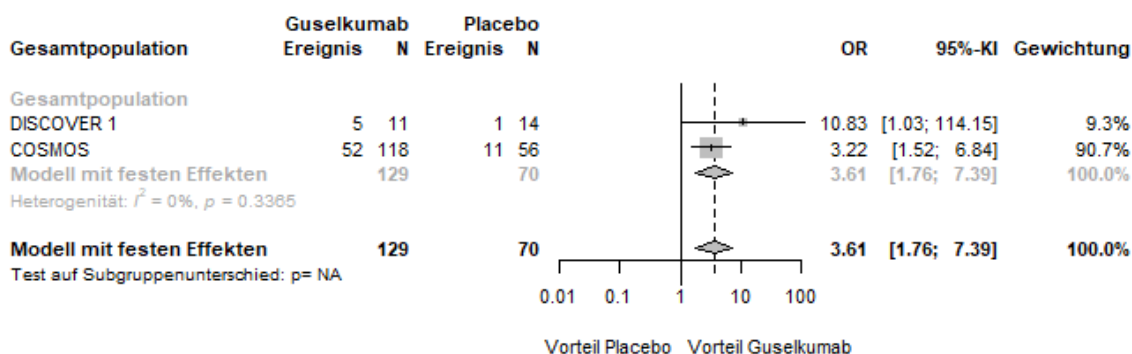


Abbildung 4-55: Meta-Analyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

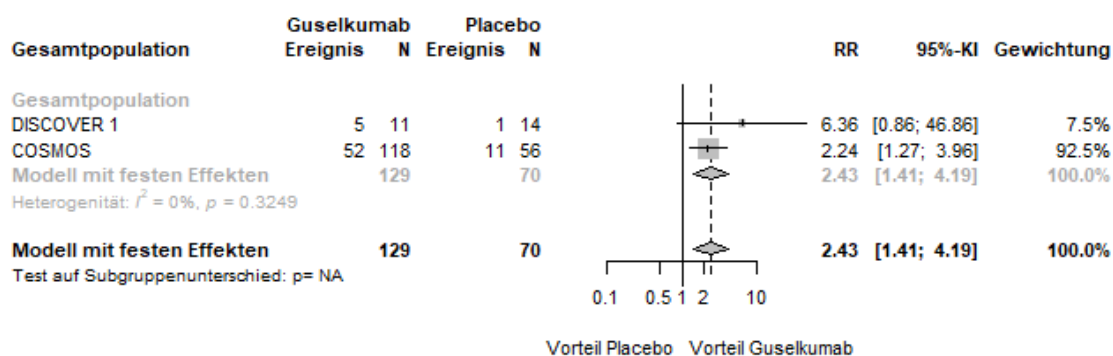


Tabelle 4-83: Ergebnisse der Meta-Analyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Absoluter LEI-Score von 0		
<i>Meta-Analyse</i>	3,61 [1,76; 7,39] p=0,0005	2,43 [1,41; 4,19] p=0,0015
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,3365	p=0,3249
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: LEI: Leeds Enthesitis Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Absoluter LEI-Score von 0 für das Odds Ratio (3,61 [1,76; 7,39]; p=0,0005) und das Relative Risiko (2,43 [1,41; 4,19]; p=0,0015) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Da der Endpunkt LEI nur in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 erhoben wurde, kann kein indirekter Vergleich erfolgen.

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.

4.3.2.1.3.1.7 Dactylitis Severity Score (DSS) - indirekte Vergleiche aus RCT

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

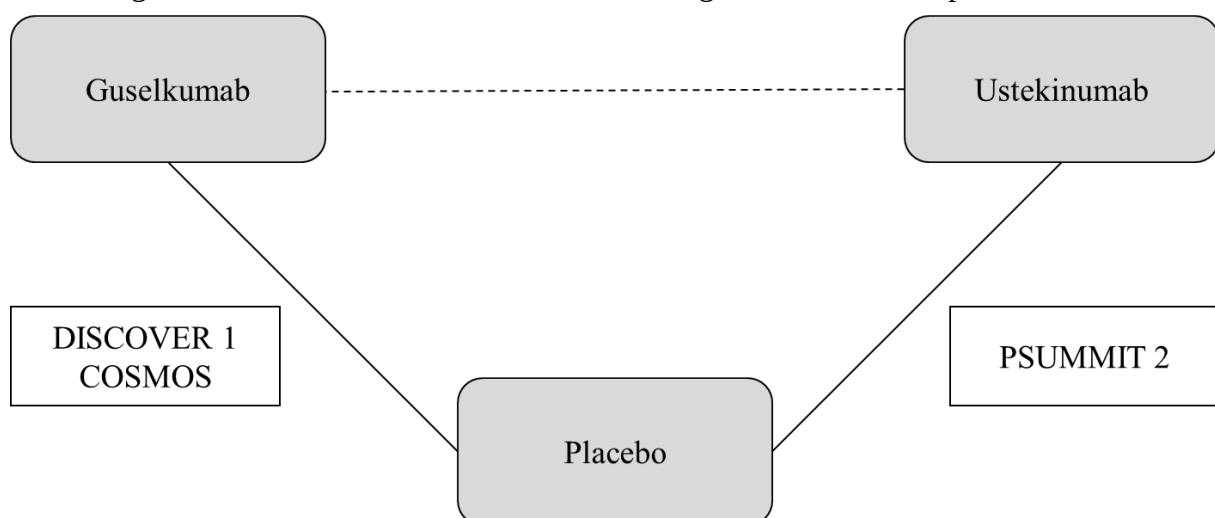
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt DSS herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Guselkumab (zbAM)	Placebo (Brückenkompertor)	Ustekinumab (zVT)
2	DISCOVER 1 COSMOS	• •	• •	
1	PSUMMIT 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-56: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt DSS



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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von DSS

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Der DSS ist ein Instrument zur Beurteilung der Daktylitis bei Patienten mit Psoriasis Arthritis. Beidseitig werden alle Finger und Zehen auf Schwellung sowie Druckschmerzempfindlichkeit untersucht. Erhoben wird sowohl die absolute Anzahl der betroffenen Finger und Zehen als auch der Schweregrad der Daktylitis. Die Beurteilung des Schweregrad erfolgt für jeden betroffenen Finger/Zeh separat auf einer 4-Punkte-Skala: • 0 Punkte: keine Daktylitis • 1 Punkt: leichte Daktylitis • 2 Punkte: moderate Daktylitis • 3 Punkte: schwere Daktylitis Der DSS ergibt sich aus Multiplikation jedes betroffenen Fingers/Zehs mit dem jeweils festgestellten Schweregrad und anschließender Aufsummierung der Werte zum finalen Score. Der DSS kann Werte von 0 bis 60 annehmen, wobei höhere Werte einem höheren Schweregrad der Daktylitis entsprechen. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der ITT-Label-Population mit Daktylitis, d.h. sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B, welche zur Baseline eine Daktylitis aufweisen. Die statistische Auswertung umfasst eine Responderanalyse hinsichtlich der Ausheilung der Daktylitis definiert als absoluter DSS-Wert von 0. Es erfolgt die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI und p-Wert, unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für die Responderanalyse des DSS erfolgt für Patienten mit fehlenden Werten eine Non-Responder Imputation (NRI). Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunkts berücksichtigt Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, nur mittels NRI, sofern in Folge des Early Escape das jeweils gemäß Randomisierung vorgesehene Behandlungsregime nicht bis Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase fortgesetzt wurde. Patienten, welche die per Randomisierung vorgesehene Behandlung bis Woche 24 fortsetzen, werden As-Observed analysiert. Für die Studie COSMOS werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	Die Operationalisierung des DSS erfolgt analog zur Studie COSMOS Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studie COSMOS. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt
Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Die Operationalisierung des DSS erfolgt analog zu den Studie COSMOS und DISCOVER 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1. Für die Studie PSUMMIT 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt

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 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DSS in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DISCOVER 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien zu Ustekinumab						
PSUMMIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Die Daten des Endpunktes DSS werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt DSS in der Studie COSMOS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Daten des Endpunktes DSS werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die

Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt DSS in der Studie DISCOVER 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

PSUMMIT 2

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Daten des Endpunktes DSS werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt DSS in der Studie PSUMMIT 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: Absoluter DSS von 0 zu Woche 24

Tabelle 4-87: Ergebnisse für absoluter DSS von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Absoluter DSS von 0					
COSMOS	28/62 (45,2 %)	7/31 (22,6 %)	2,82 [1,06; 7,52] p=0,0351	2,00 [0,99; 4,06] p=0,0547	22,60 % [3,30 %; 41,80 %] p=0,0214
COSMOS (Sensitivitäts- analyse)	28/62 (45,2 %)	7/31 (22,6 %)	2,82 [1,06; 7,52] p=0,0351	2,00 [0,99; 4,06] p=0,0547	22,60 % [3,30 %; 41,80 %] p=0,0214
DISCOVER 1	3/11 (27,3 %)	3/10 (30,0 %)	0,88 [0,13; 5,82] p=0,8927	0,91 [0,23; 3,51] p=0,8901	-2,70 % [-41,40 %; 36,00 %] p=0,8902
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit entsprechender Symptomatik zu Baseline b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (COSMOS: Guselkumab-Arm: 6 (3,5%)¹, Placebo-Arm: 4 (4,7%)¹; DISCOVER 1: Guselkumab-Arm: 0 (0%)¹, Placebo-Arm 3 (15,8%)¹) 1: bezogen auf die ITT-Label-Population unabhängig von spezifischer Symptomatik zu Baseline Abkürzungen: DSS: Dactylitis Severity Score; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DSS von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline im Guselkumab-Arm 28 Ereignisse (45,2 %) und im Placebo-Arm 7 Ereignisse (22,6 %). Für das Odds Ratio (OR=2,82 [1,06; 7,52]; p=0,0351) und die Risikodifferenz (RD=22,60 % [3,30 %; 41,80 %]; p=0,0214) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Für das Relative Risiko ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DSS von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline im Guselkumab-Arm 28 Ereignisse (45,2 %) und im Placebo-Arm 7 Ereignisse (22,6 %). Für das Odds Ratio (OR=2,82 [1,06; 7,52]; p=0,0351) und die Risikodifferenz (RD=22,60 % [3,30 %; 41,80 %]; p=0,0214) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Für das Relative Risiko ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DSS von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline im Guselkumab-Arm 3 Ereignisse (27,3 %) und im Placebo-Arm 3 Ereignisse (30,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: Absoluter DSS von 0 zu Woche 24

Tabelle 4-88: Ergebnisse für absoluter DSS von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Absoluter DSS von 0					
PSUMMIT 2	6/13 (46,2 %)	0/5 (0,0 %)	9,53 [0,44; 207,38] ^c	5,57 [0,37; 83,97] ^c	46,20 % [19,10 %; 73,30 %] p=0,0008
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit entsprechender Symptomatik zu Baseline b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (PSUMMIT 2: Ustekinumab-Arm: 3 (11,5%)¹, Placebo-Arm 2 (8,3%)¹) 1: bezogen auf die ITT-Label-Population unabhängig von spezifischer Symptomatik zu Baseline c: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: DSS: Dactylitis Severity Score; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DSS von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline im Ustekinumab-Arm 6 Ereignisse (46,2 %) und im Placebo-Arm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio und das Relative Risiko ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die Risikodifferenz 46,20 % [19,10 %; 73,30 %]; p=0,0008) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Ustekinumab.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des DSS weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Absoluter DSS von 0 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-57: Meta-Analyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

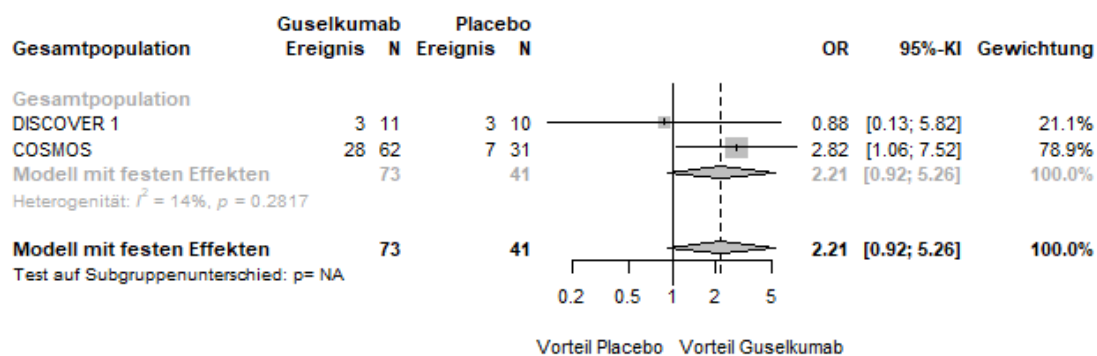


Abbildung 4-58: Meta-Analyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

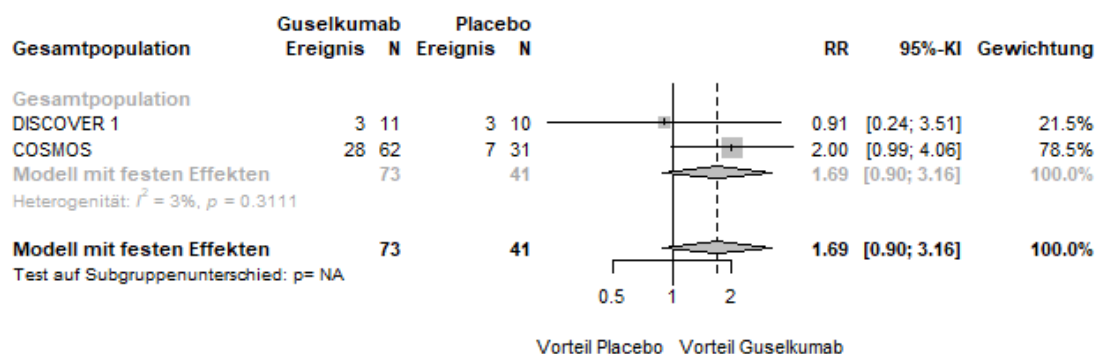


Tabelle 4-89: Ergebnisse der Meta-Analyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Absoluter DSS-Score von 0		
Meta-Analyse	2,21 [0,92; 5,26] p=0,0747	1,69 [0,90; 3,16] p=0,1014
Heterogenität ^b	p=0,2817	p=0,3111
^a : Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur ^b : p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: DSS: Dactylitis Severity Score; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Absoluter DSS von 0 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher

werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-59: Meta-Analyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

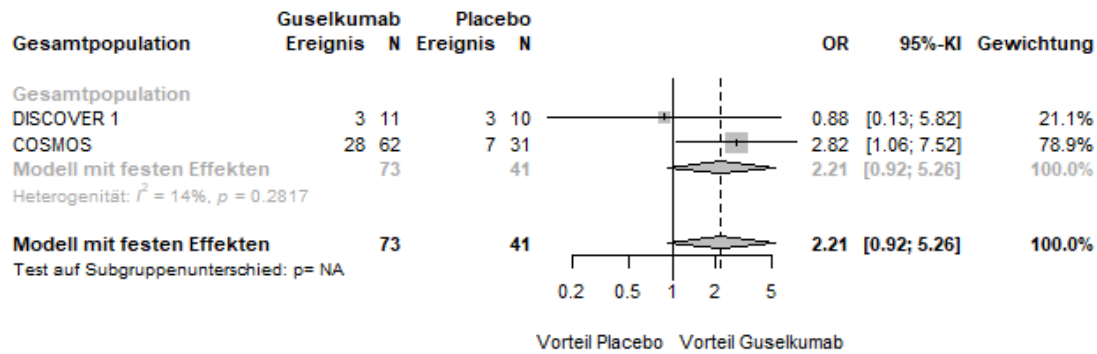


Abbildung 4-60: Meta-Analyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

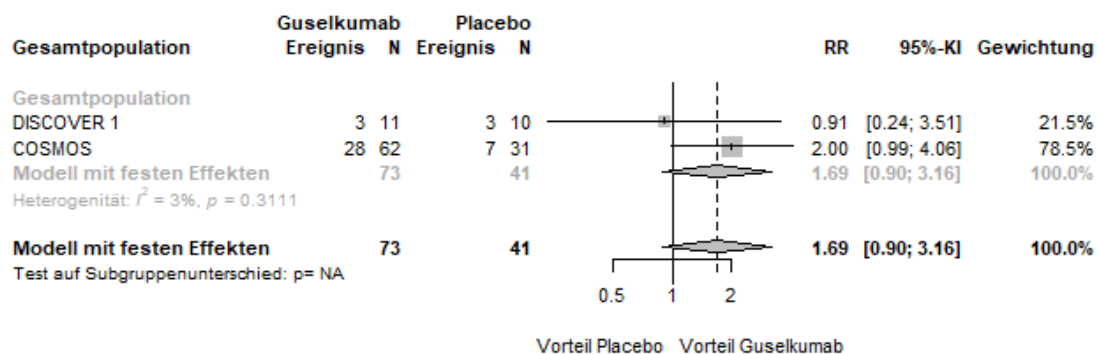


Tabelle 4-90: Ergebnisse der Meta-Analyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Absoluter DSS-Score von 0		
<i>Meta-Analyse</i>	2,21 [0,92; 5,26] p=0,0747	1,69 [0,90; 3,16] p=0,1014
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,2817	p=0,3111
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: DSS: Dactylitis Severity Score; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Indirekte Vergleiche: Absoluter DSS von 0 zu Woche 24

Tabelle 4-91: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline zu Woche 24 aus RCT

Endpunkt	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Absoluter DSS-Score von 0						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	2,21 [0,92; 5,26]	1,69 [0,90; 3,16]	9,53 [0,44; 207,38]	5,57 [0,37; 83,97]	0,23 [0,01; 5,67] p=0,3698	0,30 [0,02; 4,90] p=0,4007
COSMOS (<i>Sensitivitäts- analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	2,21 [0,92; 5,26]	1,69 [0,90; 3,16]	9,53 [0,44; 207,38]	5,57 [0,37; 83,97]	0,23 [0,01; 5,67] p=0,3698	0,30 [0,02; 4,90] p=0,4007
a: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: DSS: Dactylitis Severity Score; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil mit DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil mit DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

4.3.2.1.3.1.8 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) - indirekte Vergleiche aus RCT

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

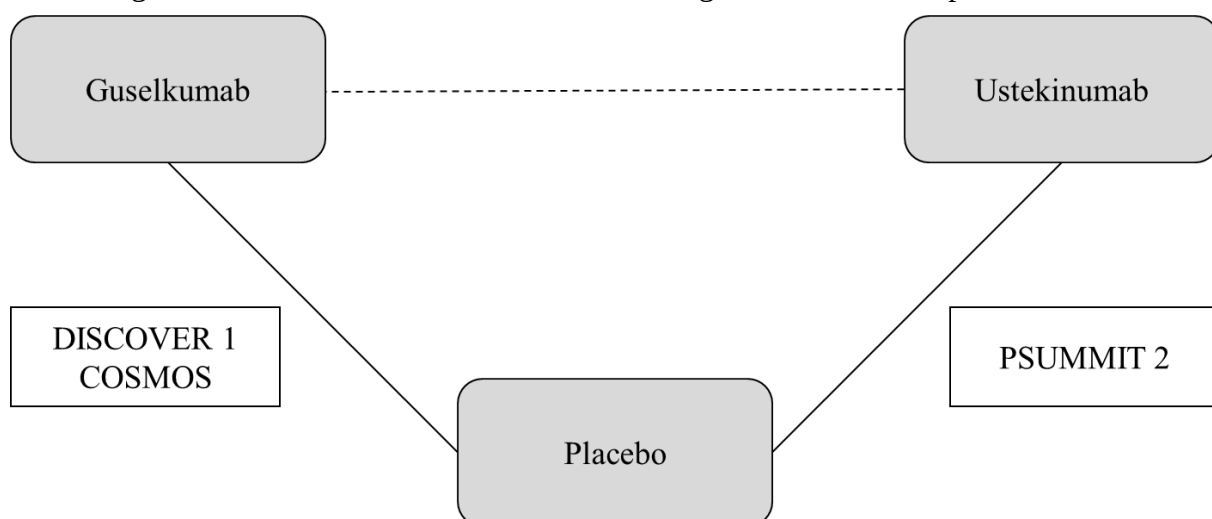
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt BASDAI herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Guselkumab (zbAM)	Placebo (Brückenkompertor)	Ustekinumab (zVT)
2	DISCOVER 1 COSMOS	•	•	
1	PSUMMIT 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-61: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt BASDAI



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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von BASDAI

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Der BASDAI ist ein Instrument zur Einschätzung der Krankheitsaktivität bezüglich einer axialen Krankheitsmanifestation der Psoriasis Arthritis. Die Bewertung erfolgt anhand eines patientenberichteten Fragebogens mit sechs Fragen, die fünf wesentliche klinische Symptome von chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen abfragen: • Fatigue (A) • Spinaler Schmerz (B) • Gelenkschmerz (C) • Enthesitis (D) • Morgentliche Steifigkeit [qualitativ] (E) • Morgentliche Steifigkeit [quantitativ] (F) Die Bewertung des BASDAI erfolgt auf Basis einer visuellen Analogskala (VAS). Der BASDAI kann Werte von 0 bis 10 einnehmen, wobei höhere Werte einer höheren Krankheitsaktivität entsprechen. Der BASDAI Score wird mithilfe der folgenden Formel berechnet: $\text{BASDAI} = 0,2 \times (A + B + C + D + 0,5 \times (E + F))$ Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der ITT-Label-Population mit axialer Krankheitsmanifestation, d.h. sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B, deren PsA als Spondylitis charakterisiert ist. Die statistische Auswertung umfasst eine Responderanalyse hinsichtlich eines BASDAI 50-Ansprechens. Dabei handelt es sich um die 50 % Verbesserung des BASDAI-Wertes im Vergleich zur Baseline. Eine weitere Responderanalyse erfolgt hinsichtlich einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Wertes um min. 2 Punkte im Vergleich zur Baseline. Es erfolgt die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI und p-Wert, unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für die Responderanalyse des BASDAI erfolgt für Patienten mit fehlenden Werten eine Non-Responder Imputation (NRI). Zusätzlich werden die Mittelwerte inklusive Standardabweichung je Studienarm im Studienverlauf angegeben und grafisch dargestellt. Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunkts berücksichtigt Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, nur mittels NRI, sofern in Folge des Early Escape das jeweils gemäß Randomisierung vorgesehene Behandlungsregime nicht bis Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase fortgesetzt wurde. Patienten, welche die per Randomisierung vorgesehene Behandlung bis Woche 24 fortsetzen, werden As-Observed analysiert. Für die Studie COSMOS werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	Die Operationalisierung des BASDAI erfolgt analog Studie COSMOS Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studie COSMOS. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt

Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Die Operationalisierung des BASDAI erfolgt analog zu den Studie COSMOS und DISCOVER 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1. Für die Studie PSUMMIT 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt

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 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BASDAI in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DISCOVER 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien zu Ustekinumab						
PSUMMIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie COSMOS ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes BASDAI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-

Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes BASDAI in der Studie COSMOS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-95. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 82,5 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt BASDAI in der Studie COSMOS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie DISCOVER 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes BASDAI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes BASDAI in der Studie DISCOVER 1 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-95. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei 100 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt BASDAI in der Studie DISCOVER 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-95: Rücklaufquote des BASDAI in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab (ITT-Label-Population)

BASDAI	Guselkumab Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
COSMOS				
Baseline	40	36 (90,0 %)	22	21 (95,5 %)
Woche 24	40	33 (82,5 %)	22	19 (86,4 %)
DISCOVER 1				
Baseline	3	3 (100 %)	5	4 (80,0 %)
Woche 24	3	3 (100 %)	4	4 (100 %)
Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; N: Anzahl der Patienten; Q8W: Verabreichung jede achte Woche				
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

PSUMMIT 2

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie PSUMMIT 2 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes BASDAI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip auch hier als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes BASDAI in der Studie PSUMMIT 2 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-96. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei 100 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt BASDAI in der Studie PSUMMIT 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-96: Rücklaufquote des BASDAI in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label-Population)

BASDAI	Ustekinumab 45 mg Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
PSUMMIT 2				
Baseline	5	5 (100 %)	3	3 (100 %)
Woche 24	5	5 (100 %)	3	3 (100 %)
Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; N: Anzahl der Patienten; Q8W: Verabreichung jede achte Woche Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

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.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: BASDAI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-97: Ergebnisse für BASDAI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
BASDAI 50-Ansprechen					
COSMOS	7/40 (17,5 %)	4/22 (18,2 %)	0,95 [0,25; 3,71] p=0,9468	0,96 [0,32; 2,93] p=0,9463	-0,70 % [-20,60 %; 19,30 %] p=0,9466
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	7/40 (17,5 %)	4/22 (18,2 %)	0,95 [0,25; 3,71] p=0,9468	0,96 [0,32; 2,93] p=0,9463	-0,70 % [-20,60 %; 19,30 %] p=0,9466
DISCOVER 1	1/3 (33,3 %)	0/5 (0,0 %)	6,60 [0,19; 225,79] ^c	4,71 [0,26; 86,24] ^c	33,30 % [-20,00 %; 86,70 %] p=0,2207
Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte					
COSMOS	11/40 (27,5 %)	5/22 (22,7 %)	1,29 [0,38; 4,35] p=0,6836	1,21 [0,48; 3,04] p=0,6847	4,80 % [-17,50 %; 27,10 %] p=0,6751
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	14/40 (35,0 %)	5/22 (22,7 %)	1,83 [0,56; 6,02] p=0,3198	1,54 [0,64; 3,71] p=0,3355	12,30 % [-10,60 %; 35,20 %] p=0,2939
DISCOVER 1	1/3 (33,3 %)	1/5 (20,0 %)	2,00 [0,08; 51,59] p=0,6933	1,67 [0,15; 17,89] p=0,6732	13,30 % [-50,50 %; 77,20 %] p=0,6823
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit entsprechender Symptomatik zu Baseline b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (COSMOS: Guselkumab-Arm: 7 (4,1%), Placebo-Arm: 3 (3,5%); DISCOVER 1: Guselkumab-Arm: 0 (0%), Placebo-Arm 1 (20%)) Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline im Guselkumab-Arm 7 Ereignisse (17,5 %) und im Placebo-Arm 4 Ereignisse (18,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline im Guselkumab-Arm 7 Ereignisse (17,5 %) und im Placebo-Arm 4 Ereignisse (18,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline im Guselkumab-Arm 1 Ereignis (33,3 %) und im Placebo-Arm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Scores um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline im Guselkumab-Arm 11 Ereignisse (27,5 %) und im Placebo-Arm 5 Ereignisse (22,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline im Guselkumab-Arm 14 Ereignisse (35,0 %) und im Placebo-Arm 5 Ereignisse (22,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Scores um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline im Guselkumab-Arm 1 Ereignis (33,3 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignis (20,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-98: Verlaufswerte bis Woche 24 für den BASDAI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Erhebungszeitpunkt	Guselkumab Q8W		Placebo	
Studie		N	MW (SD)	N	MW (SD)
BASDAI					
COSMOS	Baseline	36	6,43 (1,98)	21	6,30 (1,34)
	Woche 8	36	5,49 (1,77)	19	5,81 (1,62)
	Woche 16	34	5,58 (2,26)	19	5,69 (1,62)
	Woche 24	33	5,01 (2,57)	19	5,27 (1,78)
DISCOVER 1	Baseline	7	6,37 (2,34)	4	6,84 (1,79)
	Woche 8	5	4,40 (1,63)	5	6,28 (2,36)
	Woche 16	5	3,84 (3,31)	5	5,61 (2,74)
	Woche 24	5	3,15 (2,32)	4	5,38 (2,70)
Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Abbildung 4-62: Verlaufswerte bis Woche 24 für den BASDAI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

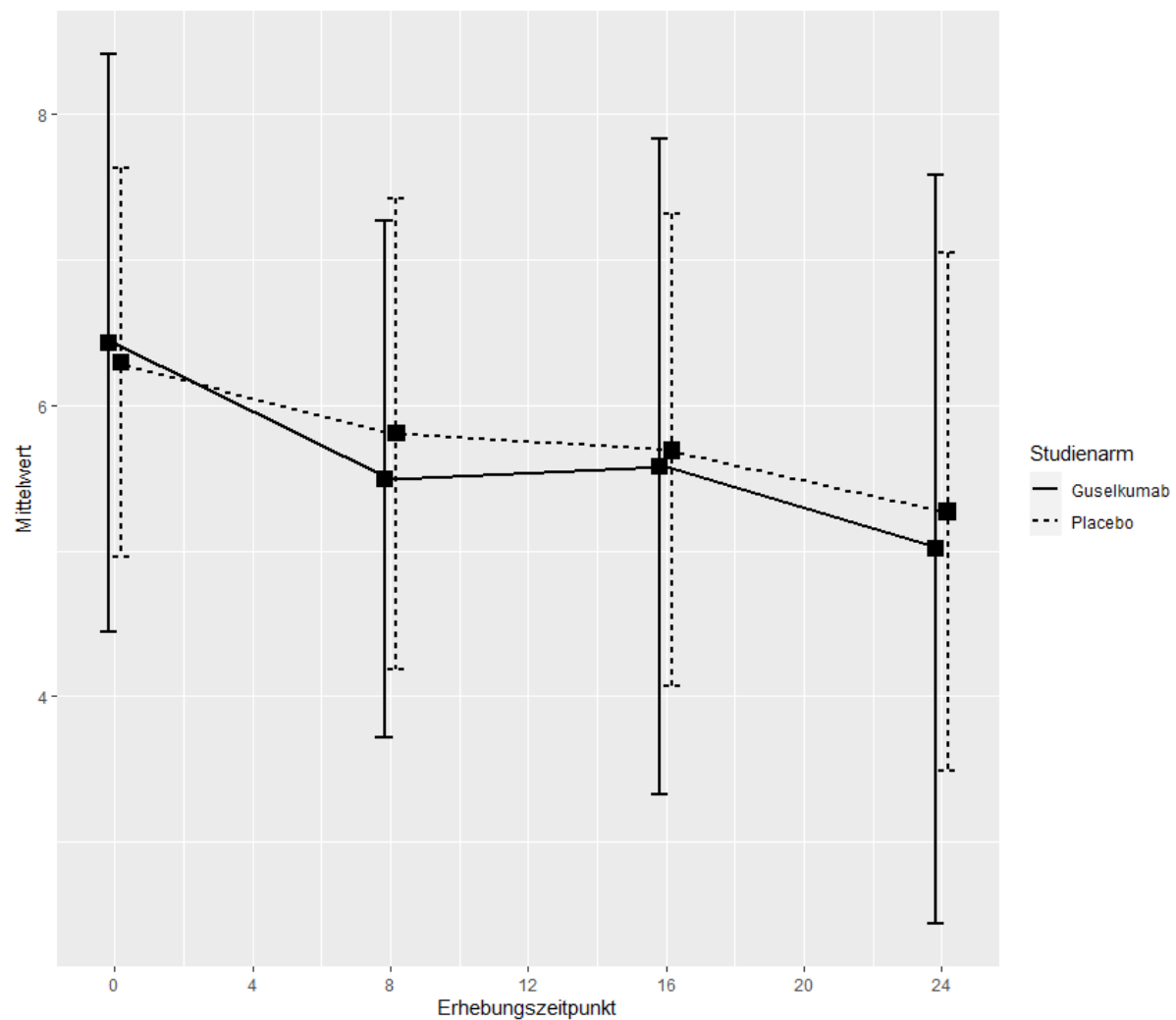
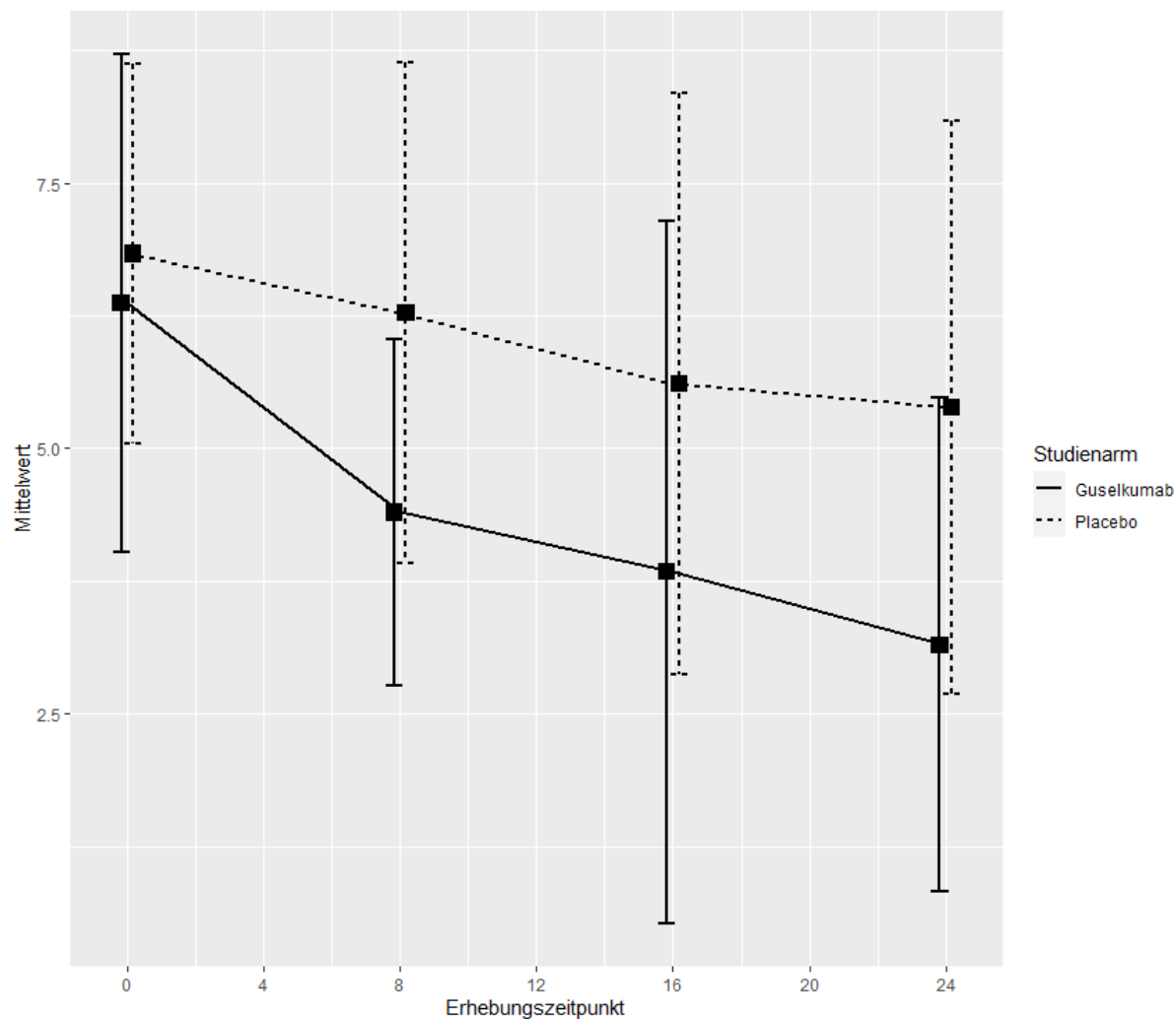


Abbildung 4-63: Verlaufswerte bis Woche 24 für den BASDAI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)



Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: BASDAI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-99: Ergebnisse für BASDAI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
BASDAI 50-Ansprechen					
PSUMMIT 2	1/5 (20,0 %)	0/3 (0,0 %)	2,33 [0,07; 76,67] ^c	2,00 [0,11; 37,83] ^c	20,00 % [-15,10 %; 55,10 %] p=0,2635
Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte					
PSUMMIT 2	2/5 (40,0 %)	1/3 (33,3 %)	1,33 [0,07; 26,62] p=0,8600	1,20 [0,17; 8,24] p=0,8529	6,70 % [-61,80 %; 75,10 %] p=0,8487
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit entsprechender Symptomatik zu Baseline b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (PSUMMIT 2: Ustekinumab-Arm: 0 (0%), Placebo-Arm 0 (0%)) c: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

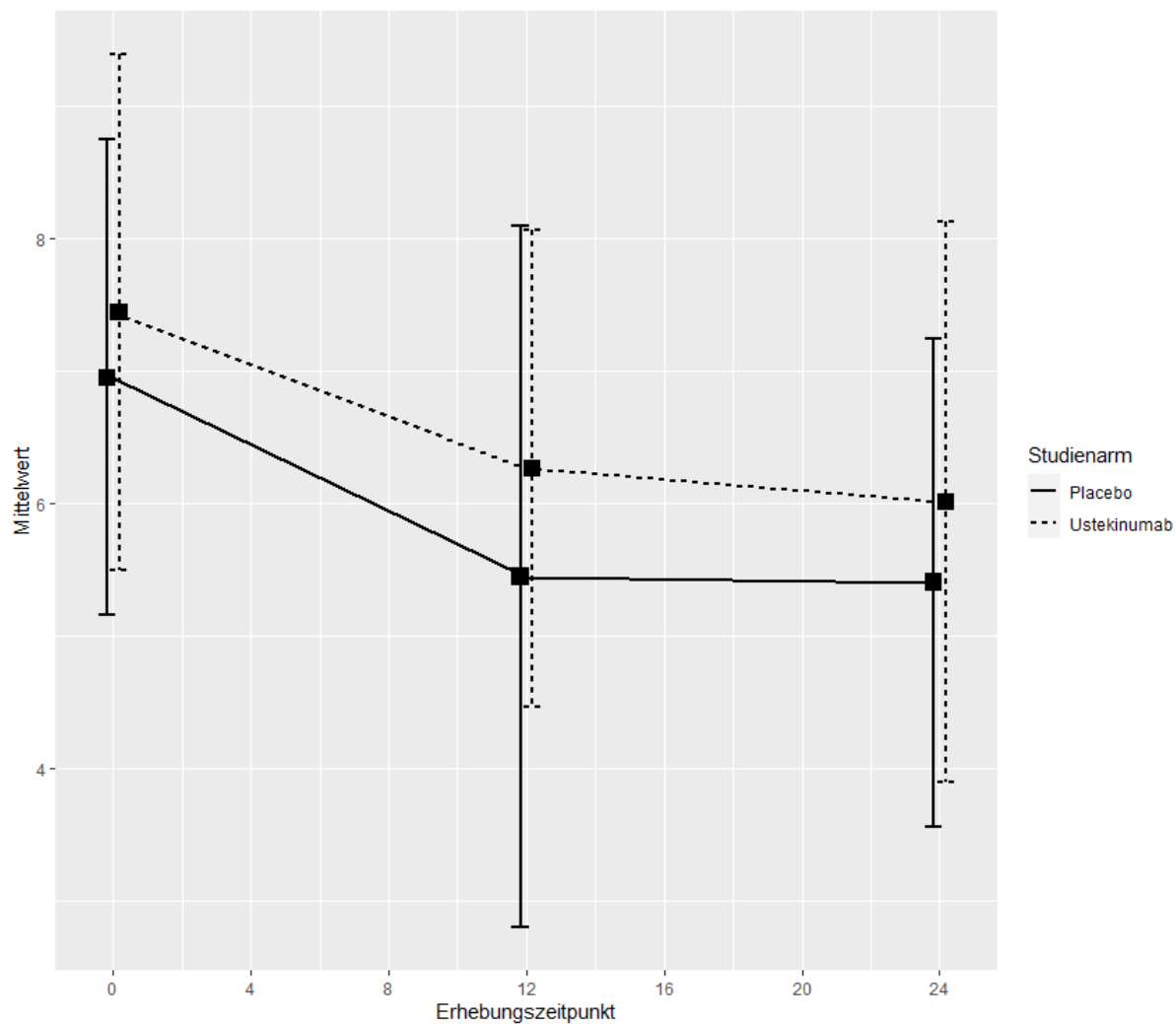
In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einem BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis im Ustekinumab-Arm 1 Ereignisse (20,0 %) und im Placebo-Arm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Scores um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis im Ustekinumab-Arm 2 Ereignisse (40,0 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignisse (33,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-100: Verlaufswerte bis Woche 24 für den BASDAI-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Erhebungszeitpunkt	Guselkumab Q8W		Placebo	
Studie		N	MW (SD)	N	MW (SD)
BASDAI					
PSUMMIT 2	Baseline	5	7,44 (1,95)	4	6,95 (1,79)
	Woche 12	5	6,26 (1,80)	4	5,45 (2,64)
	Woche 24	6	6,01 (2,12)	4	5,41 (1,84)
Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Abbildung 4-64: Verlaufswerte bis Woche 24 für den BASDAI-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)



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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des BASDAI weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-65: Meta-Analyse für BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

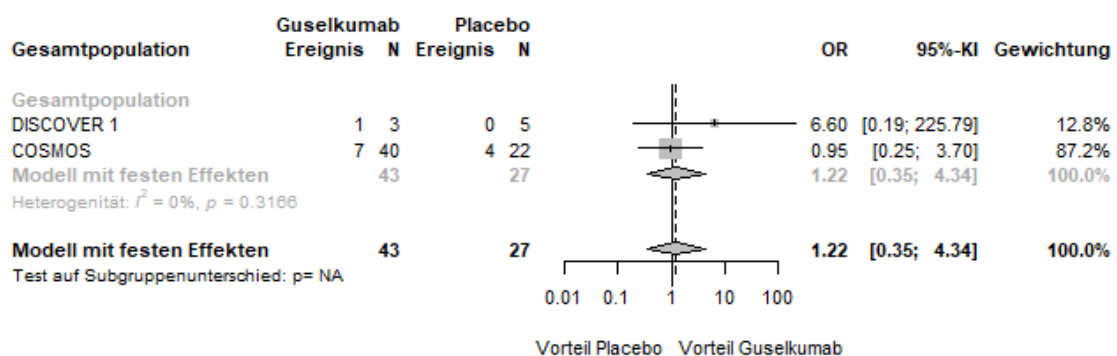
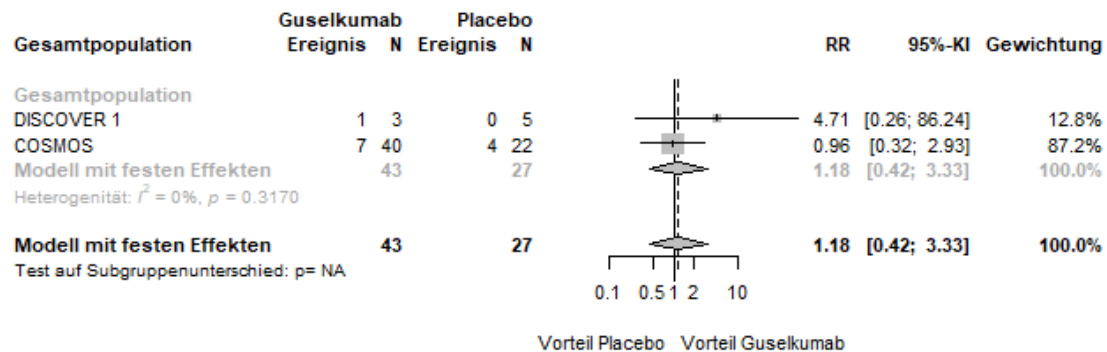


Abbildung 4-66: Meta-Analyse für BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): BASDAI-Score um ≥ 2 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-67: Meta-Analyse für Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

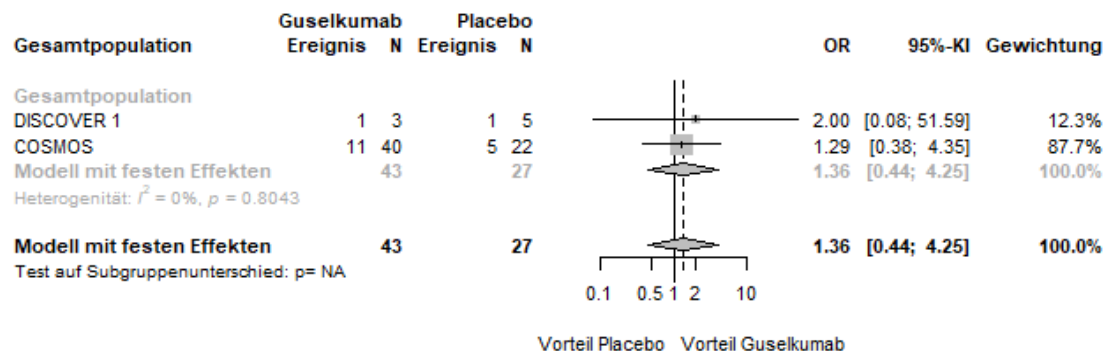


Abbildung 4-68: Meta-Analyse für Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

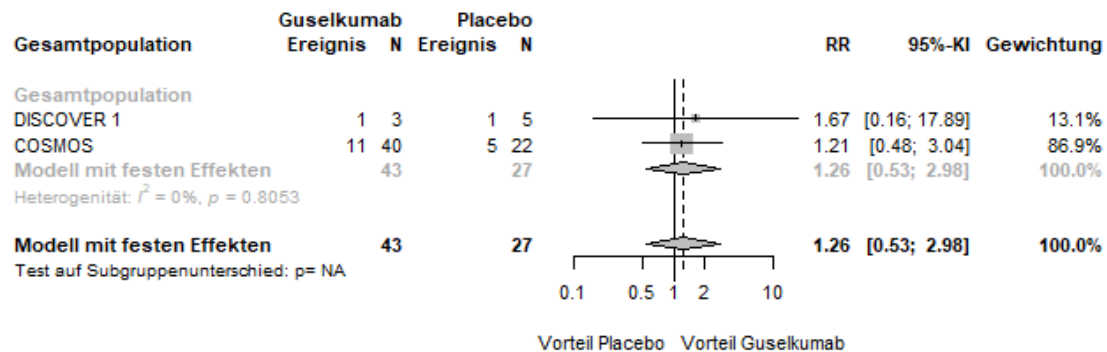


Tabelle 4-101: Ergebnisse der Meta-Analyse für BASDAI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
BASDAI 50-Ansprechen		
Meta-Analyse	1,22 [0,35; 4,34] p=0,7547	1,18 [0,42; 3,33] p=0,7558
Heterogenität ^b	p=0,3166	p=0,3170
Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte		
Meta-Analyse	1,36 [0,44; 4,25] p=0,5956	1,26 [0,53; 2,98] p=0,5954
Heterogenität ^b	p=0,8043	p=0,8053
^a : Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur ^b : p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-69: Meta-Analyse für BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

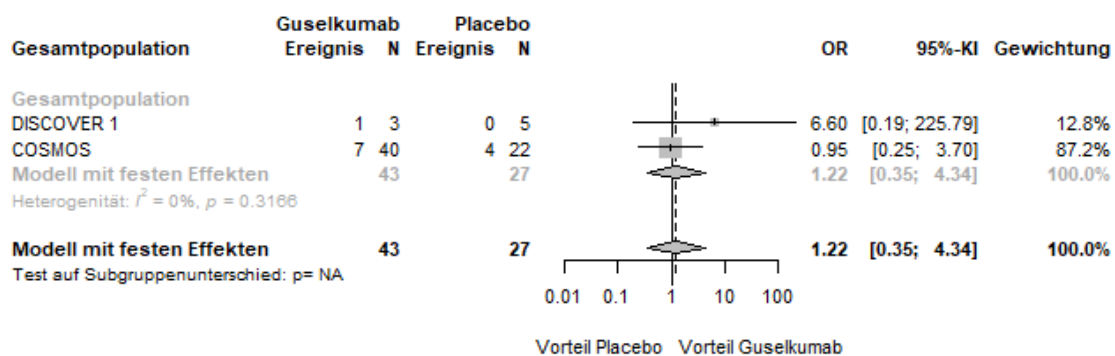
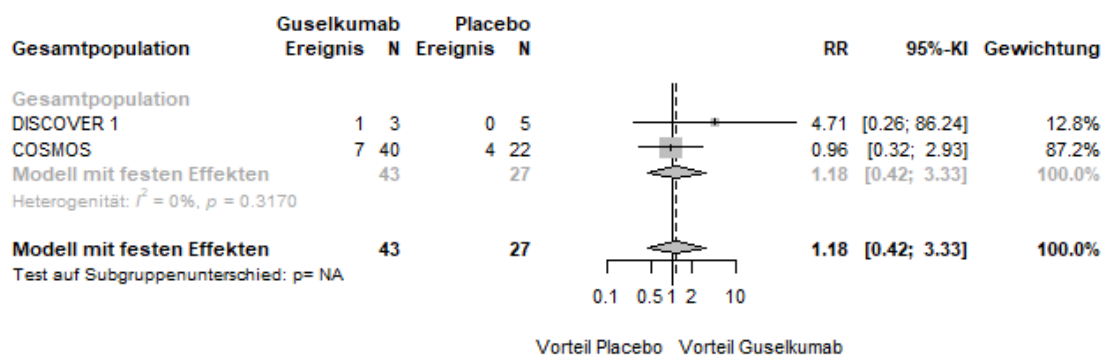


Abbildung 4-70: Meta-Analyse für BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): BASDAI-Score um ≥ 2 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-71: Meta-Analyse für Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

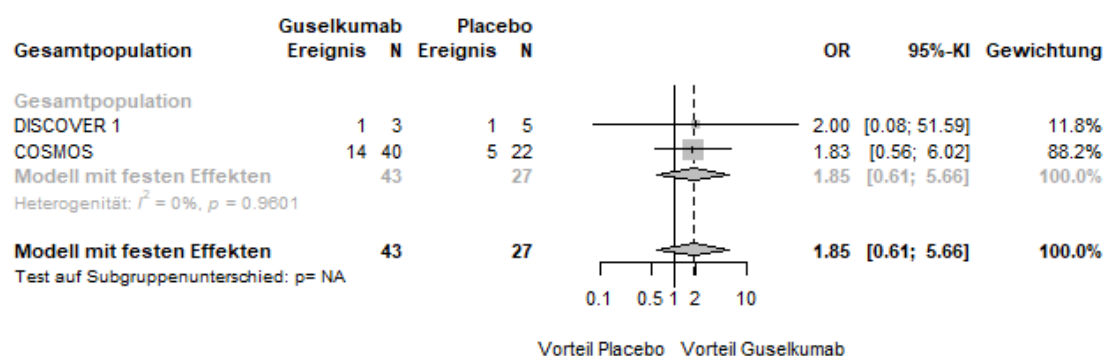


Abbildung 4-72: Meta-Analyse für Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

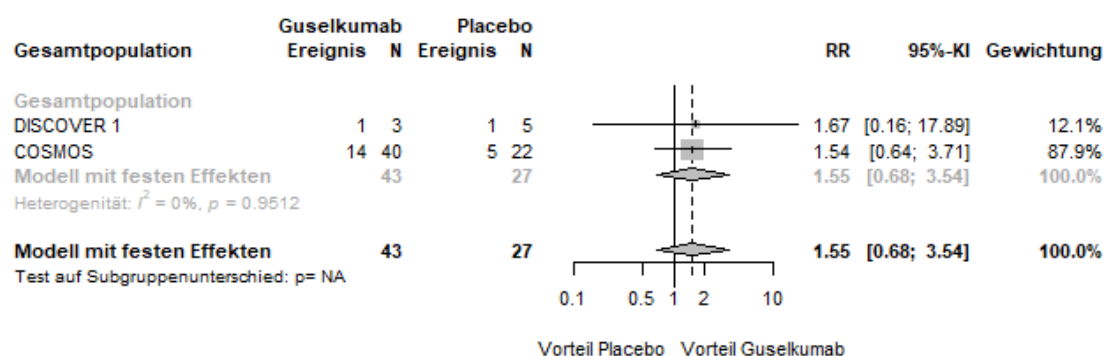


Tabelle 4-102: Ergebnisse der Meta-Analyse für BASDAI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
BASDAI 50-Ansprechen		
<i>Meta-Analyse</i>	1,22 [0,35; 4,34] p=0,7547	1,18 [0,42; 3,33] p=0,7558
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,3166	p=0,3170
Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte		
<i>Meta-Analyse</i>	1,85 [0,61; 5,66] p=0,2806	1,55 [0,68; 3,54] p=0,2939
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,9601	p=0,9512
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Indirekte Vergleiche: BASDAI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-103: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für BASDAI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT

Endpunkt Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
BASDAI 50-Ansprechen						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	1,22 [0,35; 4,34]	1,18 [0,42; 3,33]	2,33 [0,07; 76,67]	2,00 [0,11; 37,83]	0,53 [0,01; 21,70] p=0,7345	0,59 [0,03; 13,08] p=0,7384
COSMOS (<i>Sensitivitäts-analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	1,22 [0,35; 4,34]	1,18 [0,42; 3,33]	2,33 [0,07; 76,67]	2,00 [0,11; 37,83]	0,53 [0,01; 21,70] p=0,7345	0,59 [0,03; 13,08] p=0,7384
Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	1,36 [0,44; 4,25]	1,26 [0,53; 2,98]	1,33 [0,07; 26,62]	1,20 [0,17; 8,24]	1,02 [0,04; 24,63] p=0,9887	1,05 [0,13; 8,77] p=0,9631
COSMOS (<i>Sensitivitäts-analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	1,85 [0,61; 5,66]	1,55 [0,68; 3,54]	1,33 [0,07; 26,62]	1,20 [0,17; 8,24]	1,39 [0,06; 33,24] p=0,8385	1,30 [0,16; 10,67] p=0,8097
a: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

4.3.2.1.3.1.9 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) - indirekte Vergleiche aus RCT

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

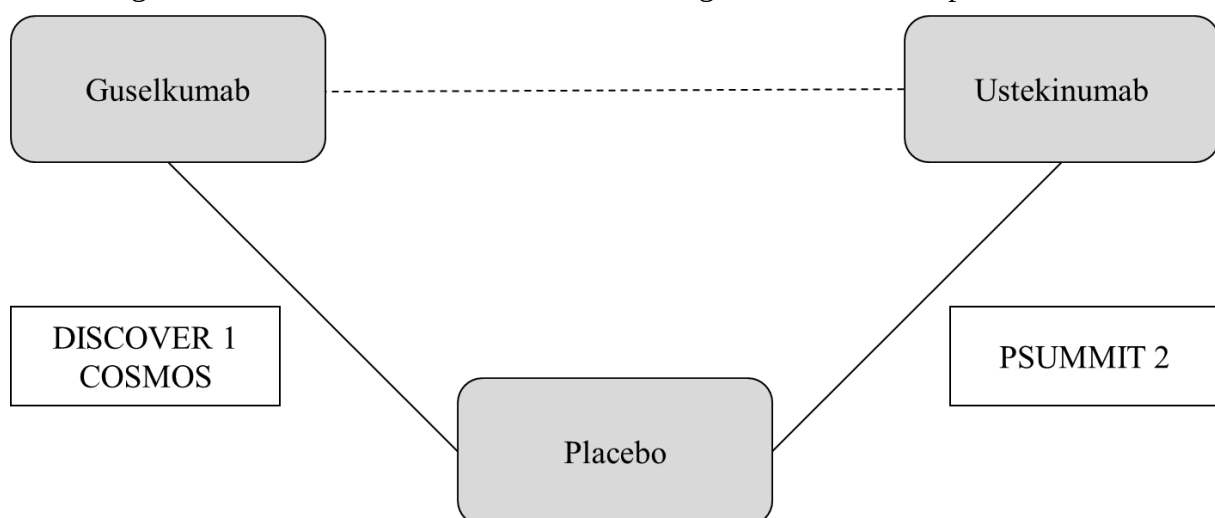
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt PASI herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Guselkumab (zbAM)	Placebo (Brückenkompertor)	Ustekinumab (zVT)
2	DISCOVER 1 COSMOS	• •	• •	
1	PSUMMIT 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-73: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt PASI



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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von PASI

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Der PASI ist ein Instrument zur Evaluation psoriatischer Hautsymptomatik und deren Ansprechen auf eine Therapie. Zur Bestimmung des PASI wird der Körper vom Arzt in die vier Bereiche Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten unterteilt und eine Bewertung von Schweregrad und Ausdehnung der Psoriasis vorgenommen. Die Bewertung des Schweregrads erfolgt nach Rötung, Induration und Schuppung und wird durch eine fünfstufige Skala von 0 bis 4 je Bereich vorgenommen: • 0=keine Beteiligung • 1=leichte Beteiligung • 2=mittlere Beteiligung • 3=schwere Beteiligung • 4=sehr schwere Beteiligung. Dem prozentualen Befall der jeweiligen Bereiche wird ein numerischer Wert von 0 bis 6 zugeordnet, wobei • 0=keine Beteiligung • 1=1 bis 9 % Beteiligung • 2=10 bis 29 % Beteiligung • 3=30 bis 49 % Beteiligung • 4=50 bis 69 % Beteiligung • 5=70 bis 89 % Beteiligung • 6=90 bis 100 % Beteiligung Bei der Berechnung des PASI werden die Symptomausprägungen gewichtet nach den Körperregionen und ihrem entsprechenden Anteil an der gesamten Körperoberfläche zusammengeführt. Der daraus resultierende Ergebnisscore des PASI kann Werte von 0 bis 72 erreichen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Ausprägung der Krankheit anzeigt. Positive Veränderungen im Ausmaß der Psoriasis-Symptomatik ausgedrückt durch den PASI werden dabei als Ansprechen im Sinne einer prozentualen Verbesserung zur Baseline ausgedrückt, regelhaft als 90 oder 100 prozentige Verbesserung, wobei ein PASI 100 eine vollständige klinische Remission bedeutet. Zusätzlich erfolgt eine Responderanalyse zum Erreichen eines absoluten PASI-Scores von 0 oder 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebiets B mit Hautbeteiligung, definiert als BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline. Es erfolgt die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI und p-Wert, unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für das PASI-Ansprechen erfolgt für Patienten mit fehlenden Werten eine Non-Responder Imputation (NRI). Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunkts berücksichtigt Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, nur mittels NRI, sofern in Folge des Early Escape das jeweils gemäß Randomisierung

	vorgesehene Behandlungsregime nicht bis Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase fortgesetzt wurde. Patienten, welche die per Randomisierung vorgesehene Behandlung bis Woche 24 fortsetzen, werden As-Observed analysiert. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse werden die Responderanalysen auf Basis der ITT-Label-Population unabhängig von der Hautbeteiligung zu Baseline dargestellt. Für die Studie COSMOS werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	Die Operationalisierung des PASI erfolgt analog zur Studie COSMOS Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studie COSMOS. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse werden die Responderanalysen auf Basis der ITT-Label-Population unabhängig von der Hautbeteiligung zu Baseline dargestellt. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt
Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Die Operationalisierung des PASI erfolgt analog zu den Studie COSMOS und DISCOVER 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse werden die Responderanalysen auf Basis der ITT-Label-Population unabhängig von der Hautbeteiligung zu Baseline dargestellt. Für die Studie PSUMMIT 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.

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 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DISCOVER 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien zu Ustekinumab						
PSUMMIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Die Daten des Endpunktes PASI-Ansprechen werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt PASI-Ansprechen in der Studie COSMOS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Daten des Endpunktes PASI-Ansprechen werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Der Endpunkt PASI-Ansprechen in der Studie DISCOVER 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

PSUMMIT 2

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Die Daten des Endpunktes PASI-Ansprechen werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß des ITT-Prinzips. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial ist als

niedrig einzustufen. Der Endpunkt PASI-Ansprechen in der Studie PSUMMIT 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: PASI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-107: Ergebnisse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
PASI 90-Ansprechen					
COSMOS	66/134 (49,3 %)	6/57 (10,5 %)	8,25 [3,32; 20,52] p<0,0001	4,68 [2,15; 10,17] p<0,0001	38,70 % [27,10 %; 50,40 %] p<0,0001
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	72/134 (53,7 %)	6/57 (10,5 %)	9,87 [3,97; 24,56] p<0,0001	5,10 [2,36; 11,06] p<0,0001	43,20 % [31,60 %; 54,80 %] p<0,0001
DISCOVER 1	6/15 (40,0 %)	2/14 (14,3 %)	4,00 [0,65; 24,66] p=0,1282	2,80 [0,67; 11,64] p=0,1567	25,70 % [-5,10 %; 56,50 %] p=0,1021
PASI 100-Ansprechen					
COSMOS	39/134 (29,1 %)	4/57 (7,0 %)	5,44 [1,84; 16,06] p=0,0009	4,15 [1,55; 11,06] p=0,0045	22,10 % [11,90 %; 32,20 %] p<0,0001
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	43/134 (32,1 %)	4/57 (7,0 %)	6,26 [2,13; 18,42] p=0,0002	4,57 [1,72; 12,14] p=0,0023	25,10 % [14,80 %; 35,40 %] p<0,0001
DISCOVER 1	4/15 (26,7 %)	1/14 (7,1 %)	4,73 [0,46; 48,77] p=0,1717	3,73 [0,47; 29,49] p=0,2116	19,50 % [-6,60 %; 45,70 %] p=0,1431
Absoluter PASI-Score ≤ 1					
COSMOS	67/134 (50,0 %)	7/57 (12,3 %)	7,14 [3,02; 16,89] p<0,0001	4,07 [1,99; 8,32] p=0,0001	37,70 % [25,70 %; 49,70 %] p<0,0001

COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	73/134 (54,5 %)	7/57 (12,3 %)	8,55 [3,61; 20,22] p<0,0001	4,44 [2,18; 9,03] p<0,0001	42,20 % [30,20 %; 54,20 %] p<0,0001
DISCOVER 1	7/15 (46,7 %)	1/14 (7,1 %)	11,38 [1,17; 110,42] p=0,0194	6,53 [0,92; 46,60] p=0,0611	39,50 % [10,90 %; 68,10 %] p=0,0068
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit entsprechender Symptomatik zu Baseline b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (COSMOS: Guselkumab-Arm: 5 (2,9%)¹, Placebo-Arm: 3 (3,5%)¹; DISCOVER 1: Guselkumab-Arm: 0 (0%)¹, Placebo-Arm 3 (15,8%)¹) 1: bezogen auf die ITT-Label-Population unabhängig von spezifischer Symptomatik zu Baseline Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Guselkumab-Arm 66 Ereignisse (49,3 %) und im Placebo-Arm 6 Ereignisse (10,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=8,25 [3,32; 20,52]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=4,68 [2,15; 10,17]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=38,70 % [27,10 %; 50,40 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Guselkumab-Arm 72 Ereignisse (53,7 %) und Placebo-Arm 6 Ereignisse (10,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=9,87 [3,97; 24,56]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=5,10 [2,36; 11,06]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=43,20 % [31,60 %; 54,80 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Guselkumab-Arm 6 Ereignisse (40,0 %) und im Placebo-Arm 2 Ereignisse (14,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Guselkumab-Arm 39 Ereignisse (29,1 %) und im Placebo-Arm 4 Ereignisse (7,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,44 [1,84; 16,06]; p=0,0009), das Relative Risiko (RR=4,15 [1,55; 11,06]; p=0,0045) und die Risikodifferenz (RD=22,10 % [11,90 %; 32,20 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Guselkumab-Arm 43 Ereignisse (32,1 %) und im Placebo-Arm 4 Ereignisse (7,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,26 [2,13; 18,42]; $p=0,0002$), das Relative Risiko (RR=4,57 [1,72; 12,14]; $p=0,0023$) und die Risikodifferenz (RD=25,10 % [14,80 %; 35,40 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Guselkumab-Arm 4 Ereignisse (26,7 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignis (7,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Guselkumab-Arm 67 Ereignisse (50,0 %) und im Placebo-Arm 7 Ereignisse (12,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=7,14 [3,02; 16,89]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=4,07 [1,99; 8,32]; $p=0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=37,70 % [25,70 %; 49,70 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Guselkumab-Arm 73 Ereignisse (54,5 %) und im Placebo-Arm 7 Ereignisse (12,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=8,55 [3,61; 20,22]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=4,44 [2,18; 9,03]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=42,20 % [30,20 %; 54,20 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Guselkumab-Arm 7 Ereignisse (46,7 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignis (7,1 %). Für das Relative Risiko ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für das Odds Ratio (OR=11,38 [1,17; 110,42]; $p=0,0194$) und die Risikodifferenz (RD=39,50 % [10,90 %; 68,10 %]; $p=0,0068$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: Sensitivitätsanalyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
PASI 90-Ansprechen					
COSMOS	75/173 (43,4 %)	8/86 (9,3 %)	7,46 [3,40; 16,40] p<0,0001	4,66 [2,36; 9,21] p<0,0001	34,10 % [24,40 %; 43,70 %] p<0,0001
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	81/173 (46,8 %)	8/86 (9,3 %)	8,58 [3,91; 18,85] p<0,0001	5,03 [2,55; 9,92] p<0,0001	37,50 % [27,90 %; 47,20 %] p<0,0001
DISCOVER 1	9/22 (40,9 %)	2/19 (10,5 %)	5,88 [1,08; 32,01] p=0,0306	3,89 [0,95; 15,82] p=0,0581	30,40 % [5,60 %; 55,10 %] p=0,0161
PASI 100-Ansprechen					
COSMOS	48/173 (27,7 %)	5/86 (5,8 %)	6,22 [2,38; 16,29] p<0,0001	4,77 [1,97; 11,55] p=0,0005	21,90 % [13,60 %; 30,20 %] p<0,0001
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	52/173 (30,1 %)	5/86 (5,8 %)	6,96 [2,67; 18,18] p<0,0001	5,17 [2,14; 12,47] p=0,0003	24,20 % [15,80 %; 32,70 %] p<0,0001
DISCOVER 1	7/22 (31,8 %)	1/19 (5,3 %)	8,40 [0,93; 76,15] p=0,0346	6,04 [0,81; 44,82] p=0,0783	26,60 % [4,70 %; 48,50 %] p=0,0175
Absoluter PASI-Score ≤ 1					
COSMOS	95/173 (54,9 %)	19/86 (22,1 %)	4,29 [2,38; 7,75] p<0,0001	2,49 [1,63; 3,78] p<0,0001	32,80 % [21,30 %; 44,30 %] p<0,0001
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	104/173 (60,1 %)	21/86 (24,4 %)	4,67 [2,62; 8,32] p<0,0001	2,46 [1,67; 3,64] p<0,0001	35,70 % [24,00 %; 47,30 %] p<0,0001
DISCOVER 1	14/22 (63,6 %)	3/19 (15,8 %)	9,33 [2,06; 42,18] p=0,0022	4,03 [1,36; 11,93] p=0,0118	47,80 % [21,90 %; 73,80 %] p=0,0003
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B					
b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (COSMOS: Guselkumab-Arm: 5 (2,9%), Placebo-Arm: 3 (3,5%); DISCOVER 1: Guselkumab-Arm: 0 (0%), Placebo-Arm 3 (15,8%))					

Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 75 Ereignisse (43,4 %) und im Placebo-Arm 8 Ereignisse (9,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=7,46 [3,40; 16,40]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=4,66 [2,36; 9,21]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=34,10 % [24,40 %; 43,70 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 81 Ereignisse (46,8 %) und im Placebo-Arm 8 Ereignisse (9,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=8,58 [3,91; 18,85]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=5,03 [2,55; 9,92]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=37,50 % [27,90 %; 47,20 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 9 Ereignisse (40,9 %) und im Placebo-Arm 2 Ereignisse (10,5 %). Für das Relative Risiko ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für das Odds Ratio (OR=5,88 [1,08; 32,01]; $p=0,0306$) und die Risikodifferenz (RD=30,40 % [5,60 %; 55,10 %]; $p=0,0161$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 48 Ereignisse (27,7 %) und im Placebo-Arm 5 Ereignisse (5,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,22 [2,38; 16,29]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=4,77 [1,97; 11,55]; $p=0,0005$) und die Risikodifferenz (RD=21,90 % [13,60 %; 30,20 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 52 Ereignisse (30,1 %) und im Placebo-Arm 5 Ereignisse (5,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,96 [2,67; 18,18]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=5,17 [2,14; 12,47]; $p=0,0003$) und die Risikodifferenz (RD=24,20 % [15,80 %; 32,70 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 7 Ereignisse (31,8 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignisse (5,3 %). Für das Relative Risiko ergeben sich keine

signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für das Odds Ratio (OR=8,40 [0,93; 76,15]; $p=0,0346$) und die Risikodifferenz (RD=26,60 % [4,70 %; 48,50 %]; $p=0,0175$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 95 Ereignisse (54,9 %) und im Placebo-Arm 19 Ereignisse (22,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,29 [2,38; 7,75]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,49 [1,63; 3,78]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=32,80 % [21,30 %; 44,30 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 104 Ereignisse (60,1 %) und im Placebo-Arm 21 Ereignisse (24,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,67 [2,62; 8,32]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,46 [1,67; 3,64]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=35,70 % [24,00 %; 47,30 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 14 Ereignisse (63,6 %) und im Placebo-Arm 3 Ereignisse (15,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=9,33 [2,06; 42,18]; $p=0,0022$), das Relative Risiko (RR=4,03 [1,36; 11,93]; $p=0,0118$) und die Risikodifferenz (RD=47,80 % [21,90 %; 73,80 %]; $p=0,0003$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: PASI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-109: Ergebnisse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
PASI 90-Ansprechen					
PSUMMIT 2	4/17 (23,5 %)	0/14 (0,0 %)	9,67 [0,47; 196,97] ^c	7,50 [0,44; 128,41] ^c	23,50 % [3,40 %; 43,70 %] p=0,0222
PASI 100-Ansprechen					
PSUMMIT 2	2/17 (11,8 %)	0/14 (0,0 %)	4,68 [0,21; 105,90] ^c	4,17 [0,22; 80,25] ^c	11,80 % [-3,60 %; 27,10 %] p=0,1322
Absoluter PASI-Score ≤ 1					
PSUMMIT 2	4/17 (23,5 %)	0/14 (0,0 %)	9,67 [0,47; 196,97] ^c	7,50 [0,44; 128,41] ^c	23,50 % [3,40 %; 43,70 %] p=0,0222
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit entsprechender Symptomatik zu Baseline b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (PSUMMIT 2: Ustekinumab-Arm: 5 (19,2%)¹, Placebo-Arm 1 (4,2%)¹) 1: bezogen auf die ITT-Label-Population unabhängig von spezifischer Symptomatik zu Baseline c: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Ustekinumab-Arm 4 Ereignisse (23,5 %) und im Placebo-Arm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio und das Relative Risiko zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die Risikodifferenz (23,50 % [3,40 %; 43,70 %]; p=0,0222) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Ustekinumab.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Ustekinumab-Arm 2 Ereignisse (11,8 %) und im Placebo-Arm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Ustekinumab-Arm 4 Ereignisse (23,5 %) und im Placebo-Arm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio und das Relative Risiko zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die Risikodifferenz (23,50 % [3,40 %; 43,70 %]; $p=0,0222$) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Ustekinumab.

Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: Sensitivitätsanalyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
PASI 90-Ansprechen					
PSUMMIT 2	8/26 (30,8 %)	1/24 (4,2 %)	10,22 [1,17; 89,39] $p=0,0155$	7,38 [1,00; 54,75] $p=0,0505$	26,60 % [7,10 %; 46,10 %] $p=0,0074$
PASI 100-Ansprechen					
PSUMMIT 2	6/26 (23,1 %)	1/24 (4,2 %)	6,90 [0,76; 62,28] $p=0,0567$	5,54 [0,72; 42,72] $p=0,1006$	18,90 % [0,80 %; 37,00 %] $p=0,0402$
Absoluter PASI-Score ≤ 1					
PSUMMIT 2	12/26 (46,2 %)	6/24 (25,0 %)	2,57 [0,77; 8,57] $p=0,1233$	1,85 [0,82; 4,14] $p=0,1369$	21,20 % [-4,70 %; 47,00 %] $p=0,1085$
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (PSUMMIT 2: Ustekinumab-Arm: 5 (19,2%), Placebo-Arm 1 (4,2%)) Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 8 Ereignisse (30,8 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignisse (4,2 %). Für das Relative Risiko ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für das Odds Ratio (OR=10,22 [1,17; 89,39]; $p=0,0155$) und die Risikodifferenz (RD=26,60 % [7,10 %; 46,10 %]; $p=0,0074$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Ustekinumab.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 6 Ereignisse (23,1 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignisse (4,2 %). Für das Odds Ratio und das Relative Risiko ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=18,90 % [0,80 %; 37,00 %]; p=0,0402) zugunsten von Ustekinumab.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 12 Ereignisse (46,2 %) und im Placebo-Arm 6 Ereignisse (25,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des PASI-Ansprechens weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): PASI 90-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-74: Meta-Analyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

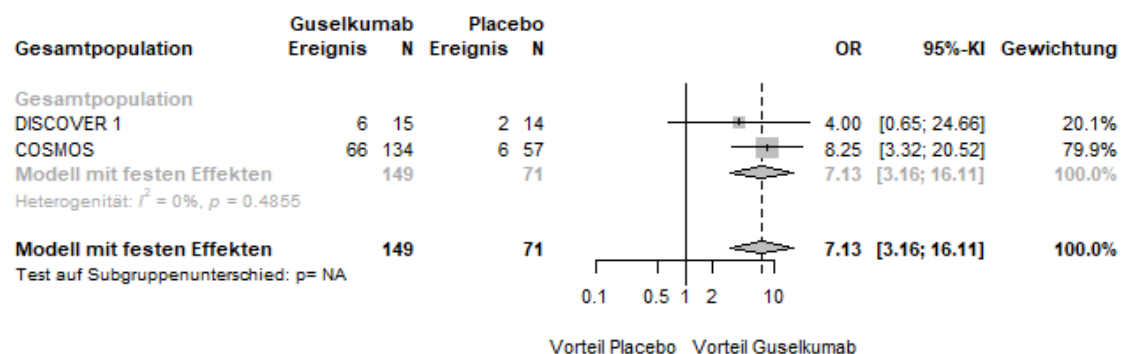
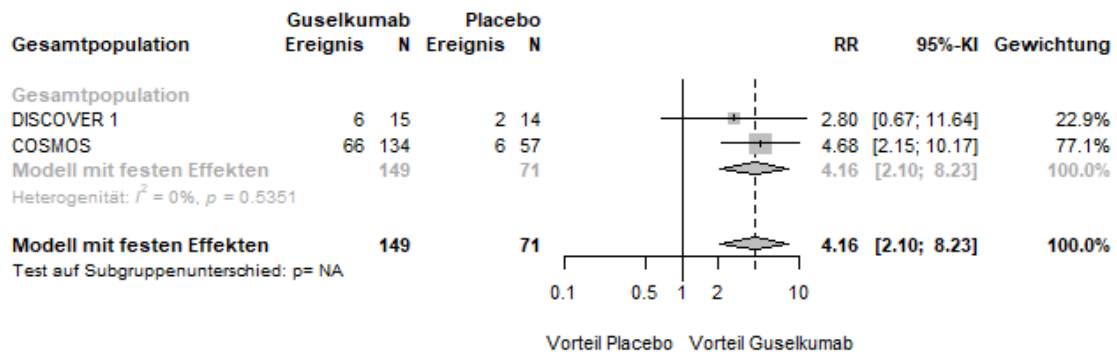


Abbildung 4-75: Meta-Analyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): PASI 100-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-76: Meta-Analyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

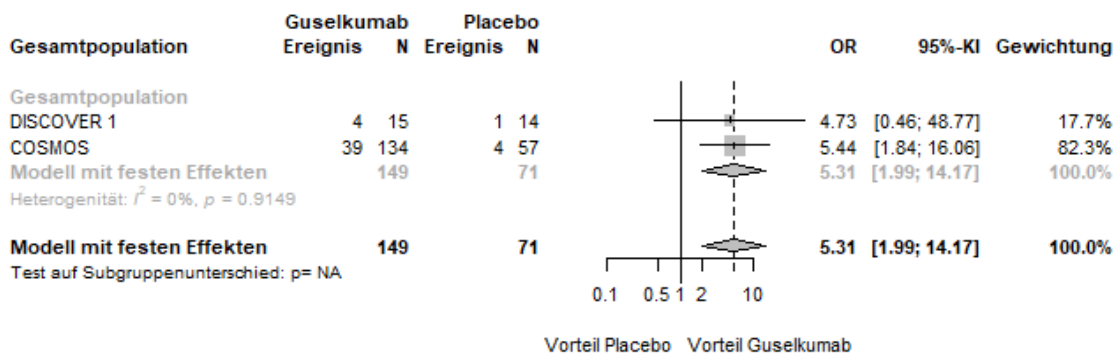
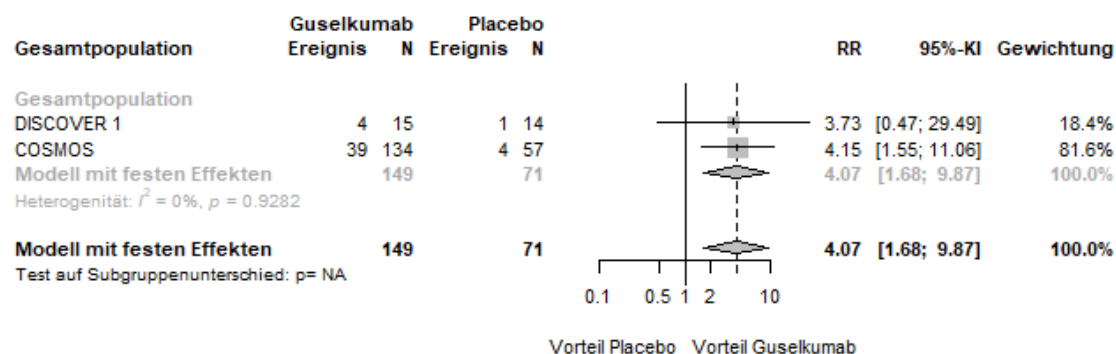


Abbildung 4-77: Meta-Analyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-78: Meta-Analyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

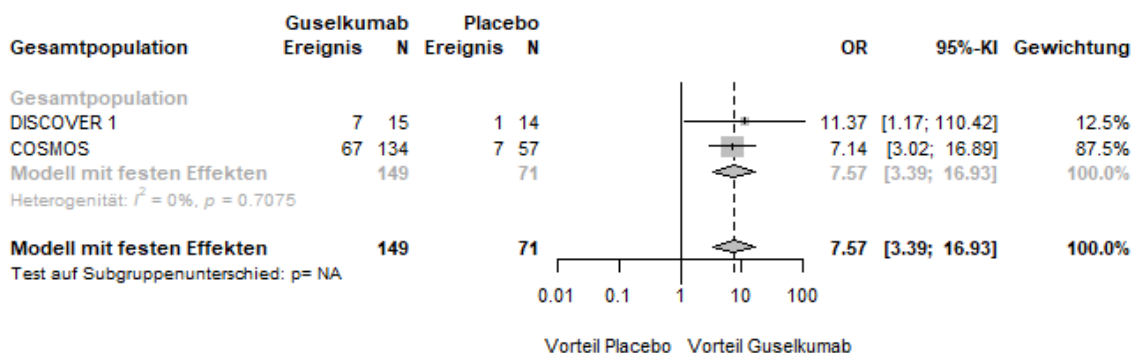
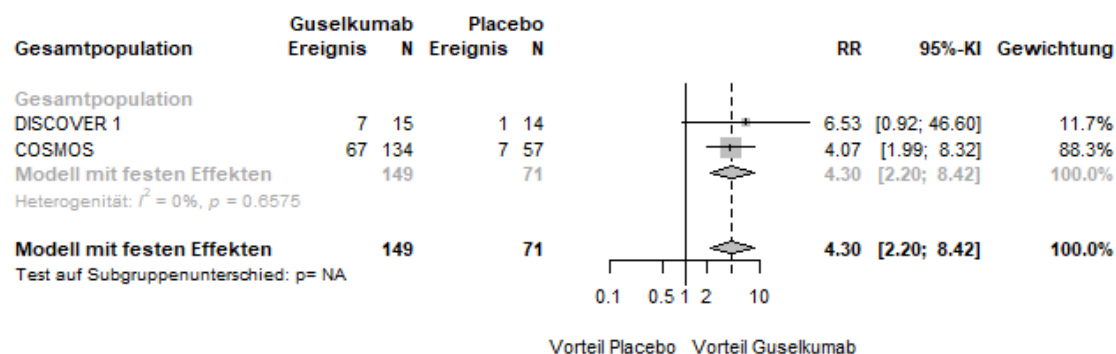


Abbildung 4-79: Meta-Analyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-80: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

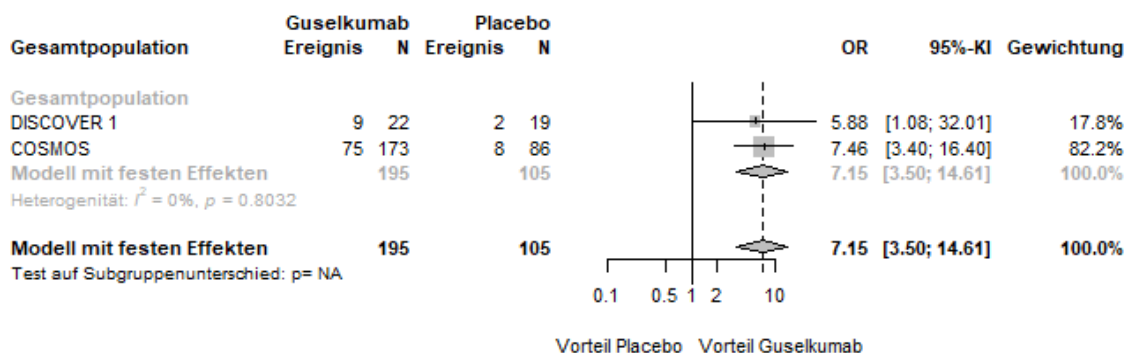
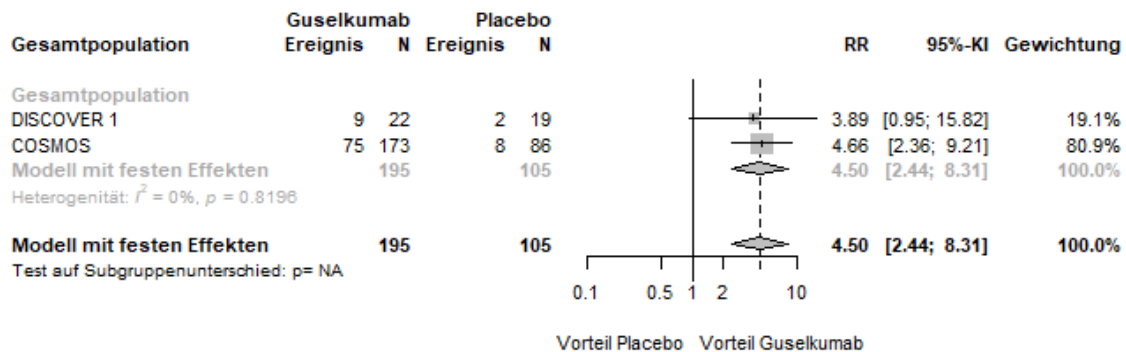


Abbildung 4-81: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-82: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

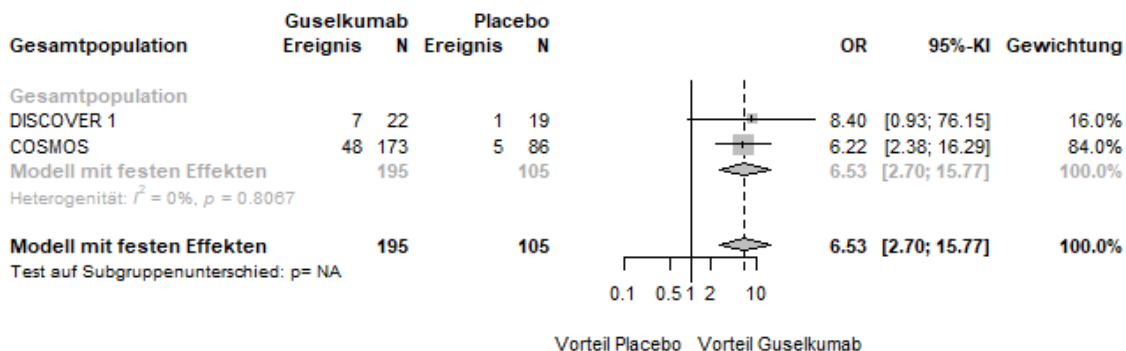
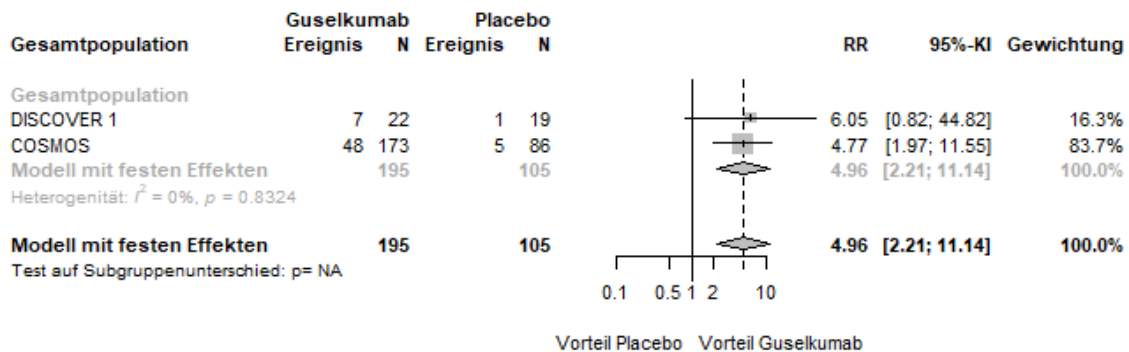


Abbildung 4-83: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Sensitivitätsanalyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-84: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

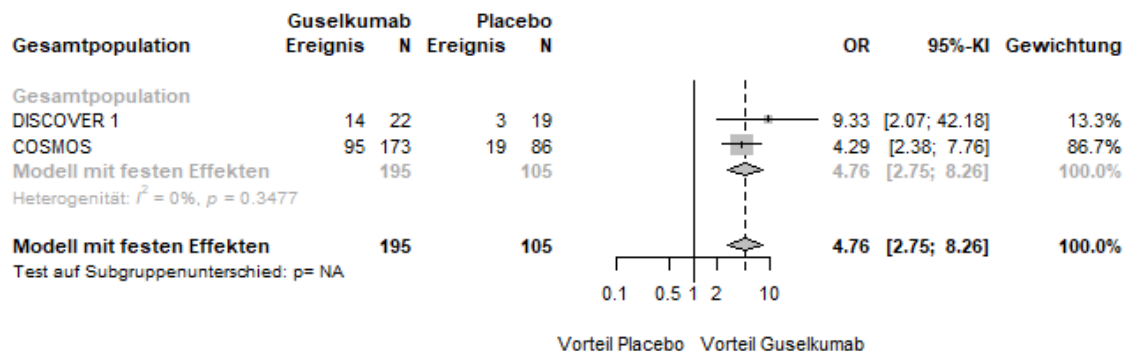


Abbildung 4-85: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

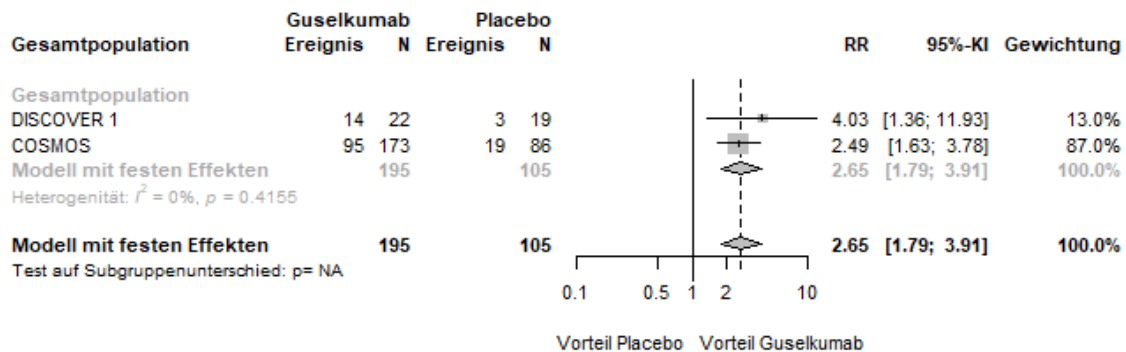


Tabelle 4-111: Ergebnisse der Meta-Analyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
PASI 90-Ansprechen		
Meta-Analyse	7,13 [3,16; 16,11] p<0,0001	4,16 [2,10; 8,23] p<0,0001
Heterogenität ^b	p=0,4855	p=0,5351
PASI 100-Ansprechen		
Meta-Analyse	5,31 [1,99; 14,17] p=0,0009	4,07 [1,68; 9,87] p=0,0019
Heterogenität ^b	p=0,9149	p=0,9282
Absoluter PASI-Score ≤ 1		
Meta-Analyse	7,57 [3,39; 16,93] p<0,0001	4,30 [2,20; 8,42] p<0,0001
Heterogenität ^b	p=0,7075	p=0,6575
^a : Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur ^b : p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung für das Odds Ratio (OR: 7,13 [3,16; 16,11]; $p < 0,0001$) und das Relative Risiko (RR: 4,16 [2,10; 8,23]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung für das Odds Ratio (OR: 5,31 [1,99; 14,17]; $p = 0,0009$) und das Relative Risiko (RR: 4,07 [1,68; 9,87]; $p = 0,0019$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung für das Odds Ratio (OR: 7,57 [3,39; 16,93]; $p < 0,0001$) und das Relative Risiko (RR: 4,30 [2,20; 8,42]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Meta-Analyse der Sensitivitätsanalyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
PASI 90-Ansprechen		
<i>Meta-Analyse</i>	7,15 [3,50; 14,61] p<0,0001	4,50 [2,44; 8,31] p<0,0001
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,8032	p=0,8196
PASI 100-Ansprechen		
<i>Meta-Analyse</i>	6,53 [2,70; 15,77] p<0,0001	4,96 [2,21; 11,14] p=0,0001
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,8067	p=0,8324
Absoluter PASI-Score ≤ 1		
<i>Meta-Analyse</i>	4,76 [2,75; 8,26] p<0,0001	2,65 [1,79; 3,91] p<0,0001
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,3477	p=0,4155
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz b: p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse der Sensitivitätsanalyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 7,15 [3,50; 14,61]; p<0,0001) und das Relative Risiko (RR: 4,50 [2,44; 8,31]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse der Sensitivitätsanalyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 6,53 [2,70; 15,77]; p<0,0001) und das Relative Risiko (RR: 4,96 [2,21; 11,14]; p=0,0001) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse der Sensitivitätsanalyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 für das

Odds Ratio (OR: 4,76 [2,75; 8,26]; $p < 0,0001$) und das Relative Risiko (RR: 2,65 [1,79; 3,91]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): PASI 90-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-86: Meta-Analyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

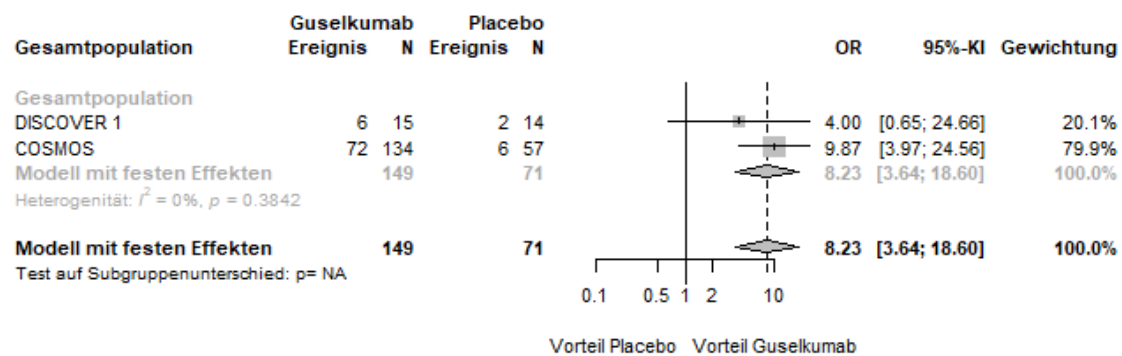
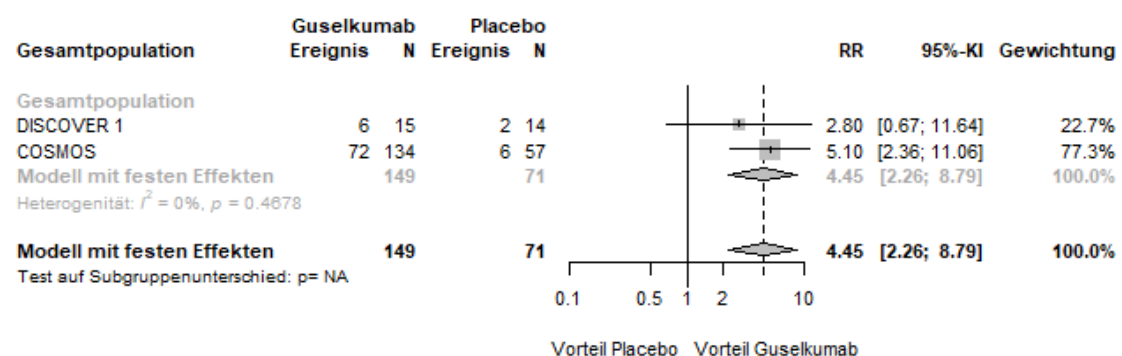


Abbildung 4-87: Meta-Analyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): PASI 100-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse)

und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-88: Meta-Analyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

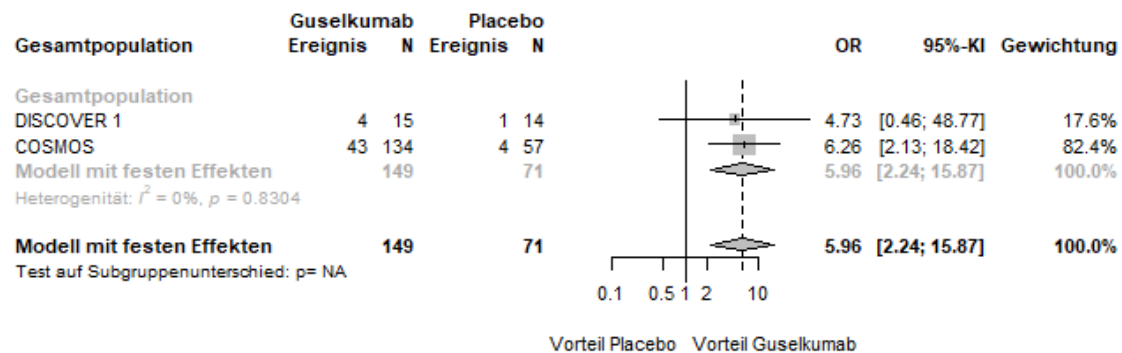
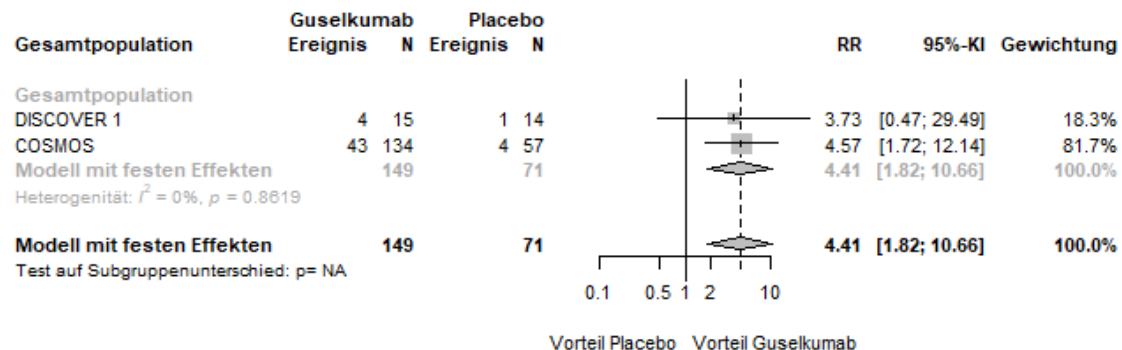


Abbildung 4-89: Meta-Analyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Absoluter PASI-Score ≤ 1 Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-90: Meta-Analyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

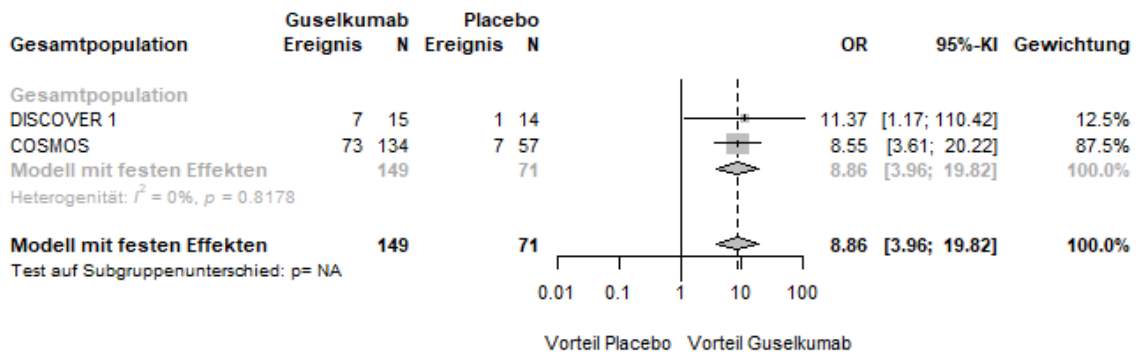
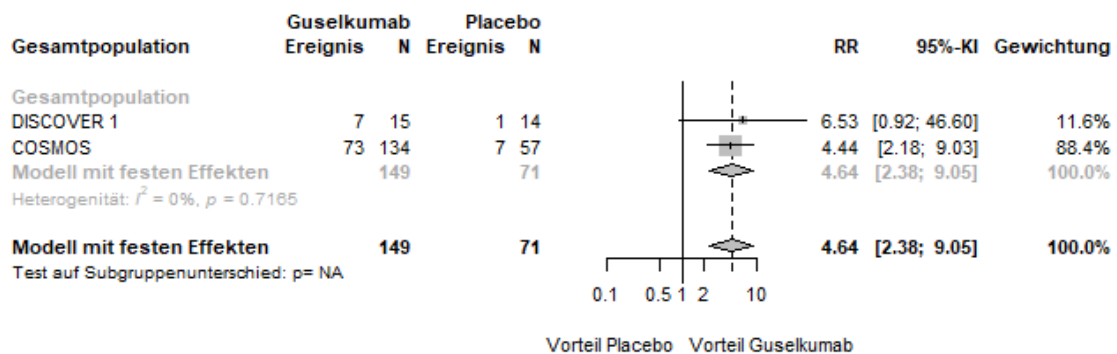


Abbildung 4-91: Meta-Analyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-92: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

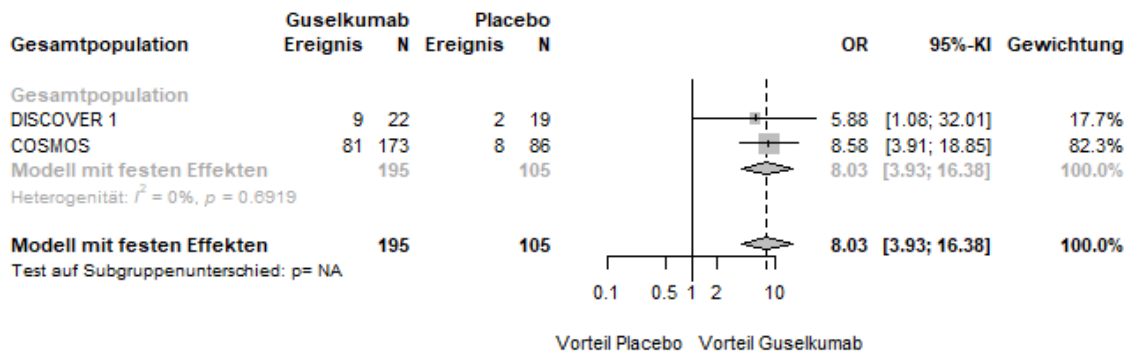
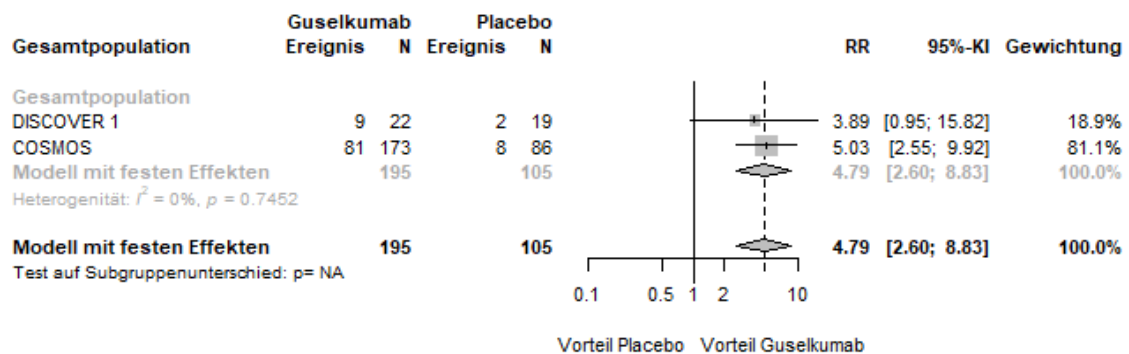


Abbildung 4-93: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-94: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

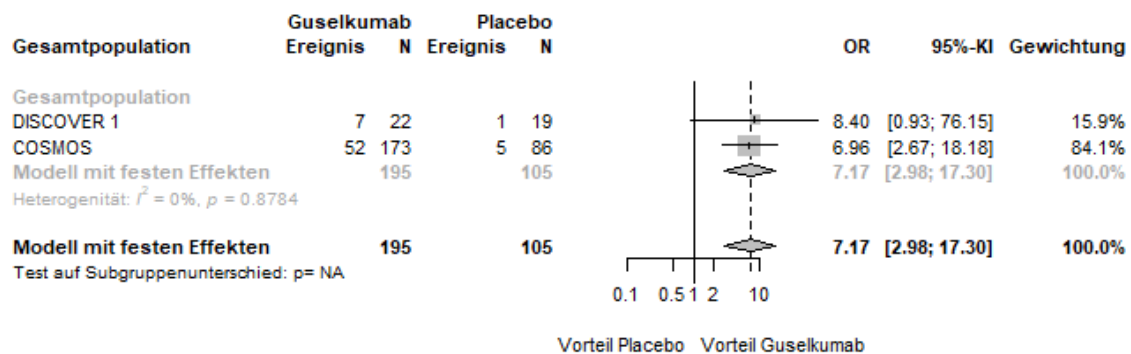
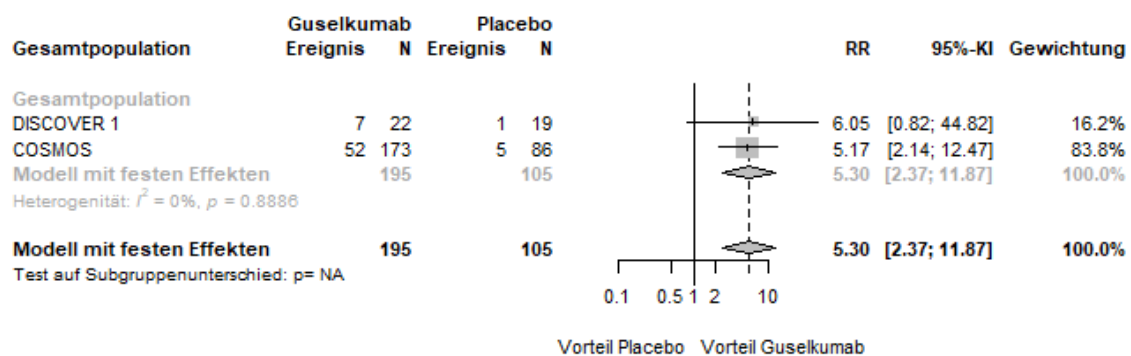


Abbildung 4-95: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Sensitivitätsanalyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-96: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

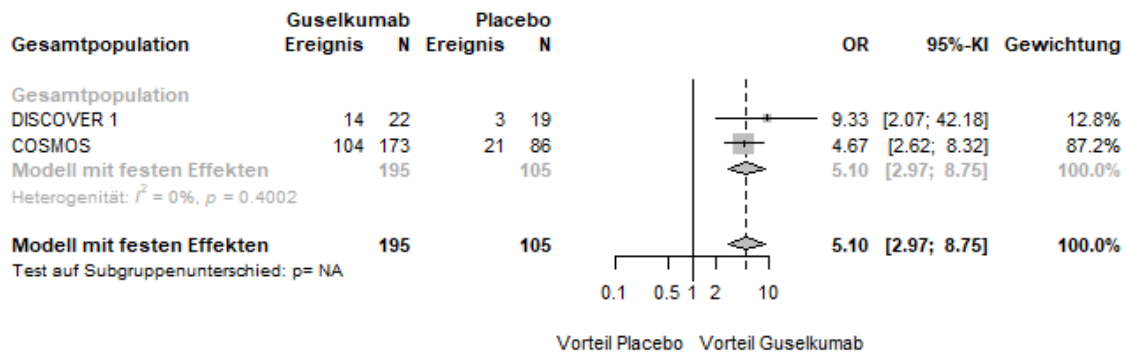


Abbildung 4-97: Meta-Analyse für die Sensitivitätsanalyse für absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

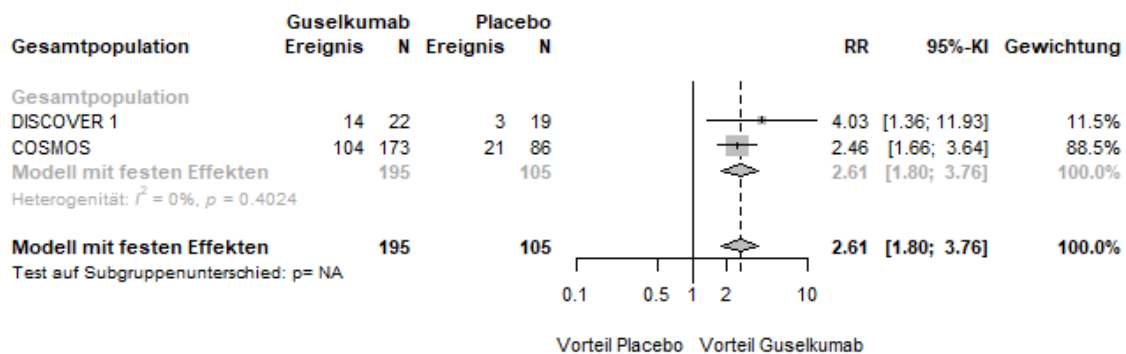


Tabelle 4-113: Ergebnisse der Meta-Analyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
PASI 90-Ansprechen		
<i>Meta-Analyse</i>	8,23 [3,64; 18,60] p<0,0001	4,45 [2,26; 8,79] p<0,0001
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,3842	p=0,4678
PASI 100-Ansprechen		
<i>Meta-Analyse</i>	5,96 [2,24; 15,87] p=0,0004	4,41 [1,82; 10,66] p=0,0010
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,8304	p=0,8619
Absoluter PASI-Score ≤ 1		
<i>Meta-Analyse</i>	8,86 [3,96; 19,82] p<0,0001	4,64 [2,38; 9,05] p<0,0001
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,8178	p=0,7165
^a : Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur ^b : p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline für das Odds Ratio (OR: 8,23 [3,64; 18,60]; p<0,0001) und das Relative Risiko (RR: 4,45 [2,26; 8,79]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline für das Odds Ratio (OR: 5,96 [2,24; 15,87]; p=0,0004) und das Relative Risiko (RR: 4,41 [1,82; 10,66]; p=0,0010) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Absoluter PASI-Score ≤ 1 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu

Baseline für das Odds Ratio (OR: 8,86 [3,96; 19,82]; $p < 0,0001$) und das Relative Risiko (RR: 4,64 [2,38; 9,05]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Meta-Analyse der Sensitivitätsanalyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
PASI 90-Ansprechen		
<i>Meta-Analyse</i>	8,03 [3,93; 16,38] $p < 0,0001$	4,79 [2,60; 8,83] $p < 0,0001$
<i>Heterogenität ^b</i>	$p = 0,6919$	$p = 0,7452$
PASI 100-Ansprechen		
<i>Meta-Analyse</i>	7,17 [2,98; 17,30] $p < 0,0001$	5,30 [2,37; 11,87] $p < 0,0001$
<i>Heterogenität ^b</i>	$p = 0,8784$	$p = 0,8886$
Absoluter PASI-Score ≤ 1		
<i>Meta-Analyse</i>	5,10 [2,97; 8,75] $p < 0,0001$	2,61 [1,80; 3,76] $p < 0,0001$
<i>Heterogenität ^b</i>	$p = 0,4002$	$p = 0,4024$
^a : Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz ^b : p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse der Sensitivitätsanalyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 8,03 [3,93; 16,38]; $p < 0,0001$) und für das Relative Risiko (RR: 4,79 [2,60; 8,83]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse der Sensitivitätsanalyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 7,17 [2,98; 17,30]; $p < 0,0001$)

und das Relative Risiko (RR: 5,30 [2,37; 11,87]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse der Sensitivitätsanalyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Absoluter PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 5,10 [2,97; 8,75]; $p < 0,0001$) und das Relative Risiko (2,61 [1,80; 3,76]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

Indirekte Vergleiche: PASI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-115: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für PASI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung aus RCT

Endpunkt Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
PASI 90-Ansprechen						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	7,13 [3,16; 16,11]	4,16 [2,10; 8,23]	9,67 [0,47; 196,97]	7,50 [0,44; 128,41]	0,74 [0,03; 16,83] p=0,8489	0,55 [0,03; 10,27] p=0,6923
COSMOS (<i>Sensitivitäts- analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	8,23 [3,64; 18,60]	4,45 [2,26; 8,79]	9,67 [0,47; 196,97]	7,50 [0,44; 128,41]	0,85 [0,04; 19,42] p=0,9197	0,59 [0,03; 10,99] p=0,7262
PASI 100-Ansprechen						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	5,31 [1,99; 14,17]	4,07 [1,68; 9,87]	4,68 [0,21; 105,90]	4,17 [0,22; 80,25]	1,13 [0,04; 29,62] p=0,9399	0,98 [0,04; 21,22] p=0,9874
COSMOS (<i>Sensitivitäts- analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	5,96 [2,24; 15,87]	4,41 [1,82; 10,66]	4,68 [0,21; 105,90]	4,17 [0,22; 80,25]	1,27 [0,05; 33,24] p=0,8846	1,06 [0,05; 22,97] p=0,9720

Endpunkt Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Absoluter PASI-Score ≤ 1						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	7,57 [3,39; 16,93]	4,30 [2,20; 8,42]	9,67 [0,47; 196,97]	7,50 [0,44; 128,41]	0,78 [0,03; 17,81] p=0,8781	0,57 [0,03; 10,60] p=0,7088
COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	8,86 [3,96; 19,82]	4,64 [2,38; 9,05]	9,67 [0,47; 196,97]	7,50 [0,44; 128,41]	0,92 [0,04; 20,84] p=0,9562	0,62 [0,03; 11,42] p=0,7468
a: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Indirekte Vergleiche: Sensitivitätsanalyse für PASI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs für PASI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT

Endpunkt Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
PASI 90-Ansprechen						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	7,15 [3,50; 14,61]	4,50 [2,44; 8,31]	10,22 [1,17; 89,39]	7,38 [1,00; 54,75]	0,70 [0,07; 6,86] p=0,7593	0,61 [0,08; 4,95] p=0,6435
COSMOS (<i>Sensitivitäts- analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	8,03 [3,93; 16,38]	4,79 [2,60; 8,83]	10,22 [1,17; 89,39]	7,38 [1,00; 54,75]	0,79 [0,08; 7,70] p=0,8358	0,65 [0,08; 5,26] p=0,6860
PASI 100-Ansprechen						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	6,53 [2,70; 15,77]	4,96 [2,21; 11,14]	6,90 [0,76; 62,28]	5,54 [0,72; 42,72]	0,95 [0,09; 10,15] p=0,9634	0,90 [0,10; 8,05] p=0,9213
COSMOS (<i>Sensitivitäts- analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	7,17 [2,98; 17,30]	5,30 [2,37; 11,87]	6,90 [0,76; 62,28]	5,54 [0,72; 42,72]	1,04 [0,10; 11,15] p=0,9744	0,96 [0,11; 8,59] p=0,9688

Endpunkt Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Absoluter PASI-Score ≤ 1						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	4,76 [2,75; 8,26]	2,65 [1,79; 3,91]	2,57 [0,77; 8,57]	1,85 [0,82; 4,14]	1,85 [0,49; 6,97] p=0,3614	1,43 [0,58; 3,52] p=0,4351
COSMOS (<i>Sensitivitäts- analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	5,10 [2,97; 8,75]	2,61 [1,80; 3,76]	2,57 [0,77; 8,57]	1,85 [0,82; 4,14]	1,98 [0,53; 7,43] p=0,3091	1,41 [0,58; 3,43] p=0,4505
a: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

4.3.2.1.3.1.10 Dermatology Life Quality Index (DLQI) - indirekte Vergleiche aus RCT

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

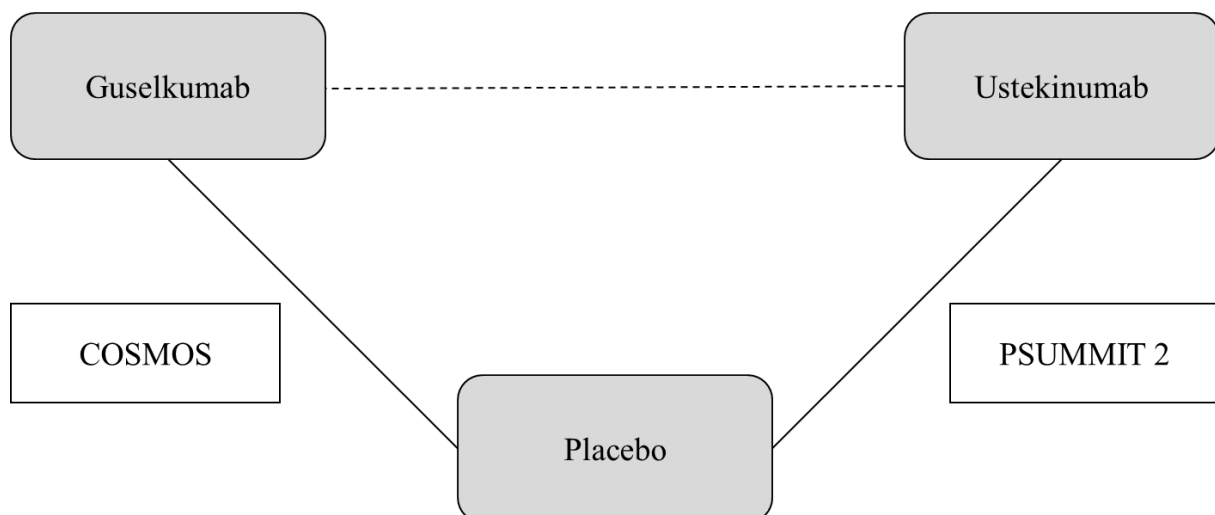
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt DLQI herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Guselkumab (zbAM)	Placebo (Brückenkompertor)	Ustekinumab (zVT)
1	COSMOS	•	•	
1	PSUMMIT 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-98: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt DLQI



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

Tabelle 4-118: Operationalisierung von DLQI

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Der DLQI ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Einschätzung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in der Dermatologie. Die folgenden sechs Kategorien werden anhand von zehn Fragen abgebildet: • Symptome und Befinden • Tägliche Aktivitäten • Freizeit • Arbeit und Schule • Persönliche Beziehungen • Behandlung Die Beurteilung der Beeinträchtigung erfolgt je Frage auf einer 4-Punkte-Skala: • 0 Punkte: überhaupt nicht beeinträchtigt • 1 Punkt: ein bisschen beeinträchtigt • 2 Punkte: ziemlich beeinträchtigt • 3 Punkte: sehr beeinträchtigt Aus der Summe der einzelnen Bewertungen je Frage ergibt sich ein DLQI Score zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 30 (sehr starke Beeinträchtigung). Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis aller Patienten der ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebiets B mit Hautbeteiligung definiert als BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline. Die statistische Auswertung umfasst eine Responderanalyse hinsichtlich einer nicht länger durch Hautläsionen beeinträchtigten Lebensqualität definiert als absoluter DLQI-Wert ≤ 1 sowie eine Responderanalyse mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 5 Punkte. Es erfolgt die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI und p-Wert, unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für die Responderanalyse des DLQI erfolgt für Patienten mit fehlenden Werten eine Non-Responder Imputation (NRI). Zusätzlich werden die Mittelwerte inklusive Standardabweichung je Studienarm im Studienverlauf angegeben und grafisch dargestellt. Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunkts berücksichtigt Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, nur mittels NRI, sofern in Folge des Early Escape das jeweils gemäß Randomisierung vorgesehene Behandlungsregime nicht bis Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase fortgesetzt wurde. Patienten, welche die per Randomisierung vorgesehene Behandlung bis Woche 24 fortsetzen, werden As-Observed analysiert. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse werden die Responderanalysen auf Basis der ITT-Label-Population unabhängig von der Hautbeteiligung zu Baseline dargestellt. Für die Studie COSMOS werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	In der Studie DISCOVER 1 wurde der Endpunkt DLQI nicht erhoben.
Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Die Operationalisierung des PASI erfolgt analog zur Studie COSMOS.

Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studie COSMOS.
 Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse werden die Responderanalysen auf Basis der ITT-Label-Population unabhängig von der Hautbeteiligung zu Baseline dargestellt.
 Für die Studie PSUMMIT 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.

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 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien zu Ustekinumab						
PSUMMIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie COSMOS ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes DLQI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes DLQI in der Studie COSMOS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-120. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 96,5 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt DLQI in der Studie COSMOS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-120: Rücklaufquote des DLQI in der Studie COSMOS zu Guselkumab (ITT-Label-Population)

DLQI	Guselkumab Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
COSMOS				
Baseline	173	173 (100 %)	86	86 (100 %)
Woche 24	173	168 (97,1 %)	86	83 (96,5 %)
Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; N: Anzahl der Patienten; Q8W: Verabreichung jede achte Woche Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

PSUMMIT 2

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie PSUMMIT 2 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes DLQI werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes DLQI in der Studie PSUMMIT 2 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-121. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 95,8 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als

niedrig einzustufen. Der Endpunkt DLQI in der Studie PSUMMIT 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-121: Rücklaufquote des DLQI in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label-Population)

DLQI	Ustekinumab 45 mg Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
PSUMMIT 2				
Baseline	26	26 (100 %)	24	24 (100 %)
Woche 24	26	26 (100 %)	24	23 (95,8 %)
Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; N: Anzahl der Patienten; Q8W: Verabreichung jede achte Woche Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

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.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: DLQI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-122: Ergebnisse für DLQI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

Endpunkt	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Absoluter DLQI-Score ≤ 1					
COSMOS	31/134 (23,1 %)	1/57 (1,8 %)	16,85 [2,24; 126,77] p=0,0003	13,19 [1,84; 94,28] p=0,0102	21,40 % [13,50 %; 29,30 %] p<0,0001
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	35/134 (26,1 %)	1/57 (1,8 %)	19,80 [2,64; 148,44] p<0,0001	14,89 [2,09; 106,06] p=0,0070	24,40 % [16,20 %; 32,50 %] p<0,0001
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit entsprechender Symptomatik zu Baseline b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (COSMOS: Guselkumab-Arm: 5 (2,9%) ¹ , Placebo-Arm: 3 (3,5%) ¹) 1: bezogen auf die ITT-Label-Population unabhängig von spezifischer Symptomatik zu Baseline Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Guselkumab-Arm 31 Ereignisse (23,1 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignisse (1,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=16,85 [2,24; 126,77]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=13,19 [1,84; 94,28]; p=0,0102) und die Risikodifferenz (RD=21,40 % [13,50 %; 29,30 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung Baseline im Guselkumab-Arm 35 Ereignisse (26,1 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignisse (1,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=19,80 [2,64; 148,44]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=14,89 [2,09; 106,06]; p=0,0070) und die Risikodifferenz (RD=24,40 % [16,20 %; 32,50 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: Sensitivitätsanalyse für DLQI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für DLQI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

Endpunkt	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Absoluter DLQI-Score ≤ 1					
COSMOS	35/173 (20,2 %)	4/86 (4,7 %)	5,20 [1,78; 15,16] p=0,0010	4,35 [1,60; 11,84] p=0,0040	15,60 % [8,10 %; 23,00 %] p<0,0001
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	39/173 (22,5 %)	4/86 (4,7 %)	5,97 [2,06; 17,31] p=0,0003	4,85 [1,79; 13,12] p=0,0019	17,90 % [10,20 %; 25,50 %] p<0,0001
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (COSMOS: Guselkumab-Arm: 5 (2,9%), Placebo-Arm: 3 (3,5%)) Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 35 Ereignisse (20,2 %) und im Placebo-Arm 4 Ereignisse (4,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,20 [1,78; 15,16]; p=0,0010), das Relative Risiko (RR=4,35 [1,60; 11,84]; p=0,0040) und die Risikodifferenz (RD=15,60 % [8,10 %; 23,00 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 39 Ereignisse (22,5 %) und im Placebo-Arm 4 Ereignisse (4,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,97 [2,06; 17,31]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=4,85 [1,79; 13,12]; p=0,0019) und die Risikodifferenz (RD=17,90 % [10,20 %; 25,50 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: Verbesserung bzw. Verschlechterung im DLQI-Score zu Woche 24

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im DLQI um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

Endpunkt	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte					
COSMOS	84/173 (48,6 %)	8/86 (9,3 %)	9,20 [4,19; 20,20] p<0,0001	5,22 [2,65; 10,28] p<0,0001	39,30 % [29,60 %; 48,90 %] p<0,0001
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	93/173 (53,8 %)	8/86 (9,3 %)	11,33 [5,16; 24,89] p<0,0001	5,78 [2,94; 11,34] p<0,0001	44,50 % [34,80 %; 54,10 %] p<0,0001
Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte					
COSMOS	11/173 (6,4 %)	10/86 (11,6 %)	0,52 [0,21; 1,27] p=0,1442	0,55 [0,24; 1,24] p=0,1473	-5,30 % [-13,00 %; 2,40 %] p=0,1792
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	11/173 (6,4 %)	10/86 (11,6 %)	0,52 [0,21; 1,27] p=0,1442	0,55 [0,24; 1,24] p=0,1473	-5,30 % [-13,00 %; 2,40 %] p=0,1792
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit entsprechender Symptomatik zu Baseline b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (COSMOS: Guselkumab-Arm: 5 (2,9%), Placebo-Arm: 3 (3,5%)) Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 84 Ereignisse (48,6 %) und im Placebo-Arm 8 Ereignisse (9,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=9,20 [4,19; 20,20]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=5,22 [2,65; 10,28]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=39,30 % [29,60 %; 48,90 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 93 Ereignisse (53,8 %) und im Placebo-Arm 8 Ereignisse (9,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=11,33 [5,16; 24,89]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=5,78 [2,94; 11,34]; p<0,0001) und die Risikodifferenz

(RD=44,50 % [34,80 %; 54,10 %]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

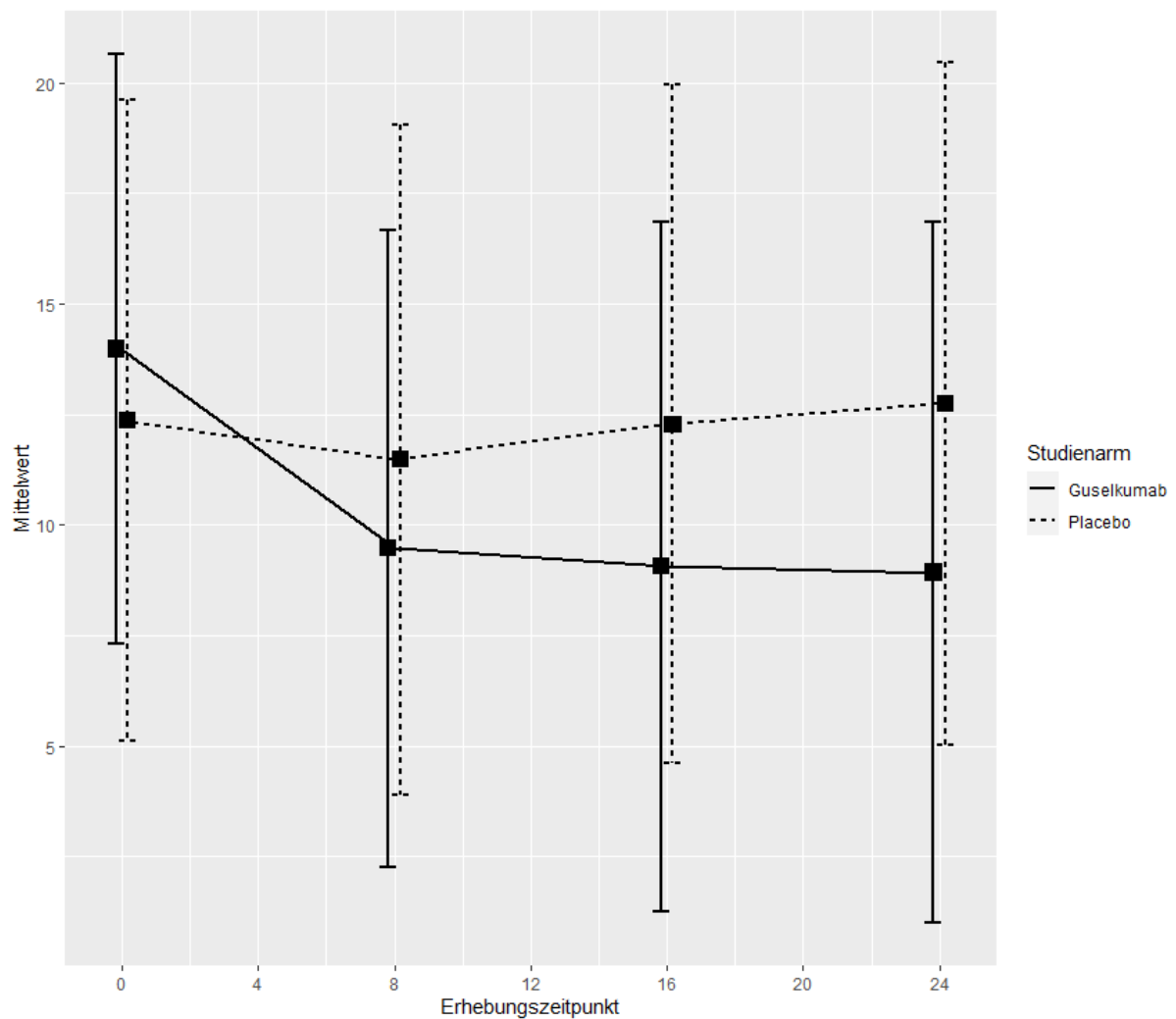
In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 11 Ereignisse (6,4 %) und im Placebo-Arm 10 Ereignisse (11,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 11 Ereignisse (6,4 %) und im Placebo-Arm 10 Ereignisse (11,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-125: Verlaufswerte bis Woche 24 für den DLQI-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

Endpunkt	Erhebungszeitpunkt	Guselkumab Q8W		Placebo	
		N	MW (SD)	N	MW (SD)
Studie					
DLQI					
COSMOS	Baseline	171	13,98 (6,67)	86	12,36 (7,26)
	Woche 8	172	9,47 (7,21)	84	11,48 (7,58)
	Woche 16	166	9,06 (7,80)	84	12,27 (7,67)
	Woche 24	166	8,93 (7,91)	83	12,75 (7,71)
Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q8W: Verabreichung jede achte Woche SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Abbildung 4-99: Verlaufswerte bis Woche 24 für den FACIT-F-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)



Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: DLQI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-126: Ergebnisse für DLQI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Absoluter DLQI-Score ≤ 1					
PSUMMIT 2	6/17 (35,3 %)	1/14 (7,1 %)	7,09 [0,74; 68,24] p=0,0665	4,94 [0,67; 36,34] p=0,1166	28,20 % [1,70 %; 54,60 %] p=0,0368
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B mit entsprechender Symptomatik zu Baseline b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (PSUMMIT 2: Ustekinumab-Arm: 0 (0%)¹, Placebo-Arm 1 (4,2%)¹) 1: bezogen auf die ITT-Label-Population unabhängig von spezifischer Symptomatik zu Baseline Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline im Ustekinumab-Arm 6 Ereignisse (35,3 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignisse (7,1 %). Für das Odds Ratio und das Relative Risiko ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=28,20 % [1,70 %; 54,60 %]; p=0,0368) zugunsten von Ustekinumab.

Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: Sensitivitätsanalyse für DLQI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für DLQI-Ansprechen zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Absoluter DLQI-Score ≤ 1					
PSUMMIT 2	12/26 (46,2 %)	7/24 (29,2 %)	2,08 [0,65; 6,71] p=0,2210	1,58 [0,75; 3,35] p=0,2298	17,00 % [-9,40 %; 43,40 %] p=0,2075
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (PSUMMIT 2: Ustekinumab-Arm: 0 (0%), Placebo-Arm 1 (4,2%)) Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 12 Ereignisse (46,2 %) und im Placebo-Arm 7 Ereignisse (29,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: Verbesserung bzw. Verschlechterung im DLQI-Score zu Woche 24

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im DLQI um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte					
PSUMMIT 2	14/26 (53,8 %)	3/24 (12,5 %)	8,17 [1,95; 34,28] p=0,0023	4,31 [1,41; 13,16] p=0,0104	41,30 % [18,10 %; 64,60 %] p=0,0005
Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte					
PSUMMIT 2	1/26 (3,8 %)	2/24 (8,3 %)	0,44 [0,04; 5,19] p=0,5088	0,46 [0,04; 4,77] p=0,5164	-4,50 % [-17,80 %; 8,80 %] p=0,5085
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (PSUMMIT 2: Ustekinumab-Arm: 0 (0%), Placebo-Arm 1 (4,2%)) Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

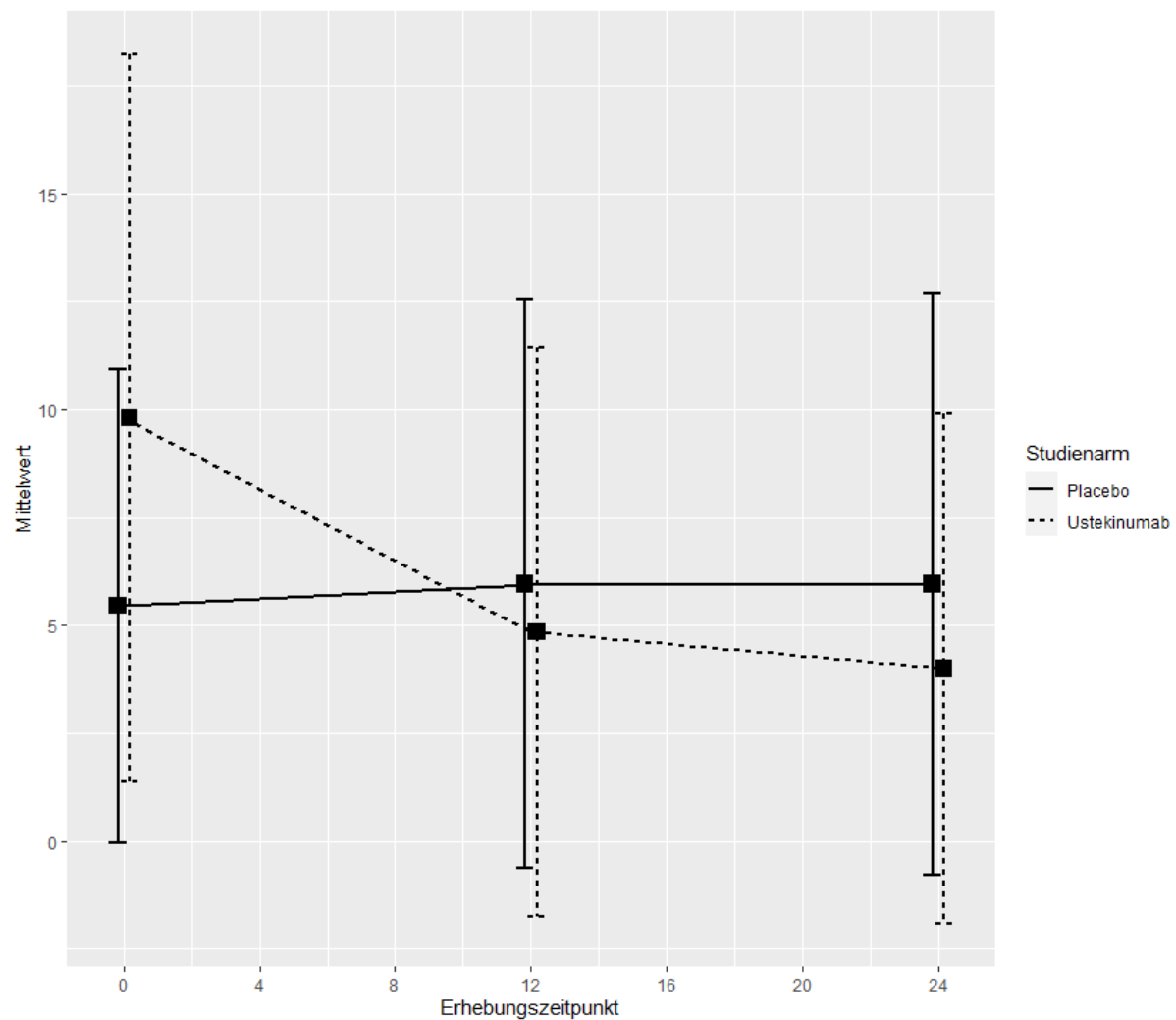
In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 14 Ereignisse (53,8 %) und im Placebo-Arm 3 Ereignisse (12,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=8,17 [1,95; 34,28]; p=0,0023), das Relative Risiko (RR=4,31 [1,41; 13,16]; p=0,0104) und die Risikodifferenz (RD=41,30 % [18,10 %; 64,60 %]; p=0,0005) signifikante Unterschiede zugunsten von Ustekinumab.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 1 Ereignisse (3,8 %) und im Placebo-Arm 2 Ereignisse (8,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-129: Verlaufswerte bis Woche 24 für den DLQI-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Erhebungszeitpunkt	Guselkumab Q8W		Placebo	
Studie		N	MW (SD)	N	MW (SD)
DLQI					
PSUMMIT 2	Baseline	26	9,81 (8,43)	24	5,46 (5,49)
	Woche 12	26	4,85 (6,61)	23	5,96 (6,59)
	Woche 24	26	4,00 (5,90)	23	5,96 (6,74)
Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Abbildung 4-100: Verlaufswerte bis Woche 24 für den BASDAI-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)



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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Da der Endpunkt DLQI nur in der Studie COSMOS erhoben wurde, kann keine Meta-Analyse erfolgen.

Indirekte Vergleiche: DLQI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-130: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für DLQI-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung aus RCT

Endpunkt	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Absoluter DLQI-Score ≤ 1						
COSMOS vs. PSUMMIT 2	16,85 [2,24; 126,77]	13,19 [1,84; 94,28]	7,09 [0,74; 68,24]	4,94 [0,67; 36,34]	2,38 [0,11; 49,26] p=0,5757	2,67 [0,16; 44,07] p=0,4924
COSMOS (Sensitivitätsanalyse) vs. PSUMMIT 2	19,80 [2,64; 148,44]	14,89 [2,09; 106,06]	7,09 [0,74; 68,24]	4,94 [0,67; 36,34]	2,79 [0,14; 57,75] p=0,5064	3,01 [0,18; 49,58] p=0,4400
a: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Indirekte Vergleiche: Sensitivitätsanalyse für DLQI-Ansprechen zu Woche 24

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs für DLQI-Ansprechen zu Woche aus RCT

Endpunkt	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Absoluter DLQI-Score ≤ 1						
COSMOS vs. PSUMMIT 2	5,20 [1,78; 15,16]	4,35 [1,60; 11,84]	2,08 [0,65; 6,71]	1,58 [0,75; 3,35]	2,50 [0,51; 12,19] p=0,2569	2,75 [0,79; 9,61] p=0,1122
COSMOS (Sensitivitätsanalyse) vs. PSUMMIT 2	5,97 [2,06; 17,31]	4,85 [1,79; 13,12]	2,08 [0,65; 6,71]	1,58 [0,75; 3,35]	2,87 [0,59; 13,93] p=0,1908	3,07 [0,88; 10,67] p=0,0776
a: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Indirekte Vergleiche: Verbesserung bzw. Verschlechterung im DLQI-Score zu Woche 24

Tabelle 4-132: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Verbesserung bzw. Verschlechterung im DLQI-Score zu Woche 24 aus RCT

Endpunkt Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte						
COSMOS vs. PSUMMIT 2	9,20 [4,19; 20,20]	5,22 [2,65; 10,28]	8,17 [1,95; 34,28]	4,31 [1,41; 13,16]	1,13 [0,22; 5,78] p=0,8868	1,21 [0,33; 4,47] p=0,7738
COSMOS (Sensitivitätsanalyse) vs. PSUMMIT 2	11,33 [5,16; 24,89]	5,78 [2,94; 11,34]	8,17 [1,95; 34,28]	4,31 [1,41; 13,16]	1,39 [0,27; 7,11] p=0,6951	1,34 [0,36; 4,95] p=0,6594
Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte						
COSMOS vs. PSUMMIT 2	0,52 [0,21; 1,27]	0,55 [0,24; 1,24]	0,44 [0,04; 5,19]	0,46 [0,04; 4,77]	1,18 [0,09; 15,81] p=0,8995	1,20 [0,10; 14,98] p=0,8898
COSMOS (Sensitivitätsanalyse) vs. PSUMMIT 2	0,52 [0,21; 1,27]	0,55 [0,24; 1,24]	0,44 [0,04; 5,19]	0,46 [0,04; 4,77]	1,18 [0,09; 15,81] p=0,8995	1,20 [0,10; 14,98] p=0,8898
a: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

4.3.2.1.3.1.11 Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) - indirekte Vergleiche aus RCT

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

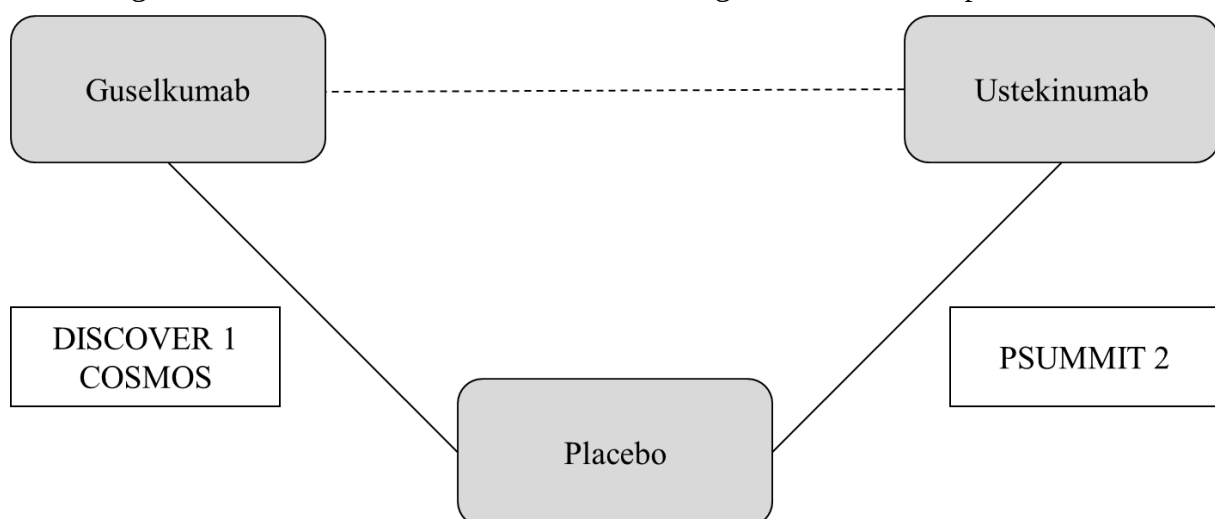
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-133: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt FACIT-F herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Guselkumab (zbAM)	Placebo (Brückenkompertor)	Ustekinumab (zVT)
2	DISCOVER 1 COSMOS	•	•	
1	PSUMMIT 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-101: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt FACIT-F



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

Tabelle 4-134: Operationalisierung von FACIT-F

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Der FACIT-F ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Evaluation der Fatigue bei chronischen Erkrankungen. Er umfasst 13 Fragen, deren Beurteilung jeweils auf einer 5-Punkte-Skala von 0 (= gar nicht) bis 4 (= sehr) erfolgt. Aus der Summe der einzelnen Scores je Frage ergibt sich ein FACIT-F Score zwischen 0 (keine Fatigue) und 52 (sehr schwere Fatigue). Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Label-Population, d.h. sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B. Die statistische Auswertung umfasst eine Responderanalyse mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 4 Punkte. Es erfolgt die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI und p-Wert, unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für die Responderanalyse des FACIT-F erfolgt für Patienten mit fehlenden Werten eine Non-Responder Imputation (NRI). Zusätzlich werden die Mittelwerte inklusive Standardabweichung je Studienarm im Studienverlauf angegeben und grafisch dargestellt. Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunkts berücksichtigt Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, nur mittels NRI, sofern in Folge des Early Escape das jeweils gemäß Randomisierung vorgesehene Behandlungsregime nicht bis Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase fortgesetzt wurde. Patienten, welche die per Randomisierung vorgesehene Behandlung bis Woche 24 fortsetzen, werden As-Observed analysiert. Für die Studie COSMOS werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	Die Operationalisierung des FACIT-F erfolgt analog zur Studie COSMOS Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studie COSMOS. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt
Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Die Operationalisierung des FACIT-F erfolgt analog zu den Studie COSMOS und DISCOVER 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1. Für die Studie PSUMMIT 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt

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 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-F in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DISCOVER 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien zu Ustekinumab						
PSUMMIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie COSMOS ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes FACIT-F werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes FACIT-F in der Studie COSMOS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-136. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 97,4 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt FACIT-F in der Studie COSMOS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie DISCOVER 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes FACIT-F werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes FACIT-F in der Studie DISCOVER 1 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-136. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 88,9 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt FACIT-F in der Studie DISCOVER 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-136: Rücklaufquote des FACIT-F in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab (ITT-Label-Population)

FACIT-F	Guselkumab Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
COSMOS				
Baseline	173	173 (100 %)	86	86 (100 %)
Woche 24	173	168 (97,1 %)	86	83 (96,5 %)
DISCOVER 1				
Baseline	22	22 (100 %)	19	19 (100 %)
Woche 24	22	22 (100 %)	18	16 (88,9 %)
Abkürzungen: FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; N: Anzahl der Patienten; Q8W: Verabreichung jede achte Woche Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

PSUMMIT 2

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie PSUMMIT 2 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes FACIT-F werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes FACIT-F in der Studie PSUMMIT 2 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-137. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 95,8 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt FACIT-F in der Studie PSUMMIT 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-137: Rücklaufquote des DLQI in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label Population)

FACIT-F	Ustekinumab 45 mg Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
PSUMMIT 2				
Baseline	26	26 (100 %)	24	24 (100 %)
Woche 24	26	26 (100 %)	24	23 (95,8 %)
Abkürzungen: FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; N: Anzahl der Patienten; Q8W: Verabreichung jede achte Woche Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

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.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: Verbesserung bzw. Verschlechterung im FACIT-F-Score zu Woche 24

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte					
COSMOS	74/173 (42,8 %)	17/86 (19,8 %)	3,03 [1,65; 5,58] p=0,0003	2,16 [1,37; 3,43] p=0,0010	23,00 % [11,80 %; 34,20 %] p<0,0001
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	84/173 (48,6 %)	17/86 (19,8 %)	3,83 [2,08; 7,04] p<0,0001	2,46 [1,56; 3,86] p<0,0001	28,80 % [17,50 %; 40,00 %] p<0,0001
DISCOVER 1	14/22 (63,6 %)	6/19 (31,6 %)	3,79 [1,03; 13,91] p=0,0431	2,02 [0,97; 4,20] p=0,0611	32,10 % [3,10 %; 61,10 %] p=0,0303
Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte					
COSMOS	12/173 (6,9 %)	7/86 (8,1 %)	0,84 [0,32; 2,22] p=0,7270	0,85 [0,35; 2,09] p=0,7263	-1,20 % [-8,10 %; 5,70 %] p=0,7329
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	13/173 (7,5 %)	7/86 (8,1 %)	0,92 [0,35; 2,39] p=0,8594	0,92 [0,38; 2,23] p=0,8590	-0,60 % [-7,60 %; 6,40 %] p=0,8608
DISCOVER 1	4/22 (18,2 %)	2/19 (10,5 %)	1,89 [0,30; 11,68] p=0,4945	1,73 [0,35; 8,41] p=0,4985	7,70 % [-13,60 %; 28,90 %] p=0,4794
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (COSMOS: Guselkumab-Arm: 5 (2,9%), Placebo-Arm: 3 (3,5%); DISCOVER 1: Guselkumab-Arm: 0 (0%), Placebo-Arm 3 (15,8%)) Abkürzungen: FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-F-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 74 Ereignisse (42,8 %) und im Placebo-Arm 17 Ereignisse (19,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,03 [1,65; 5,58]; $p=0,0003$), das Relative Risiko (RR=2,16 [1,37; 3,43]; $p=0,0010$) und die Risikodifferenz (RD=23,00 % [11,80 %; 34,20 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-F-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 84 Ereignisse (48,6 %) und im Placebo-Arm 17 Ereignisse (19,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,83 [2,08; 7,04]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,46 [1,56; 3,86]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=28,80 % [17,50 %; 40,00 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-F-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 14 Ereignisse (63,6 %) und im Placebo-Arm 6 Ereignisse (31,6 %). Für das Relative Risiko ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für das Odds Ratio (OR=3,79 [1,03; 13,91]; $p=0,0431$) und die Risikodifferenz (RD=32,10 % [3,10 %; 61,10 %]; $p=0,0303$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 12 Ereignisse (6,9 %) und im Placebo-Arm 7 Ereignisse (8,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 13 Ereignisse (7,5 %) und im Placebo-Arm 7 Ereignisse (8,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 4 Ereignisse (18,2 %) und im Placebo-Arm 2 Ereignisse (10,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-139: Verlaufswerte bis Woche 24 für den FACIT-F-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Erhebungszeitpunkt	Guselkumab Q8W		Placebo	
Studie		N	MW (SD)	N	MW (SD)
FACIT-F					
COSMOS	Baseline	172	29,18 (11,50)	86	30,01 (10,39)
	Woche 8	172	32,87 (10,61)	84	32,42 (10,30)
	Woche 16	167	34,01 (10,42)	84	32,16 (10,63)
	Woche 24	167	34,52 (10,34)	83	31,59 (10,75)
DISCOVER 1	Baseline	22	24,86 (11,45)	19	26,84 (9,69)
	Woche 8	21	34,33 (10,73)	18	28,28 (10,37)
	Woche 16	22	34,27 (10,40)	18	28,33 (12,39)
	Woche 24	22	34,27 (11,31)	16	26,81 (12,73)
Abkürzungen: FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Abbildung 4-102: Verlaufswerte bis Woche 24 für den FACIT-F-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

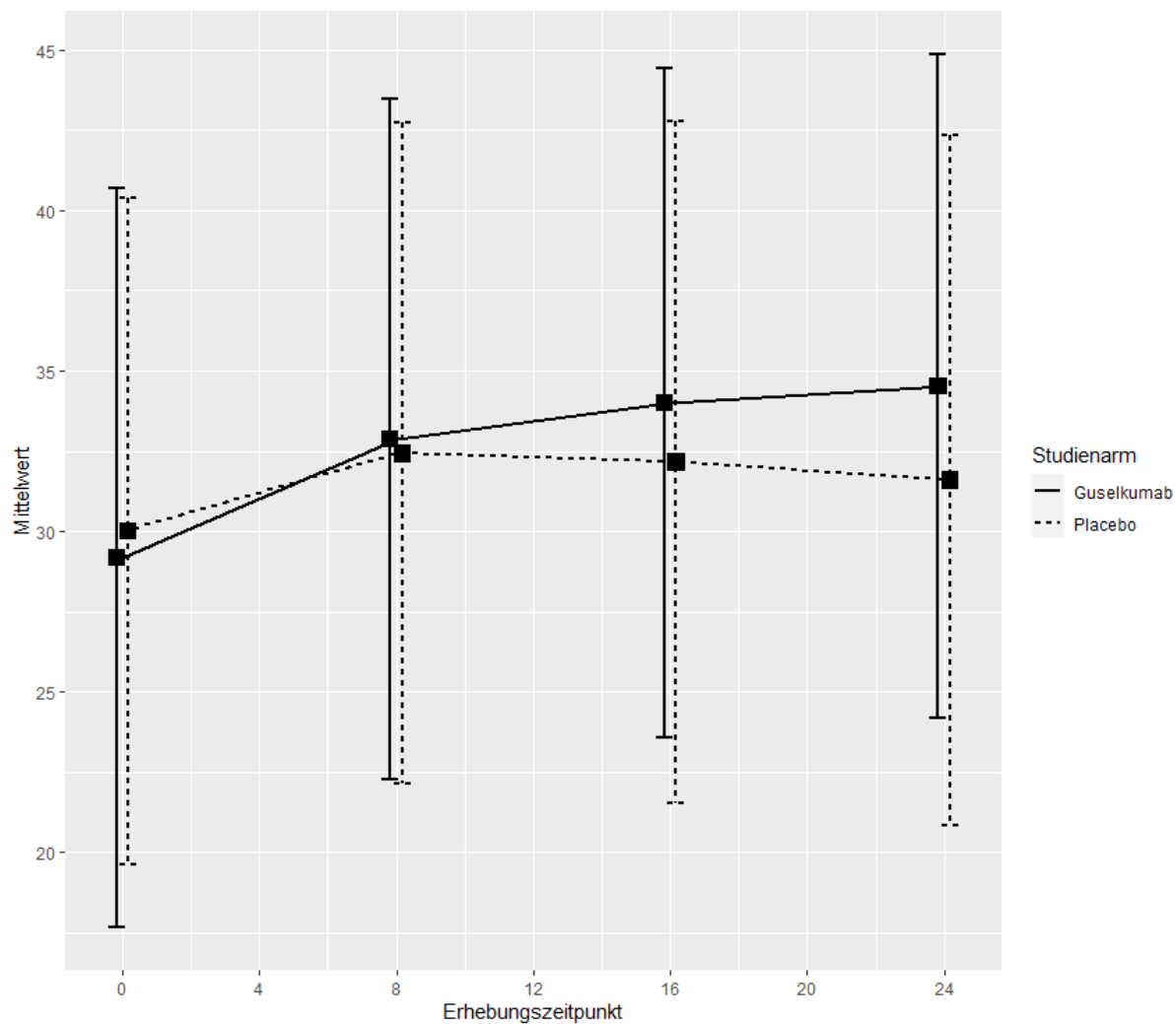
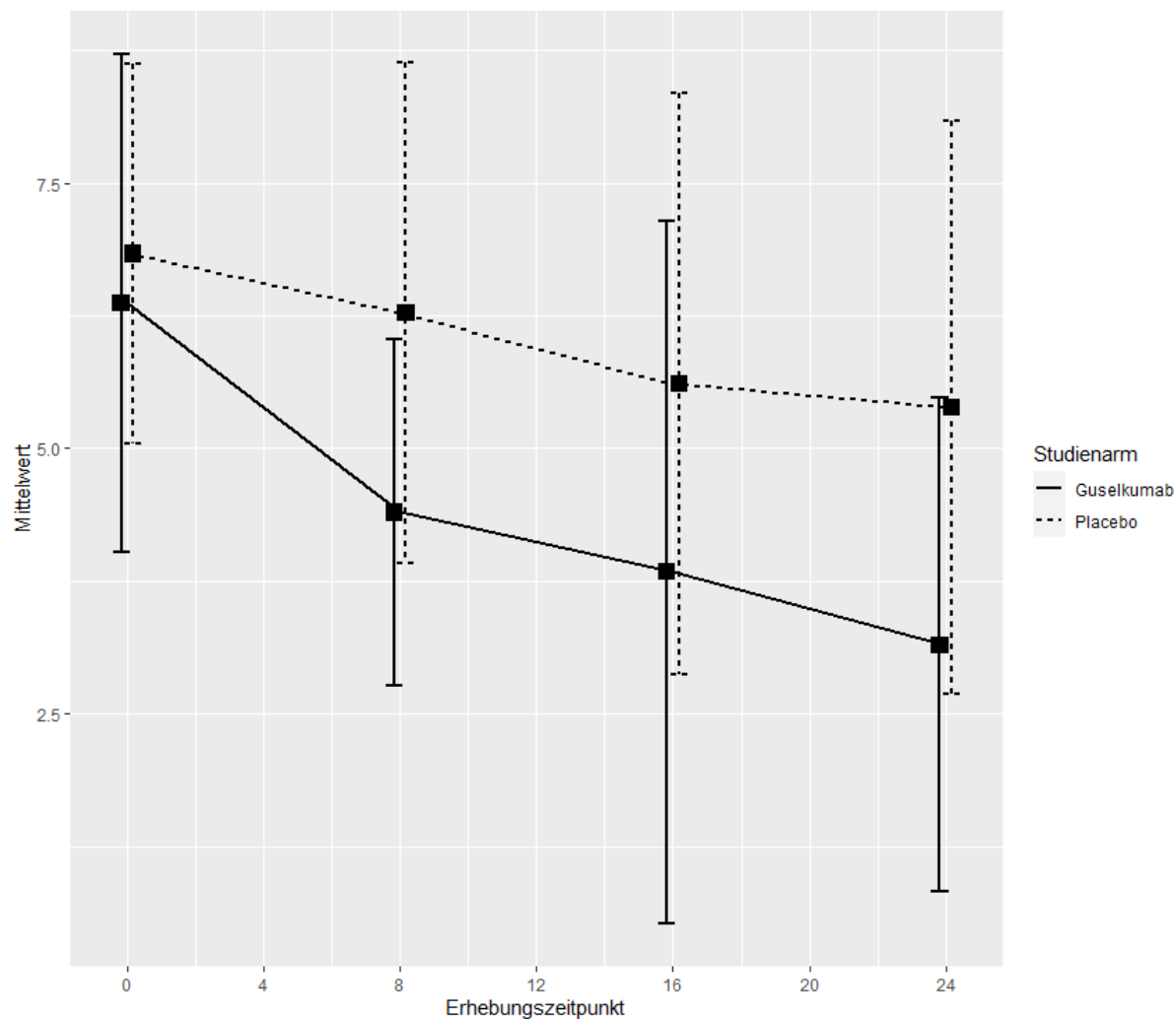


Abbildung 4-103: Verlaufswerte bis Woche 24 für den FACIT-F-Score aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)



Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: Verbesserung bzw. Verschlechterung im FACIT-F-Score zu Woche 24

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte					
PSUMMIT 2	16/26 (61,5 %)	6/24 (25,0 %)	4,80 [1,42; 16,19] p=0,0100	2,46 [1,16; 5,25] p=0,0196	36,50 % [11,00 %; 62,00 %] p=0,0050
Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte					
PSUMMIT 2	4/26 (15,4 %)	4/24 (16,7 %)	0,91 [0,20; 4,13] p=0,9027	0,92 [0,26; 3,29] p=0,9017	-1,30 % [-21,60 %; 19,10 %] p=0,9018
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (PSUMMIT 2: Ustekinumab-Arm: 0 (0%), Placebo-Arm 1 (4,2%)) Abkürzungen: FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

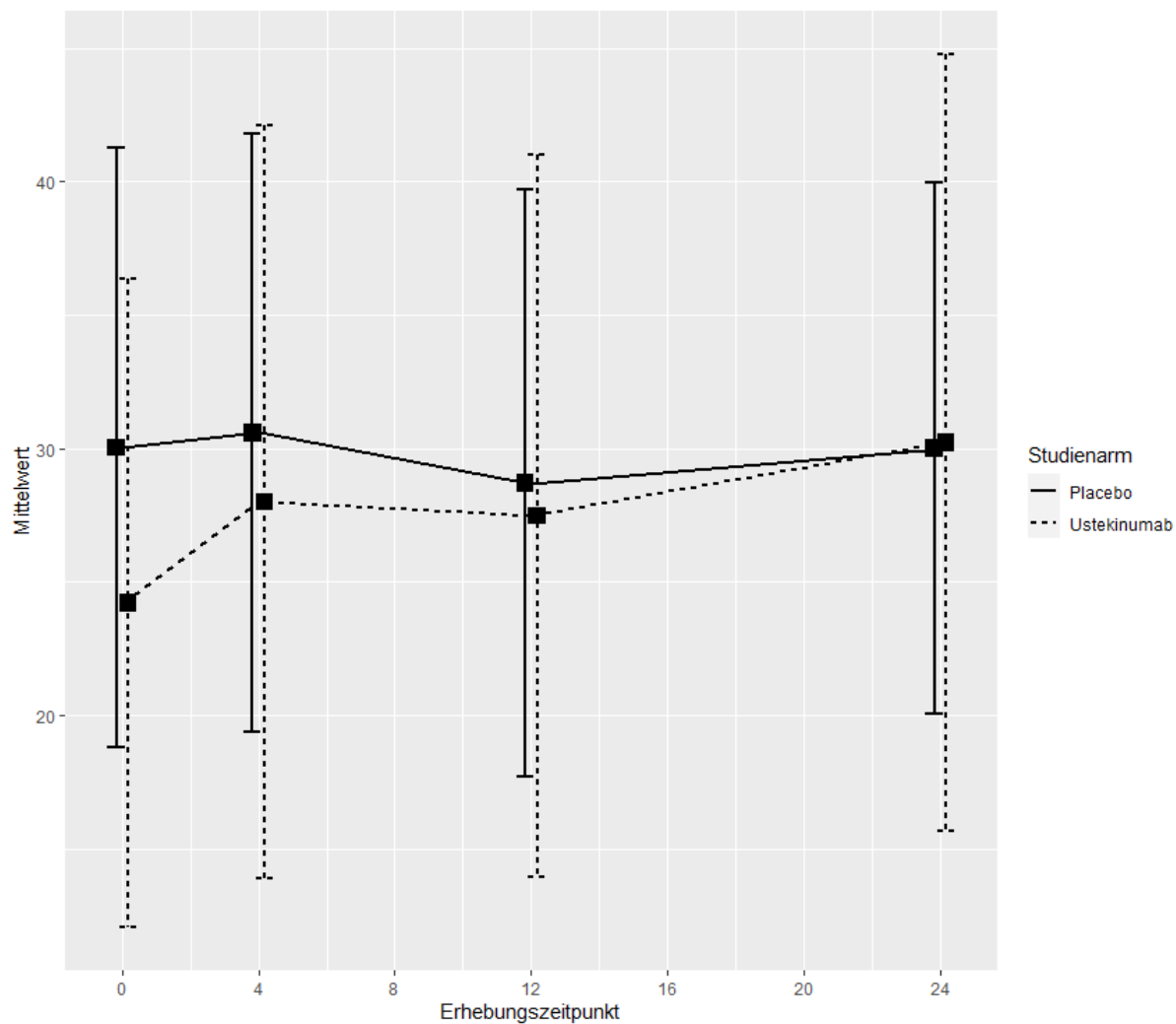
In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-F-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 16 Ereignisse (61,5 %) und im Placebo-Arm 6 Ereignisse (25,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,80 [1,42; 16,19]; p=0,0100), das Relative Risiko (RR=2,46 [1,16; 5,25]; p=0,0196) und die Risikodifferenz (RD=36,50 % [11,00 %; 62,00 %]; p=0,0050) signifikante Unterschiede zugunsten von Ustekinumab.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 4 Ereignisse (15,4 %) und im Placebo-Arm 4 Ereignisse (16,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-141: Verlaufswerte bis Woche 24 für den FACIT-F-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Erhebungszeitpunkt	Guselkumab Q8W		Placebo	
Studie		N	MW (SD)	N	MW (SD)
FACIT-F					
PSUMMIT 2	Baseline	26	24,20 (12,13)	24	30,04 (11,23)
	Woche 4	26	28,00 (14,12)	24	30,58 (11,20)
	Woche 12	26	27,48 (13,53)	23	28,70 (11,01)
	Woche 24	26	30,21 (14,55)	23	30,00 (9,93)
Abkürzungen: FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Abbildung 4-104: Verlaufswerte bis Woche 24 für den FACIT-F-Score aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)



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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des FACIT-F weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Verbesserung im FACIT-F-Score zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-105: Meta-Analyse für Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

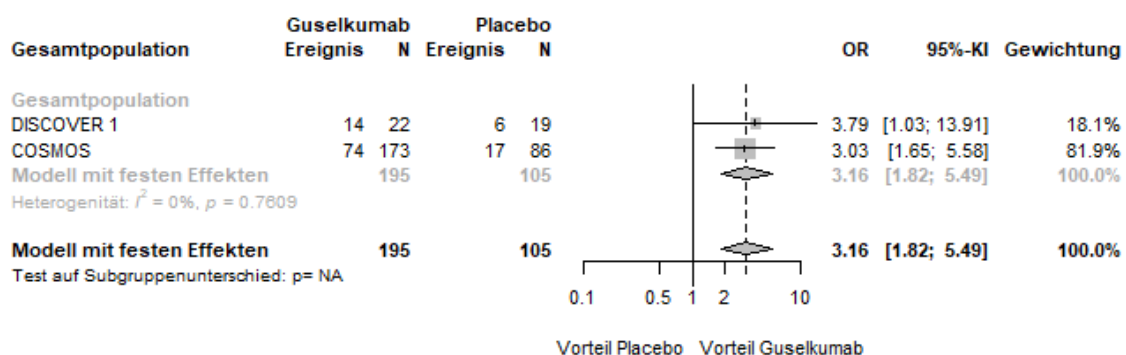
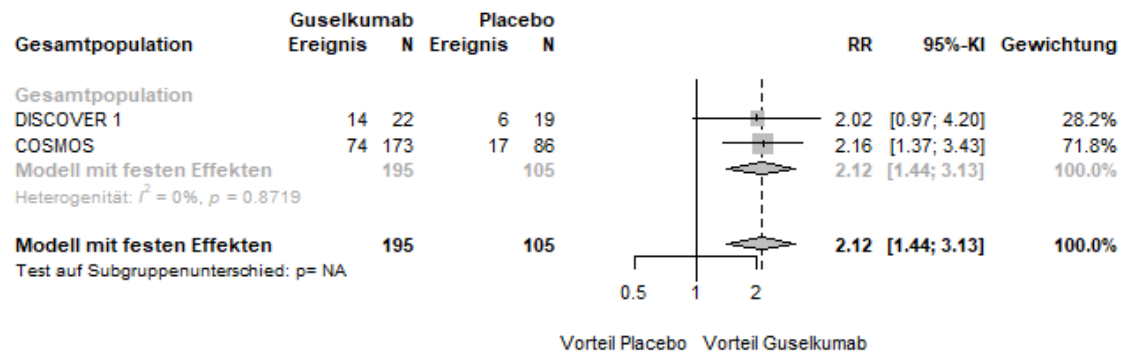


Abbildung 4-106: Meta-Analyse für Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Verschlechterung im FACIT-F-Score zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-107: Meta-Analyse für Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

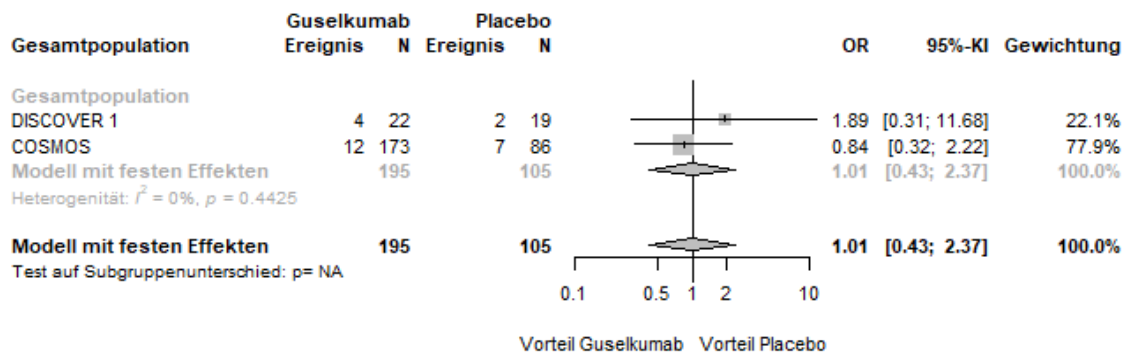


Abbildung 4-108: Meta-Analyse für Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

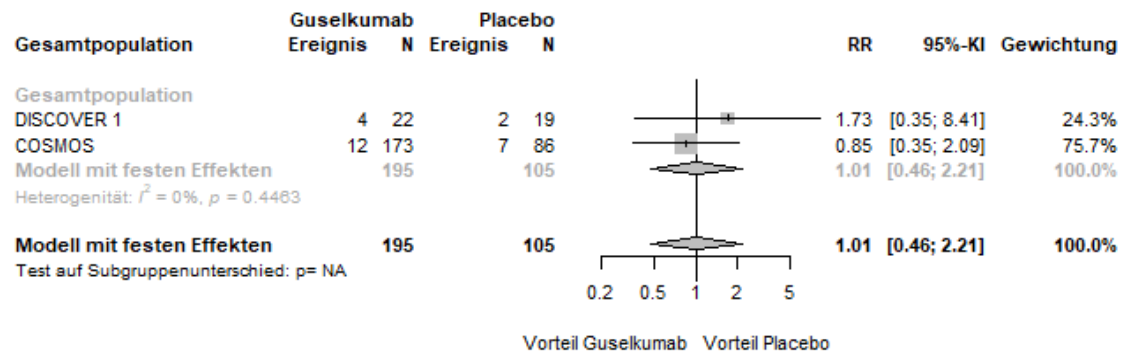


Tabelle 4-142: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im FACIT-F-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte		
Meta-Analyse	3,16 [1,82; 5,49] p<0,0001	2,12 [1,44; 3,13] p=0,0002
Heterogenität ^b	p=0,7609	p=0,8719
Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte		
Meta-Analyse	1,01 [0,43; 2,37] p=0,9895	1,01 [0,46; 2,21] p=0,9771
Heterogenität ^b	p=0,4425	p=0,4463
^a : Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur ^b : p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 3,16 [1,82; 5,49]; p<0,0001) und das Relative Risiko (RR: 2,12 [1,44; 3,13]; p=0,0002) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Verbesserung im FACIT-F-Score zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-109: Meta-Analyse für Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

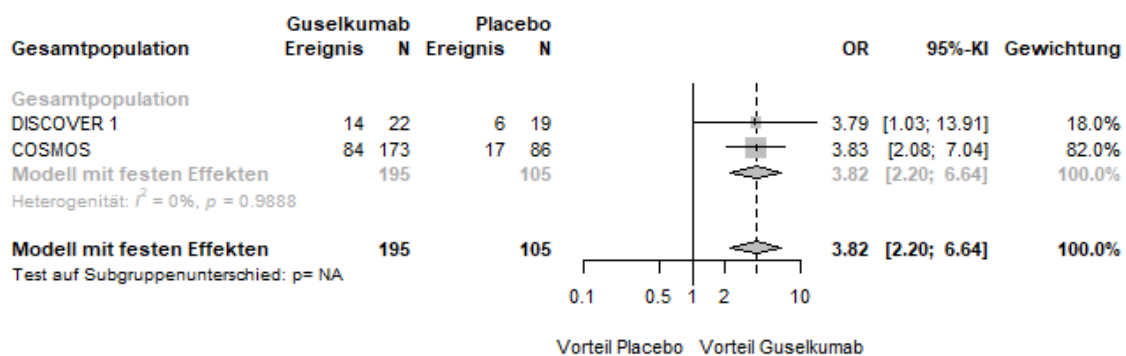
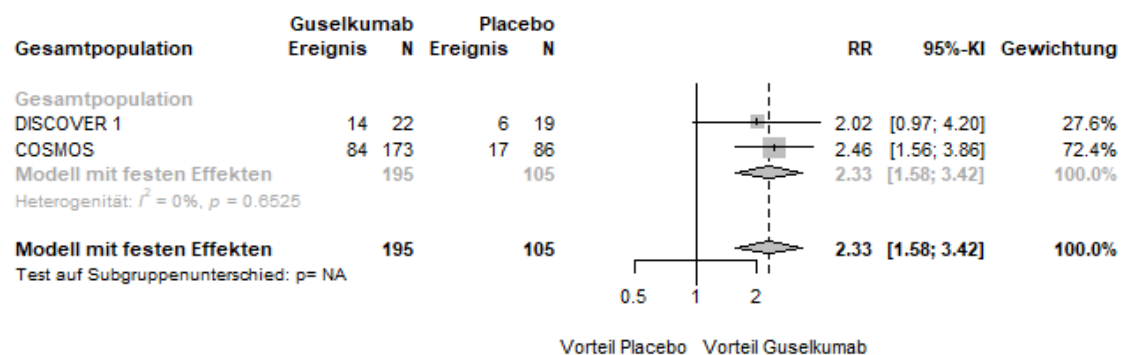


Abbildung 4-110: Meta-Analyse für Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Verschlechterung im FACIT-F-Score zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-111: Meta-Analyse für Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

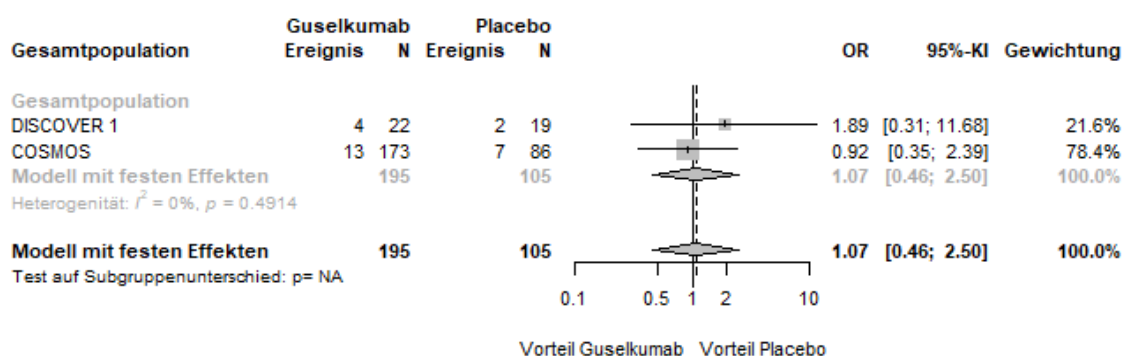


Abbildung 4-112: Meta-Analyse für Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

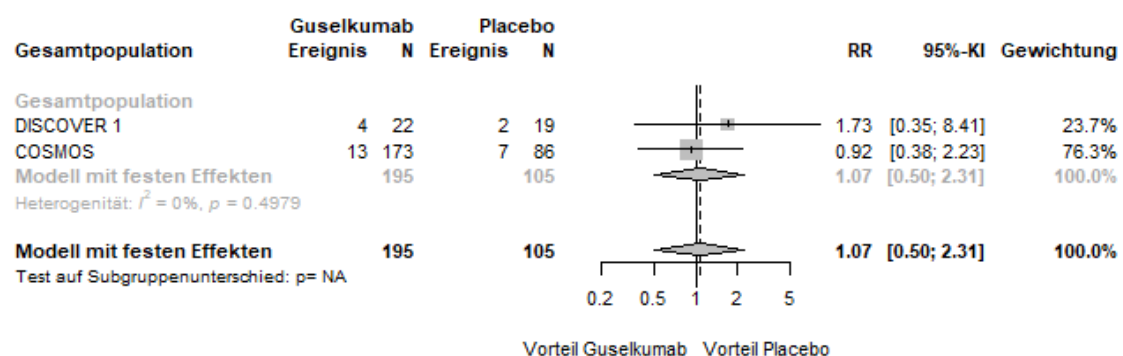


Tabelle 4-143: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im FACIT-F-Score zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte		
<i>Meta-Analyse</i>	3,82 [2,20; 6,64] p<0,0001	2,33 [1,58; 3,42] p<0,0001
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,9888	p=0,6525
Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte		
<i>Meta-Analyse</i>	1,07 [0,46; 2,50] p=0,8720	1,07 [0,50; 2,31] p=0,8616
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,4914	p=0,4979
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 3,82 [2,20; 6,64]; p<0,0001) und das Relative Risiko (RR: 2,33 [1,58; 3,42]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen Studienarmen.

Indirekte Vergleiche: Verbesserung bzw. Verschlechterung im FACIT-F-Score zu Woche 24

Tabelle 4-144: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Verbesserung bzw. Verschlechterung im FACIT-F-Score zu Woche 24 aus RCT

Endpunkt	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	3,16 [1,82; 5,49]	2,12 [1,44; 3,13]	4,80 [1,42; 16,19]	2,46 [1,16; 5,25]	0,66 [0,17; 2,50] p=0,5393	0,86 [0,37; 2,02] p=0,7322
COSMOS (<i>Sensitivitätsanalyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	3,82 [2,20; 6,64]	2,33 [1,58; 3,42]	4,80 [1,42; 16,19]	2,46 [1,16; 5,25]	0,80 [0,21; 3,03] p=0,7387	0,95 [0,41; 2,21] p=0,8968
Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	1,01 [0,43; 2,37]	1,01 [0,46; 2,21]	0,91 [0,20; 4,13]	0,92 [0,26; 3,29]	1,11 [0,19; 6,29] p=0,9102	1,10 [0,25; 4,87] p=0,9007
COSMOS (<i>Sensitivitätsanalyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	1,07 [0,46; 2,50]	1,07 [0,50; 2,31]	0,91 [0,20; 4,13]	0,92 [0,26; 3,29]	1,18 [0,21; 6,68] p=0,8530	1,16 [0,26; 5,14] p=0,8411
a: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

4.3.2.1.3.1.12 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) - indirekte Vergleiche aus RCT

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

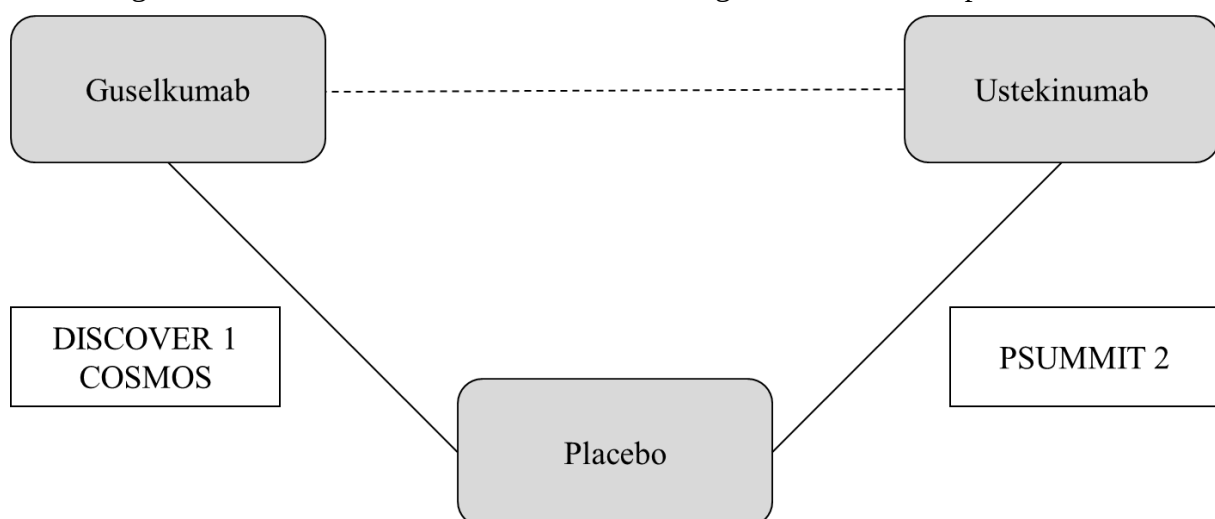
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-145: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt SF-36 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Guselkumab (zbAM)	Placebo (Brückenkompertor)	Ustekinumab (zVT)
2	DISCOVER 1 COSMOS	•	•	
1	PSUMMIT 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-113: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt SF-36



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

Tabelle 4-146: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Der SF-36 ist ein indikationsunabhängiger, patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er umfasst 36 Fragen zu acht Domänen, welche sich in körperliche Gesundheit (Physical Component Score [PCS]) und psychische Gesundheit (Mental Component Score [MCS]) gliedern lassen: • PCS: ○ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung ○ Körperliche Funktionsfähigkeit ○ Körperliche Rollenfunktion ○ Körperlichen Schmerz • MCS: ○ Emotionale Rollenfunktion ○ Psychische Wohlbefinden ○ Soziale Funktionsfähigkeit ○ Vitalität Der SF-36 folgt einer normierten Bewertungssystematik, die seitens des Entwicklers bereitgestellt wird. Die Beurteilung erfolgt je Domäne auf einer Skala von 0 (schlechteste vorstellbare gesundheitsbezogene Lebensqualität) bis 100 (beste vorstellbare gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die zusammenfassenden Komponenten-Scores werden aus einer populationsnormierten T-Score-Metrik mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 abgeleitet (37). Insgesamt umfassen PCS und MCS jeweils eine Skalenspannweite von 0 bis 100. Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der ITT-Label-Population, d.h. sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B. Die statistische Auswertung umfasst eine Responderanalyse mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 5 Punkte. Es erfolgt die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI und p-Wert, unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Für die Responderanalyse des SF-36 erfolgt für Patienten mit fehlenden Werten eine Non-Responder Imputation (NRI). Zusätzlich werden die Mittelwerte inklusive Standardabweichung je Studienarm im Studienverlauf angegeben und grafisch dargestellt. Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunkts berücksichtigt Patienten, welche dem Early Escape zugeordnet sind, obwohl sie die Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen nicht erfüllen, nur mittels NRI, sofern in Folge des Early Escape das jeweils gemäß Randomisierung vorgesehene Behandlungsregime nicht bis Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten Behandlungsphase fortgesetzt wurde. Patienten, welche die per Randomisierung vorgesehene Behandlung bis Woche 24 fortsetzen, werden As-Observed analysiert. Für die Studie COSMOS werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	Die Operationalisierung des SF-36 erfolgt analog zur Studie COSMOS

Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studie COSMOS. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt	
Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Die Operationalisierung des SF-36 erfolgt analog zu den Studie COSMOS und DISCOVER 1. Die Analyse des Endpunkts erfolgt analog zur primären Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1. Für die Studie PSUMMIT 2 werden die Ergebnisse des Endpunkts zu Woche 24 dargestellt

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 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DISCOVER 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien zu Ustekinumab						
PSUMMIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie COSMOS ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes SF-36 werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten

Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes SF-36 in der Studie COSMOS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-148. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 96,5 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt SF-36 in der Studie COSMOS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie COSMOS ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes SF-36 werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes SF-36 in der Studie DISCOVER 1 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-148. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 88,9 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt SF-36 in der Studie DISCOVER 1 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-148: Rücklaufquote des SF-36 in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab (ITT-Label-Population)

SF-36	Guselkumab Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
COSMOS				
Baseline	173	173 (100 %)	86	86 (100 %)
Woche 24	173	168 (97,1 %)	86	83 (96,5 %)
DISCOVER 1				
Baseline	22	22 (100 %)	19	19 (100 %)
Woche 24	22	22 (100 %)	18	16 (88,9 %)
Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument				
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

PSUMMIT 2

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie PSUMMIT 2 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten des Endpunktes SF-36 werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie gemäß dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen, gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes SF-36 in der Studie PSUMMIT 2 weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten der ITT-Label-Population. Die entsprechenden Werte finden sich in der Tabelle 4-149. In beiden Studienarmen liegt die Rücklaufquote zu Woche 24 bei mindestens 95,8 % und ist somit als sehr hoch anzusehen. Das Verzerrungspotenzial ist insgesamt als niedrig einzustufen. Der Endpunkt SF-36 in der Studie PSUMMIT 2 ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Tabelle 4-149: Rücklaufquote des SF-36 in der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab (ITT-Label-Population)

SF-36	Ustekinumab 45 mg Q8W		Placebo	
	Erwartete Anzahl der Fragebögen	Anzahl vollständiger Fragebögen	Anzahl der Studienpatienten	Patienten mit vollständigem Fragebogen
	N	N (%)	N	N (%)
PSUMMIT 2				
Baseline	26	26 (100 %)	24	24 (100 %)
Woche 24	26	26 (100 %)	24	23 (95,8 %)
Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten;; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)				

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.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36 zu Woche 24

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36 um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte					
COSMOS	77/173 (44,5 %)	13/86 (15,1 %)	4,50 [2,32; 8,73] p<0,0001	2,94 [1,74; 4,99] p<0,0001	29,40 % [18,80 %; 40,00 %] p<0,0001
COSMOS (Sensitivitäts-analyse)	82/173 (47,4 %)	13/86 (15,1 %)	5,06 [2,61; 9,80] p<0,0001	3,14 [1,85; 5,30] p<0,0001	32,30 % [21,70 %; 42,90 %] p<0,0001
DISCOVER 1	12/22 (54,5 %)	3/19 (15,8 %)	6,40 [1,44; 28,44] p=0,0112	3,46 [1,14; 10,44] p=0,0281	38,80 % [12,30 %; 65,20 %] p=0,0041

Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte					
COSMOS	2/173 (1,2 %)	6/86 (7,0 %)	0,16 [0,03; 0,79] p=0,0109	0,17 [0,03; 0,80] p=0,0257	-5,80 % [-11,40 %; -0,20 %] p=0,0422
COSMOS (Sensitivitäts- analyse)	2/173 (1,2 %)	6/86 (7,0 %)	0,16 [0,03; 0,79] p=0,0109	0,17 [0,03; 0,80] p=0,0257	-5,80 % [-11,40 %; -0,20 %] p=0,0422
DISCOVER 1	2/22 (9,1 %)	0/19 (0,0 %)	4,76 [0,21; 105,47] ^c	4,33 [0,22; 84,90] ^c	9,10 % [-2,90 %; 21,10 %] p=0,1380
Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte					
COSMOS	48/173 (27,7 %)	14/86 (16,3 %)	1,98 [1,02; 3,83] p=0,0421	1,70 [1,00; 2,91] p=0,0513	11,50 % [1,20 %; 21,70 %] p=0,0286
COSMOS (Sensitivitäts- analyse)	55/173 (31,8 %)	14/86 (16,3 %)	2,40 [1,24; 4,62] p=0,0079	1,95 [1,15; 3,31] p=0,0127	15,50 % [5,10 %; 26,00 %] p=0,0036
DISCOVER 1	12/22 (54,5 %)	3/19 (15,8 %)	6,40 [1,44; 28,44] p=0,0112	3,46 [1,14; 10,44] p=0,0281	38,80 % [12,30 %; 65,20 %] p=0,0041
Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte					
COSMOS	29/173 (16,8 %)	9/86 (10,5 %)	1,72 [0,78; 3,83] p=0,1782	1,60 [0,79; 3,23] p=0,1882	6,30 % [-2,20 %; 14,80 %] p=0,1481
COSMOS (Sensitivitäts- analyse)	30/173 (17,3 %)	9/86 (10,5 %)	1,79 [0,81; 3,97] p=0,1458	1,66 [0,82; 3,33] p=0,1565	6,90 % [-1,70 %; 15,50 %] p=0,1164
DISCOVER 1	1/22 (4,5 %)	3/19 (15,8 %)	0,25 [0,02; 2,68] p=0,2320	0,29 [0,03; 2,54] p=0,2625	-11,20 % [-29,80 %; 7,30 %] p=0,2351
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (COSMOS: Guselkumab-Arm: 5 (2,9%), Placebo-Arm: 3 (3,5%); DISCOVER 1: Guselkumab-Arm: 0 (0%), Placebo-Arm 3 (15,8%)) c: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 77 Ereignisse (44,5 %) und im Placebo-Arm 13 Ereignisse (15,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,50 [2,32; 8,73]; p<0,0001), das Relative Risiko

(RR=2,94 [1,74; 4,99]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=29,40 % [18,80 %; 40,00 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 82 Ereignisse (47,4 %) und im Placebo-Arm 13 Ereignisse (15,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,06 [2,61; 9,80]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=3,14 [1,85; 5,30]; $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=32,30 % [21,70 %; 42,90 %]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 12 Ereignisse (54,5 %) und im Placebo-Arm 3 Ereignisse (15,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,40 [1,44; 28,44]; $p=0,0112$), das Relative Risiko (RR=3,46 [1,14; 10,44]; $p=0,0281$) und die Risikodifferenz (RD=38,80 % [12,30 %; 65,20 %]; $p=0,0041$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 2 Ereignisse (1,2 %) und im Placebo-Arm 6 Ereignisse (7,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,16 [0,03; 0,79]; $p=0,0109$), das Relative Risiko (RR=0,17 [0,03; 0,80]; $p=0,0257$) und die Risikodifferenz (RD=-5,80 % [-11,40 %; -0,20 %]; $p=0,0422$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 2 Ereignisse (1,2 %) und im Placebo-Arm 6 Ereignisse (7,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,16 [0,03; 0,79]; $p=0,0109$), das Relative Risiko (RR=0,17 [0,03; 0,80]; $p=0,0257$) und die Risikodifferenz (RD=-5,80 % [-11,40 %; -0,20 %]; $p=0,0422$) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm Ereignisse (9,1 %) und im Placebo-Arm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 48 Ereignisse (27,7 %) und im Placebo-Arm 14 Ereignisse (16,3 %). Für das Odds Ratio (OR=1,98 [1,02; 3,83]; $p=0,0421$) und die Risikodifferenz (RD=11,50 % [1,20 %; 21,70 %]; $p=0,0286$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Für das Relative Risiko ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 55 Ereignisse (31,8 %) und im Placebo-Arm 14 Ereignisse (16,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,40 [1,24; 4,62]; p=0,0079), das Relative Risiko (RR=1,95 [1,15; 3,31]; p=0,0127) und die Risikodifferenz (RD=15,50 % [5,10 %; 26,00 %]; p=0,0036) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 12 Ereignisse (54,5 %) und im Placebo-Arm 3 Ereignisse (15,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,40 [1,44; 28,44]; p=0,0112), das Relative Risiko (RR=3,46 [1,14; 10,44]; p=0,0281) und die Risikodifferenz (RD=38,80 % [12,30 %; 65,20 %]; p=0,0041) signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 29 Ereignisse (16,8 %) und im Placebo-Arm 9 Ereignisse (10,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Sensitivitätsanalyse der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 30 Ereignisse (17,3 %) und im Placebo-Arm 9 Ereignisse (10,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 1 Ereignis (4,5 %) und im Placebo-Arm 3 Ereignisse (15,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-151: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Erhebungszeitpunkt	Guselkumab Q8W		Placebo	
		N	MW (SD)	N	MW (SD)
Studie					
SF-36 PCS					
COSMOS	Baseline	172	32,97 (6,83)	86	34,36 (7,61)
	Woche 8	172	36,33 (8,20)	84	35,94 (8,65)

	Woche 16	168	37,36 (8,43)	84	35,54 (7,99)
	Woche 24	167	38,20 (8,57)	83	35,18 (8,06)
DISCOVER 1	Baseline	22	31,64 (6,31)	19	28,38 (8,85)
	Woche 8	21	34,77 (7,16)	18	30,39 (10,18)
	Woche 16	22	39,12 (8,50)	18	31,13 (10,12)
	Woche 24	22	37,56 (8,11)	16	30,43 (9,14)
SF-36 MCS					
COSMOS	Baseline	172	47,13 (12,20)	86	46,38 (11,39)
	Woche 8	172	48,79 (10,73)	84	47,80 (12,02)
	Woche 16	168	49,35 (10,89)	84	47,43 (11,32)
	Woche 24	167	49,28 (11,12)	83	47,47 (11,69)
DISCOVER 1	Baseline	22	45,55 (10,51)	19	49,58 (11,62)
	Woche 8	21	51,89 (9,51)	18	49,40 (8,56)
	Woche 16	22	52,27 (9,28)	18	49,39 (10,64)
	Woche 24	22	51,93 (10,45)	16	48,69 (12,40)
Abkürzungen: MCS: Mental Component Score; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PCS: Physical Component Score; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Abbildung 4-114: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 PCS aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

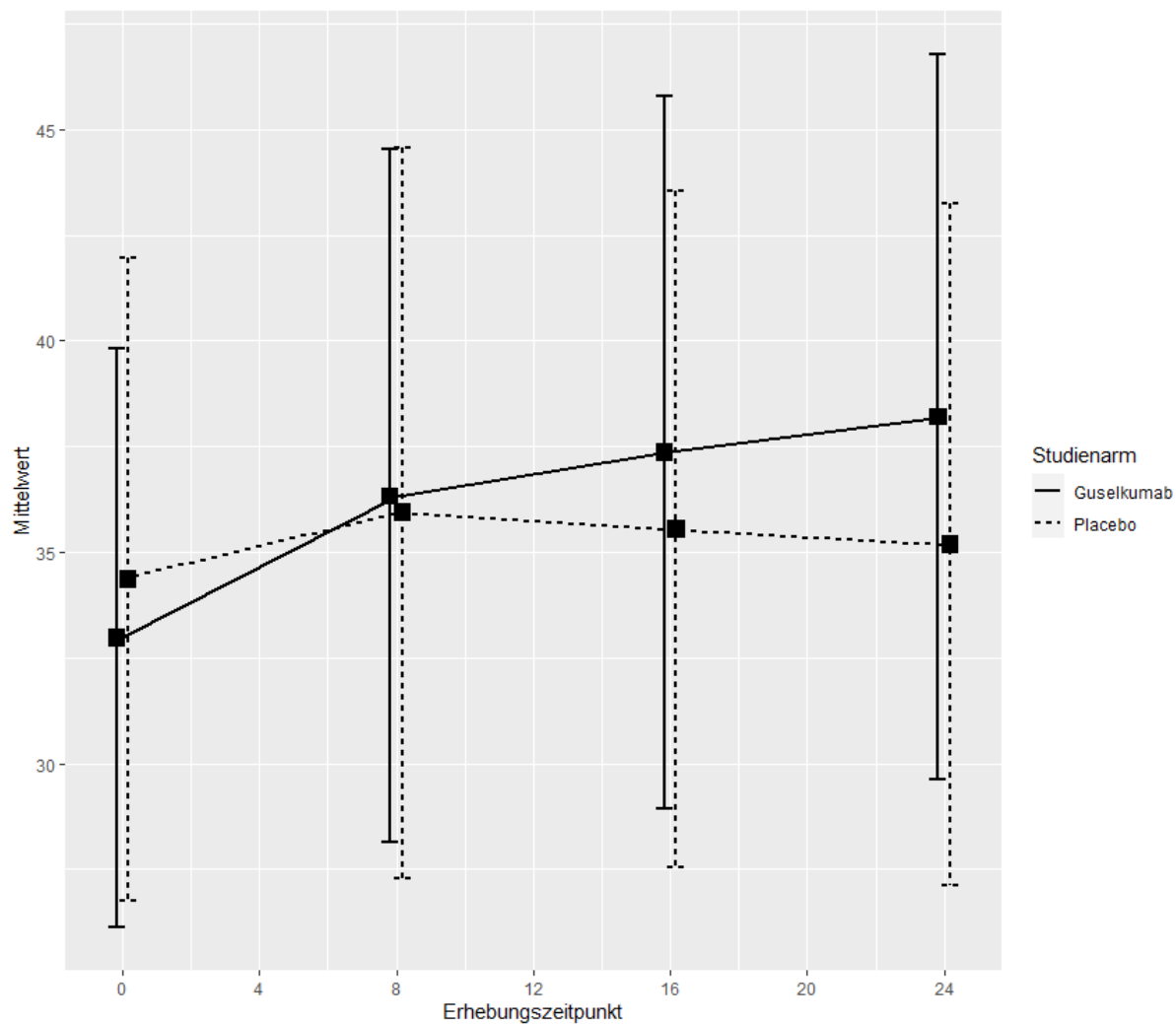


Abbildung 4-115: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 MCS aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

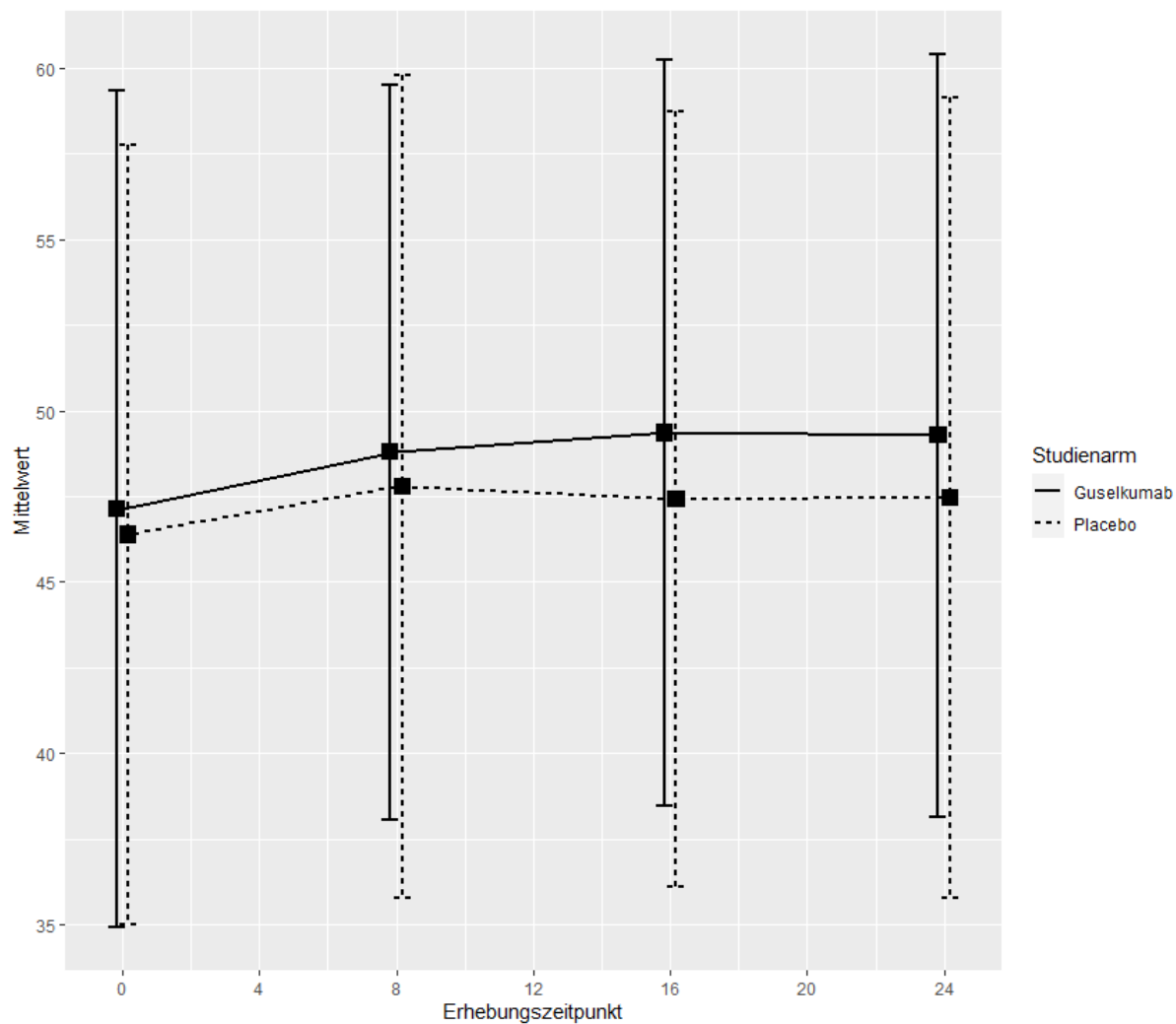


Abbildung 4-116: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 PCS aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)

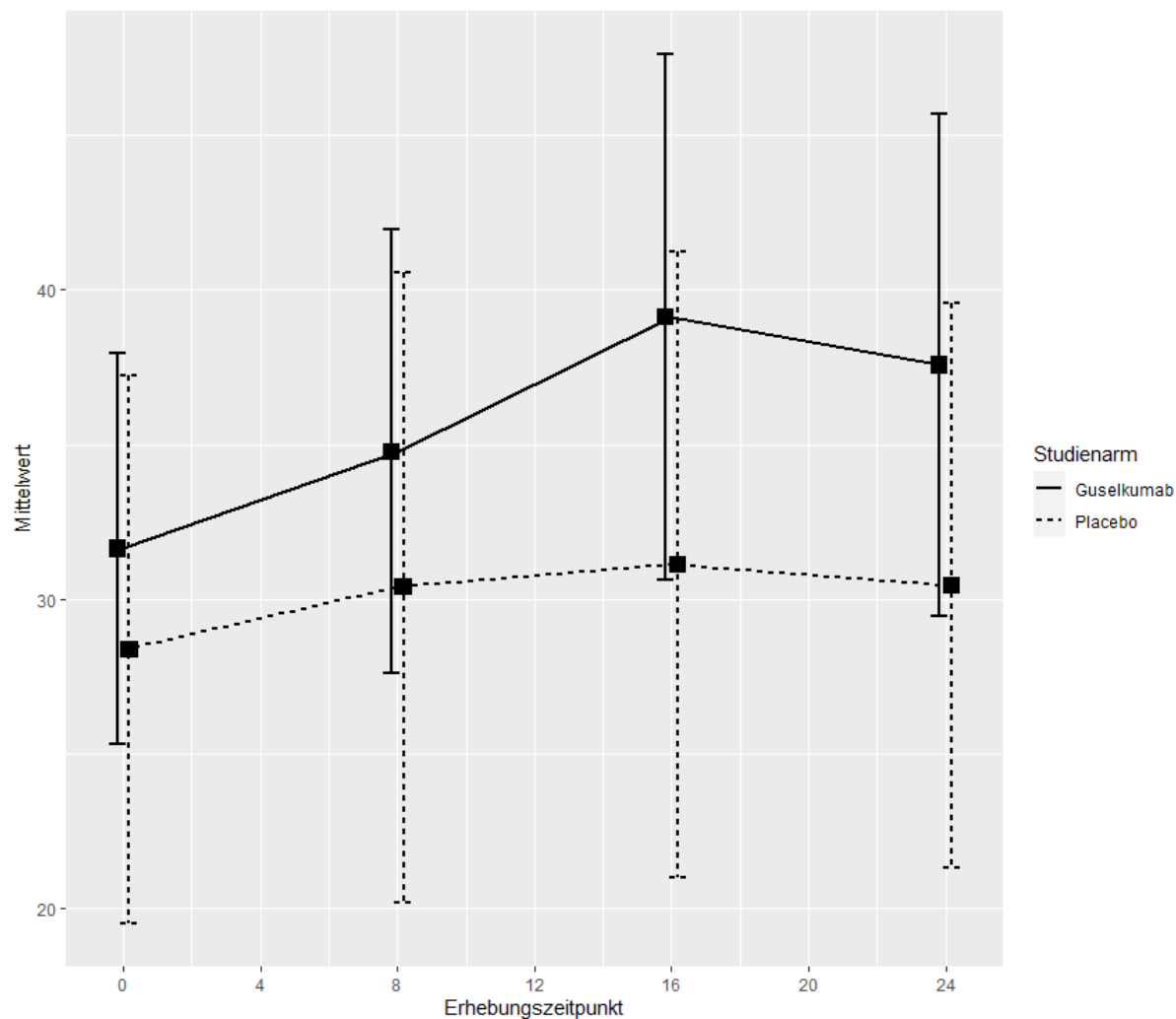
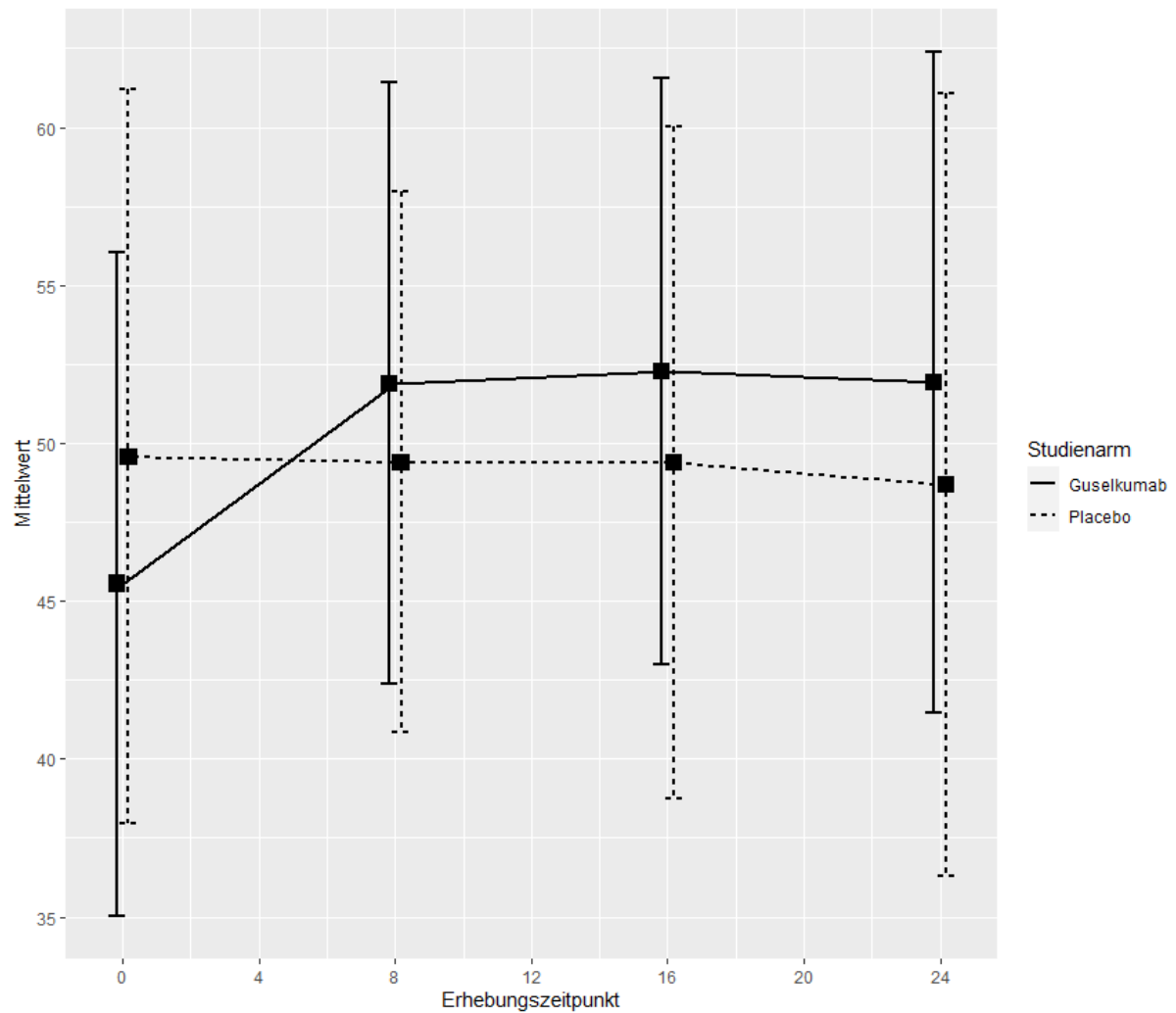


Abbildung 4-117: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 MCS aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)



Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36 zu Woche 24

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte					
PSUMMIT 2	13/26 (50,0 %)	4/24 (16,7 %)	5,00 [1,33; 18,72] p=0,0139	3,00 [1,13; 7,94] p=0,0270	33,30 % [9,00 %; 57,70 %] p=0,0072
Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte					
PSUMMIT 2	3/26 (11,5 %)	1/24 (4,2 %)	3,00 [0,29; 31,01] p=0,3420	2,77 [0,31; 24,85] p=0,3629	7,40 % [-7,30 %; 22,00 %] p=0,3241
Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte					
PSUMMIT 2	11/26 (42,3 %)	5/24 (20,8 %)	2,79 [0,79; 9,78] p=0,1074	2,03 [0,83; 4,99] p=0,1228	21,50 % [-3,50 %; 46,50 %] p=0,0922
Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte					
PSUMMIT 2	2/26 (7,7 %)	4/24 (16,7 %)	0,42 [0,07; 2,52] p=0,3341	0,46 [0,09; 2,30] p=0,3448	-9,00 % [-27,10 %; 9,10 %] p=0,3309
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (PSUMMIT 2: Ustekinumab-Arm: 0 (0%), Placebo-Arm 1 (4,2%)) Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 13 Ereignisse (50,0 %) und im Placebo-Arm 4 Ereignisse (16,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,00 [1,33; 18,72]; p=0,0139), das Relative Risiko (RR=3,00 [1,13; 7,94]; p=0,0270) und die Risikodifferenz (RD=33,30 % [9,00 %; 57,70 %]; p=0,0072) signifikante Unterschiede zugunsten von Ustekinumab.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 3 Ereignisse (11,5 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignisse (4,2 %). Für das Odds Ratio, das

Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 11 Ereignisse (42,3 %) und im Placebo-Arm 5 Ereignisse (20,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 2 Ereignisse (7,7 %) und im Placebo-Arm 4 Ereignisse (16,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-153: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Erhebungszeitpunkt	Guselkumab Q8W		Placebo	
		N	MW (SD)	N	MW (SD)
Studie					
SF-36 PCS					
PSUMMIT 2	Baseline	26	28,50 (10,03)	24	30,65 (11,39)
	Woche 16	25	35,77 (11,42)	23	31,42 (9,36)
	Woche 24	26	34,07 (13,79)	23	31,26 (11,08)
SF-36 MCS					
PSUMMIT 2	Baseline	26	43,72 (14,18)	24	47,13 (12,62)
	Woche 16	25	44,64 (13,29)	23	44,18 (11,93)
	Woche 24	26	47,26 (13,60)	23	46,99 (12,17)
Abkürzungen: MCS: Mental Component Score; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PCS: Physical Component Score; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument					
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Abbildung 4-118: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 PCS aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

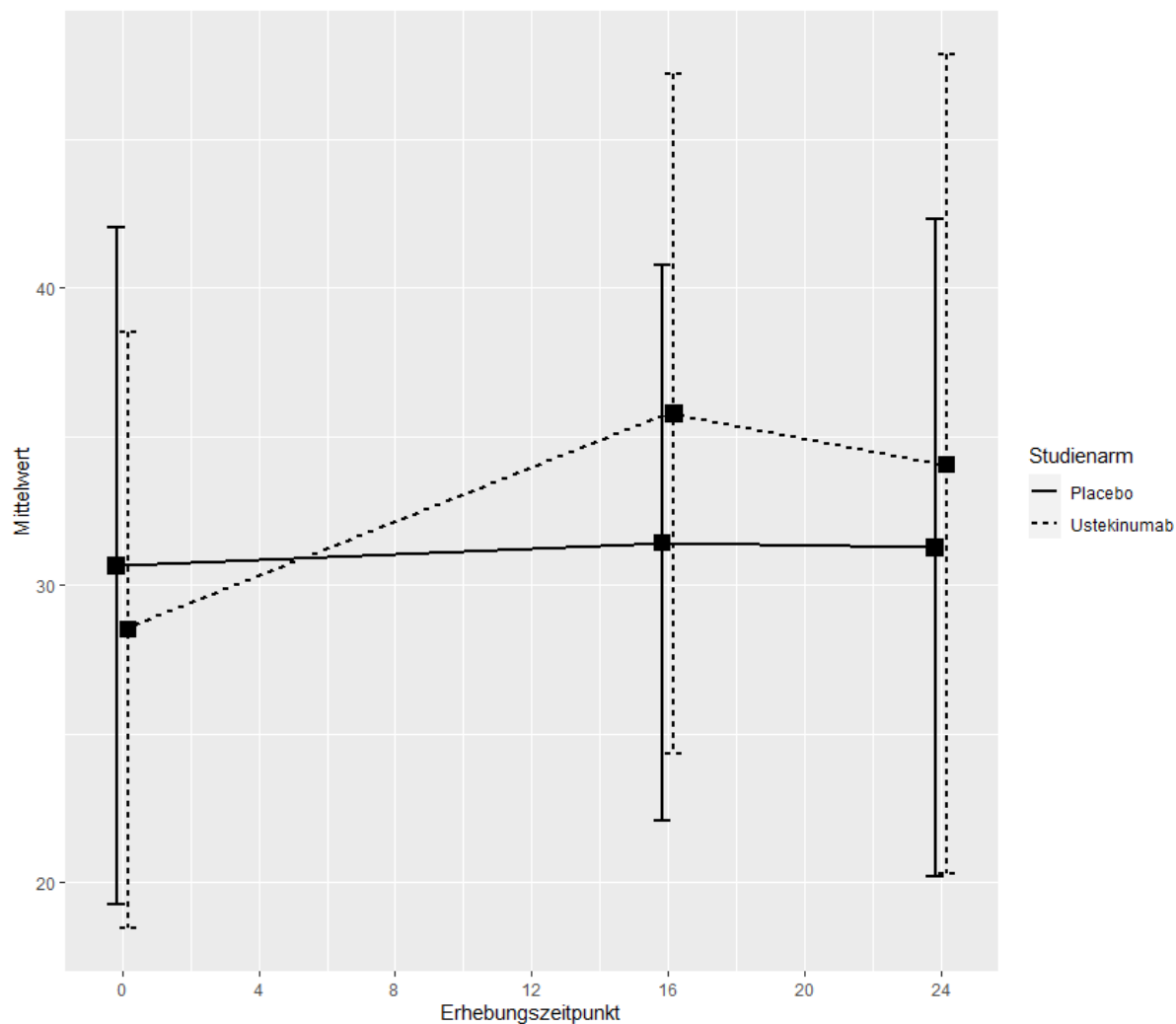
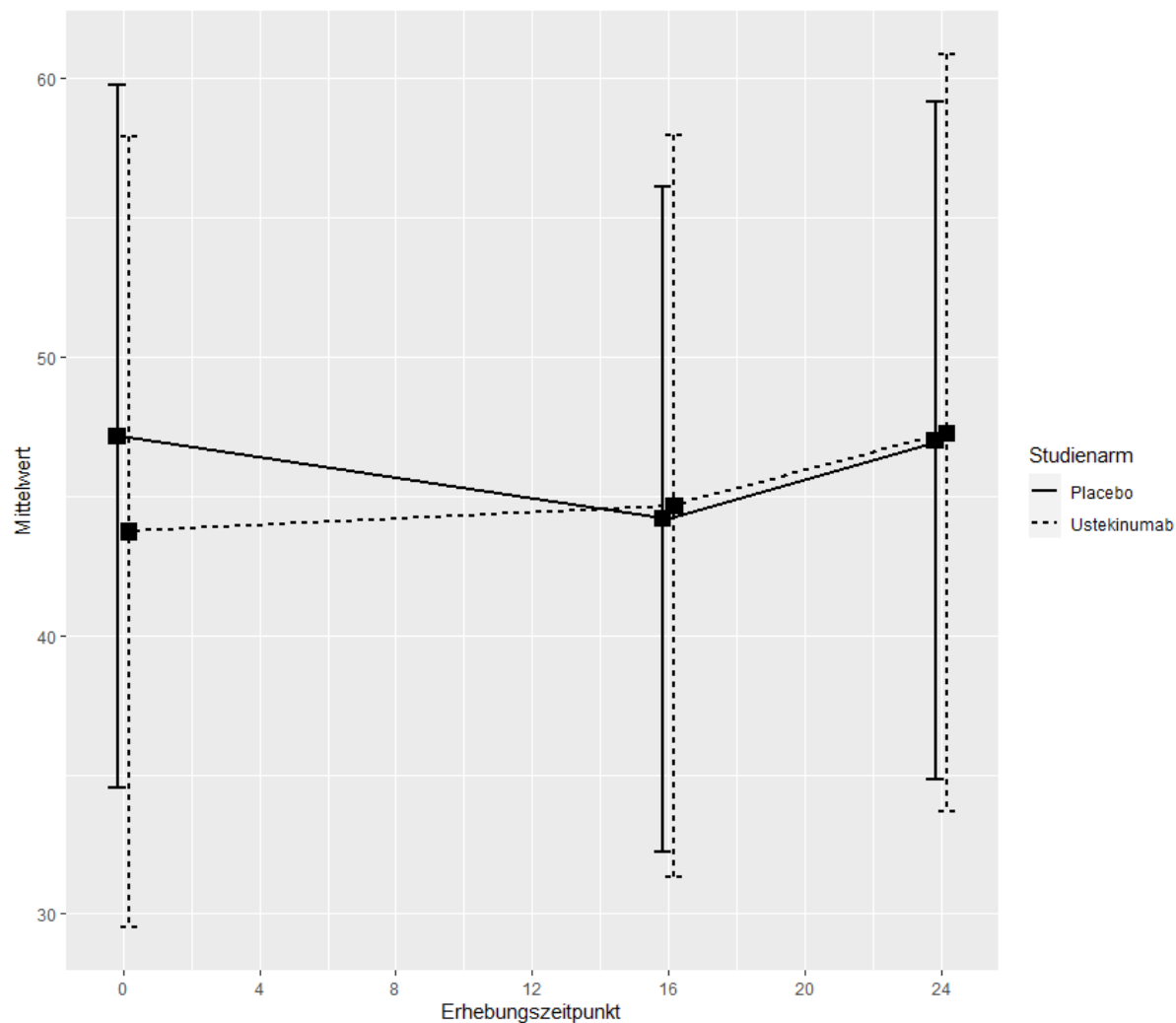


Abbildung 4-119: Verlaufswerte bis Woche 24 für den SF-36 MCS aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)



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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des SF-36 weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Verbesserung im SF-36 PCS zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-120: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

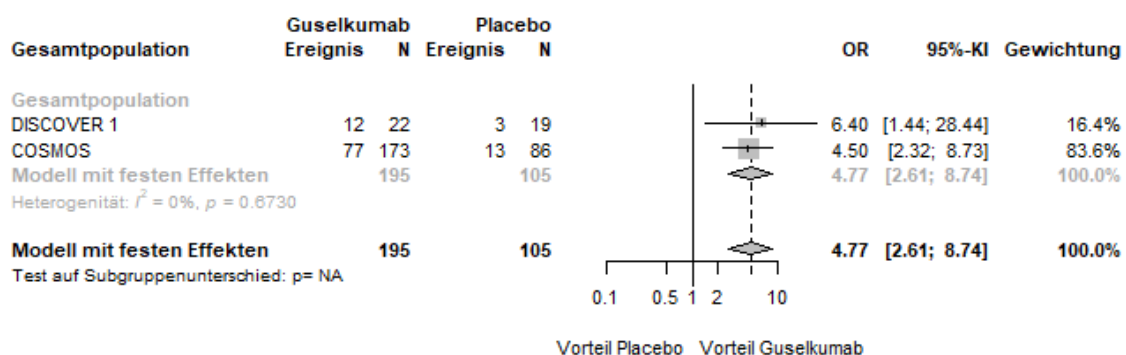
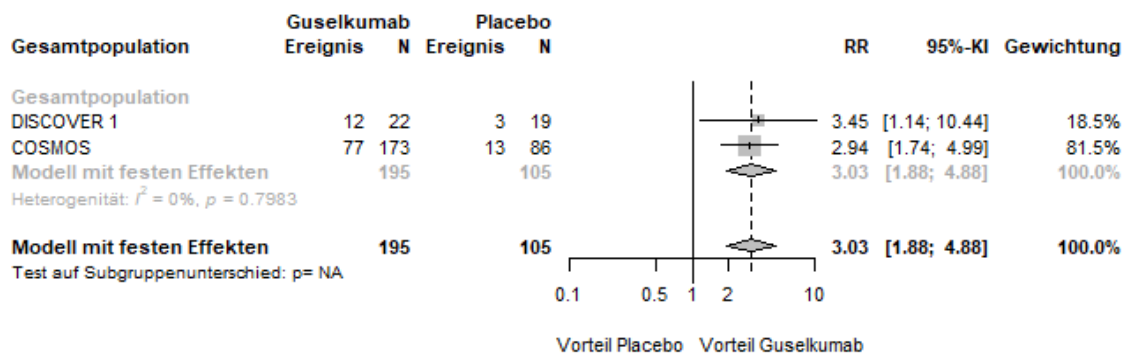


Abbildung 4-121: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Verschlechterung im SF-36 PCS zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-122: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

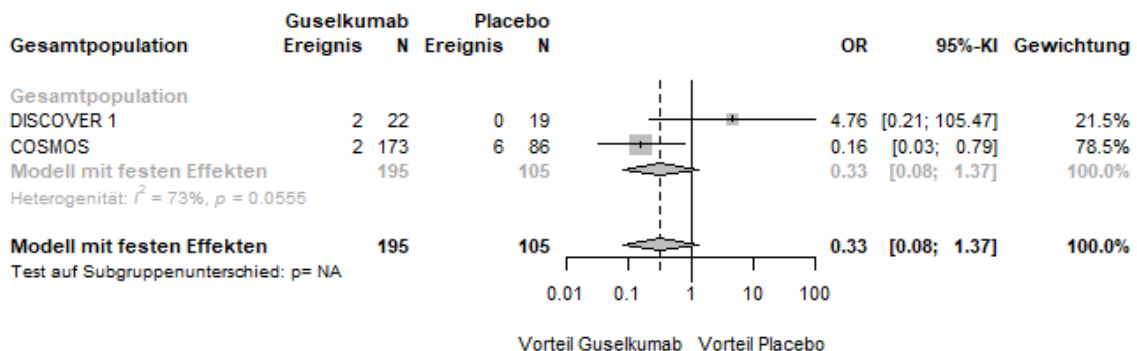
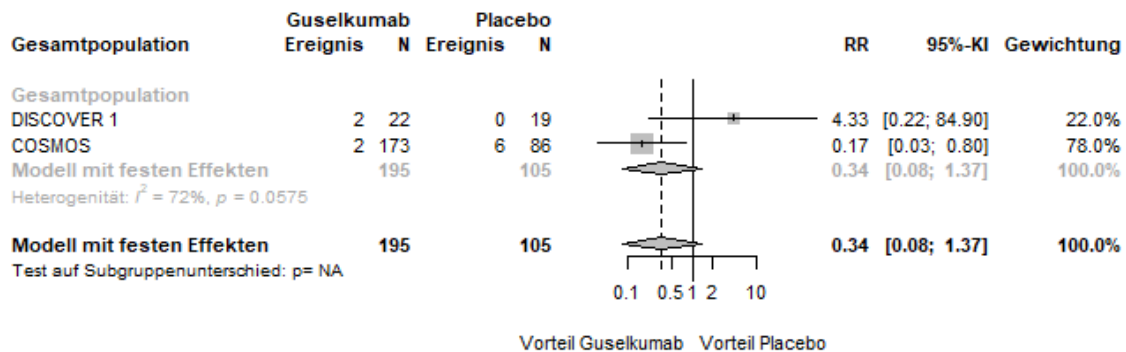


Abbildung 4-123: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Verbesserung im SF-36 MCS zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-124: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

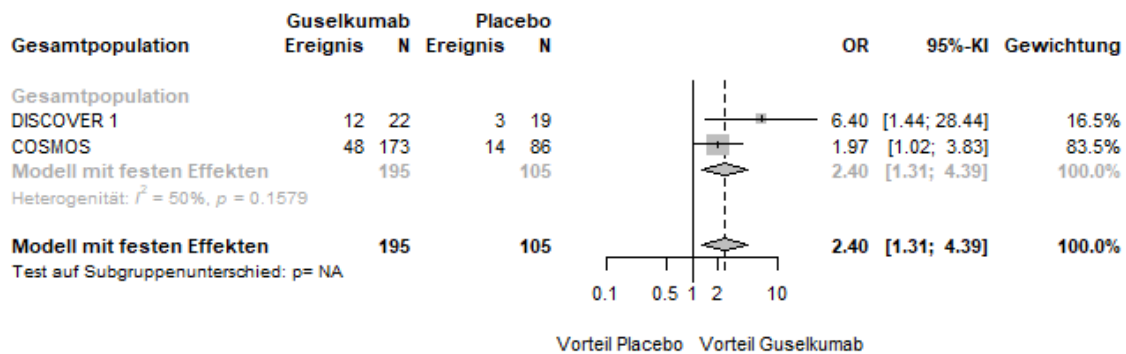
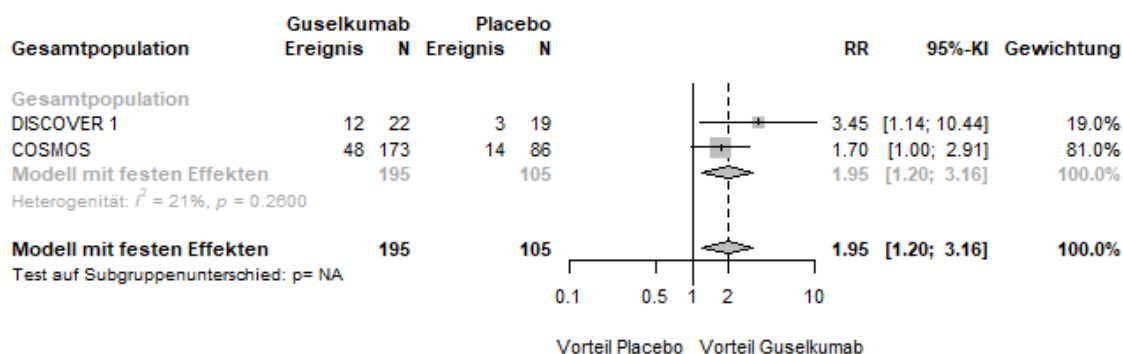


Abbildung 4-125: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Hauptanalyse): Verschlechterung im SF-36 MCS zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-126: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

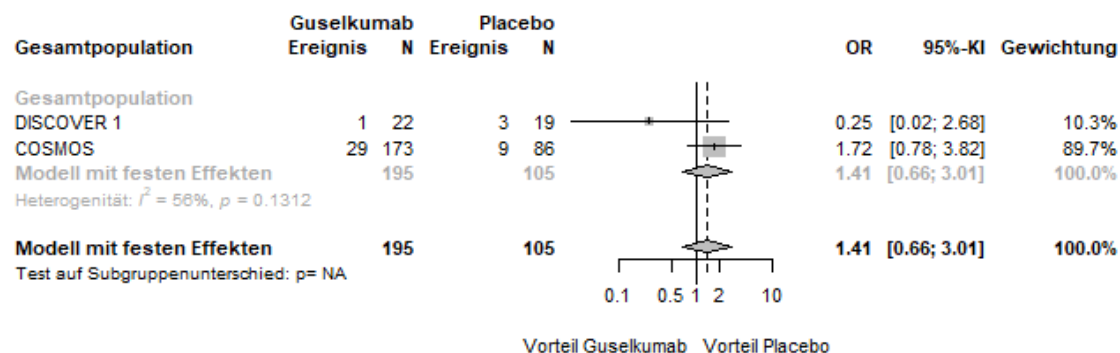


Abbildung 4-127: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

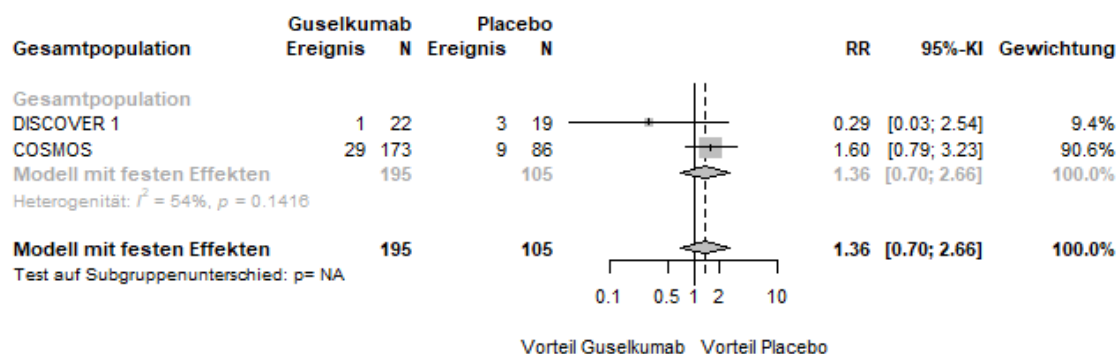


Tabelle 4-154: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte		
<i>Meta-Analyse</i>	4,77 [2,61; 8,74] p<0,0001	3,03 [1,88; 4,88] p<0,0001
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,6730	p=0,7983
Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte		
<i>Meta-Analyse</i>	0,33 [0,08; 1,37] p=0,1256	0,34 [0,08; 1,37] p=0,1291
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,0555	p=0,0575
Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte		
<i>Meta-Analyse</i>	2,40 [1,31; 4,39] p=0,0046	1,95 [1,20; 3,16] p=0,0067
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,1579	p=0,2600
Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte		
<i>Meta-Analyse</i>	1,41 [0,66; 3,01] p=0,3677	1,36 [0,70; 2,66] p=0,3634
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,1312	p=0,1416
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 4,77 [2,61; 8,74]; p<0,0001) und das Relative Risiko (RR: 3,03 [1,88; 4,88]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 2,40 [1,31; 4,39]; $p=0,0046$) und das Relative Risiko (RR: 1,95 [1,20; 3,16]; $p=0,0067$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Verbesserung im SF-36 PCS zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-128: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

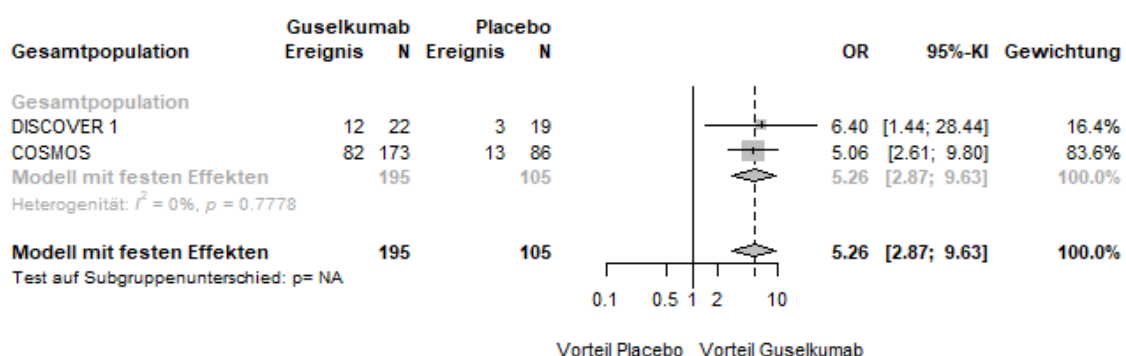
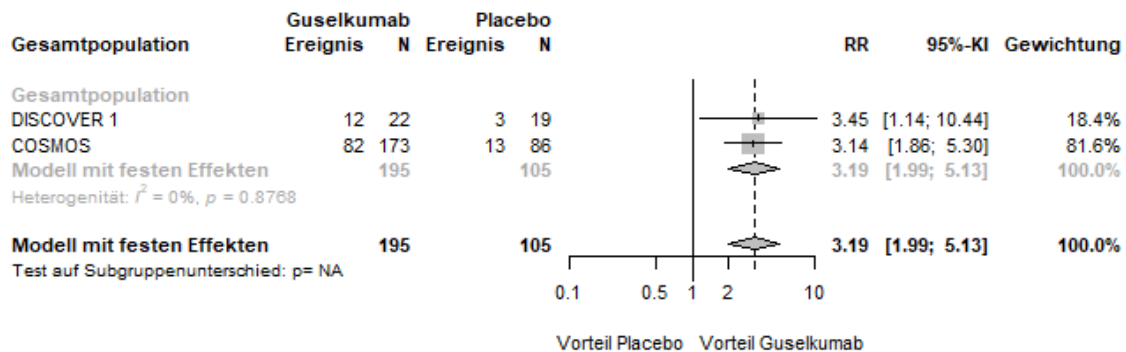


Abbildung 4-129: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Verschlechterung im SF-36 PCS zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-130: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

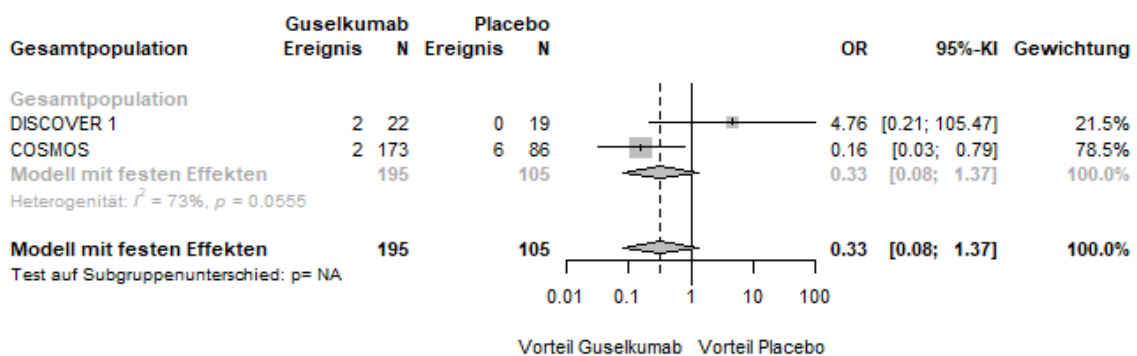
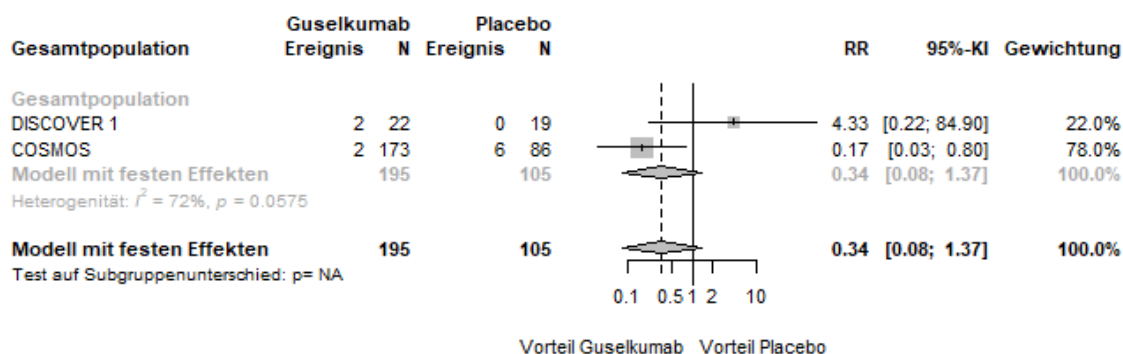


Abbildung 4-131: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Verbesserung im SF-36 MCS zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-132: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

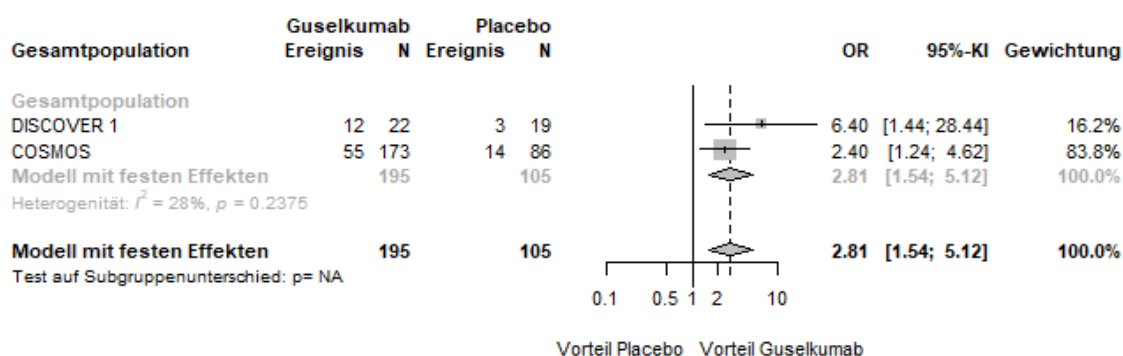
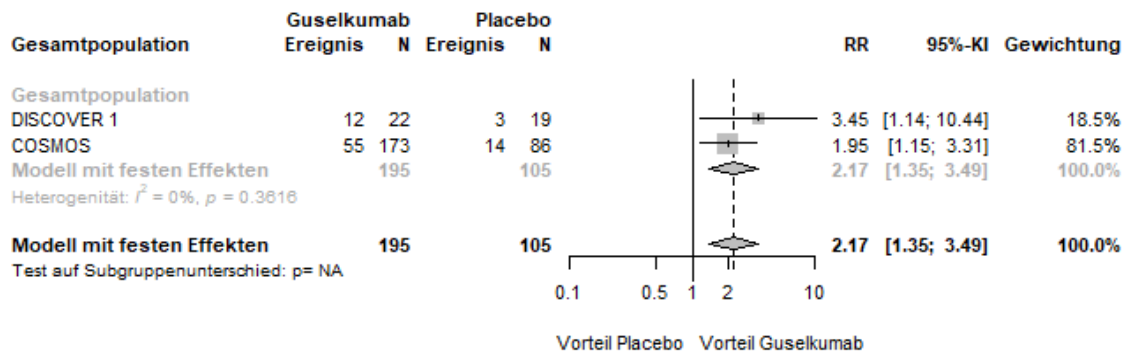


Abbildung 4-133: Meta-Analyse für Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab (Sensitivitätsanalyse): Verschlechterung im SF-36 MCS zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-134: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

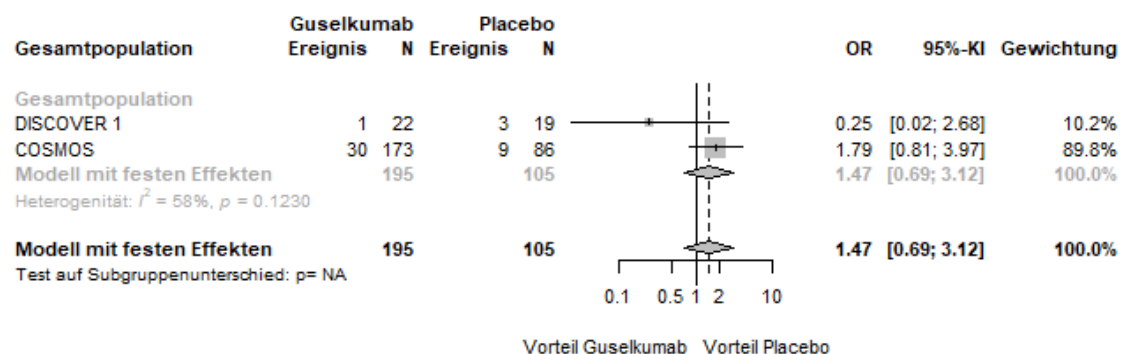


Abbildung 4-135: Meta-Analyse für Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

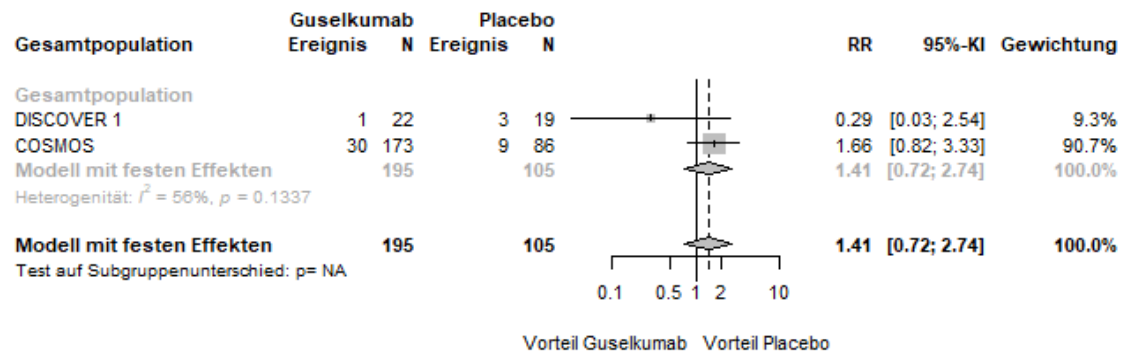


Tabelle 4-155: Ergebnisse der Meta-Analyse für Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte		
<i>Meta-Analyse</i>	5,26 [2,87; 9,63] p<0,0001	3,19 [1,99; 5,13] p<0,0001
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,7778	p=0,8768
Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte		
<i>Meta-Analyse</i>	0,33 [0,08; 1,37] p=0,1256	0,34 [0,08; 1,37] p=0,1291
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,0555	p=0,0575
Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte		
<i>Meta-Analyse</i>	2,81 [1,54; 5,12] p=0,0007	2,17 [1,35; 3,49] p=0,0014
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,2375	p=0,3616
Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte		
<i>Meta-Analyse</i>	1,47 [0,69; 3,12] p=0,3164	1,41 [0,72; 2,74] p=0,3139
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,1230	p=0,1337
^a : Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur ^b : p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 5,26 [2,87; 9,63]; p<0,0001) und das Relative Risiko (RR: 3,19 [1,99; 5,13]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio (OR: 2,81 [1,54; 5,12]; $p=0,0007$) und das Relative Risiko (2,17 [1,35; 3,49]; $p=0,0014$) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Indirekte Vergleiche: Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36 zu Woche 24

Tabelle 4-156: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36 zu Woche 24 aus RCT

Endpunkt Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	4,77 [2,61; 8,74]	3,03 [1,88; 4,88]	5,00 [1,33; 18,72]	3,00 [1,13; 7,94]	0,95 [0,22; 4,09] p=0,9498	1,01 [0,34; 2,99] p=0,9843
COSMOS (Sensitivitäts- analyse) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	5,26 [2,87; 9,63]	3,19 [1,99; 5,13]	5,00 [1,33; 18,72]	3,00 [1,13; 7,94]	1,05 [0,25; 4,50] p=0,9457	1,06 [0,36; 3,15] p=0,9107
Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte						
COSMOS vs. PSUMMIT 2	0,33 [0,08; 1,37]	0,34 [0,08; 1,37]	3,00 [0,29; 31,01]	2,77 [0,31; 24,85]	0,11 [0,01; 1,68] p=0,1123	0,12 [0,01; 1,65] p=0,1133
COSMOS (Sensitivitäts- analyse) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	0,33 [0,08; 1,37]	0,34 [0,08; 1,37]	3,00 [0,29; 31,01]	2,77 [0,31; 24,85]	0,11 [0,01; 1,68] p=0,1123	0,12 [0,01; 1,65] p=0,1133

Endpunkt Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	2,40 [1,31; 4,39]	1,95 [1,20; 3,16]	2,79 [0,79; 9,78]	2,03 [0,83; 4,99]	0,86 [0,21; 3,47] p=0,8311	0,96 [0,35; 2,66] p=0,9380
COSMOS (<i>Sensitivitäts-analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	2,81 [1,54; 5,12]	2,17 [1,35; 3,49]	2,79 [0,79; 9,78]	2,03 [0,83; 4,99]	1,01 [0,25; 4,06] p=0,9918	1,07 [0,39; 2,95] p=0,8976
Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	1,41 [0,66; 3,01]	1,36 [0,70; 2,66]	0,42 [0,07; 2,52]	0,46 [0,09; 2,30]	3,37 [0,48; 23,55] p=0,2208	2,96 [0,51; 17,10] p=0,2244
COSMOS (<i>Sensitivitäts-analyse</i>) und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	1,47 [0,69; 3,12]	1,41 [0,72; 2,74]	0,42 [0,07; 2,52]	0,46 [0,09; 2,30]	3,50 [0,50; 24,44] p=0,2066	3,06 [0,53; 17,64] p=0,2108
a: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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.

4.3.2.1.3.1.13 Sicherheit und Verträglichkeit - indirekte Vergleiche aus RCT

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

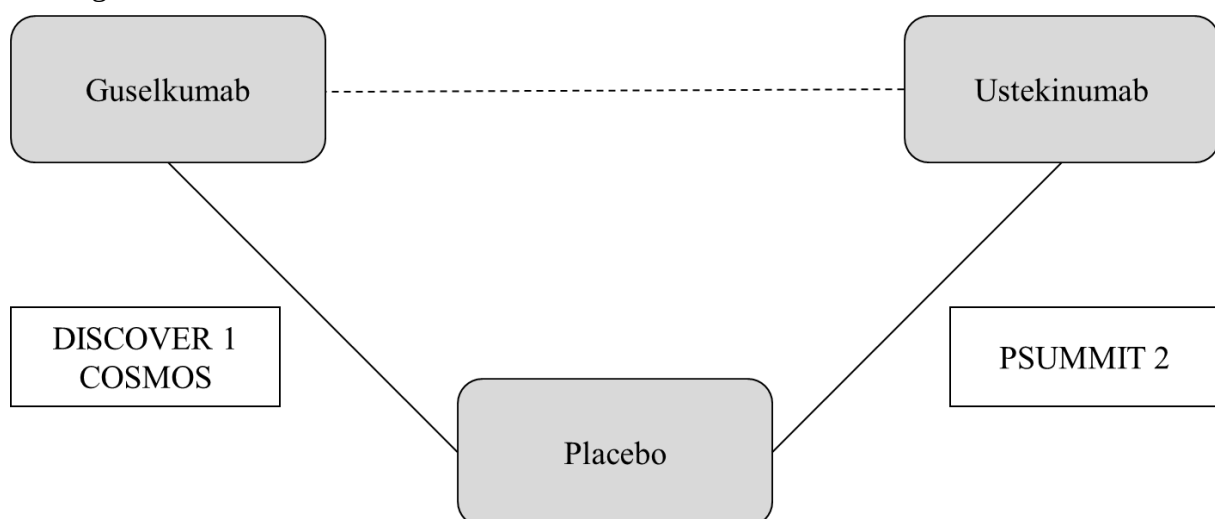
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-157: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich zum Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Guselkumab (zbAM)	Placebo (Brückenkomparator)	Ustekinumab (zVT)
2	DISCOVER 1 COSMOS	• •	• •	
1	PSUMMIT 2		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-136: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit



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

Tabelle 4-158: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
Studien zu Guselkumab	
COSMOS	Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) im Zusammenhang mit der Studienmedikation erfolgt nach anerkannten internationalen Standards. Als UE werden all jene unvorhergesehenen Ereignisse definiert, die nach der initialen Verabreichung der Studienmedikation erstmalig auftreten oder zur Baseline bestanden und einen höheren Schweregrad entwickeln. Die Kodierung der UE wird gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vorgenommen. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Hauptkategorien der Verträglichkeit dargestellt: • Jegliche unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT). Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt. Die in diesem Dossier festgelegten Schwellenwerte für eine Darstellung der SOC und PT folgen den in Abschnitt 4.3.1 definierten Anforderungen: - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind - Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind - A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) werden unabhängig von der Ereignisrate dargestellt und zwar differenziert nach Schweregrad - Gesamtrate der Abbrüche wegen UE, die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden vollständig dargestellt Darüber hinaus werden für die Studie COSMOS folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt: • Infektionen • Schwere Infektionen • Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden • Reaktionen an der Einstichstelle • Anaphylaktische Reaktionen

	Die Analyse der Verträglichkeitskategorien erfolgt auf Basis der Safety-Label-Population, d.h. sie umfasst alle Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B, gemäß tatsächlich erhaltener Studienmedikation. Die statistische Auswertung umfasst die Darstellung des Relativen Risiko (RR), des Odds Ratios (OR) sowie der Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den präspezifizierten Baseline Stratifikationsmerkmalen. Die Darstellung der Todesfälle in der Studie COSMOS erfolgt deskriptiv. Für die Studie COSMOS werden die Ergebnisse zu Woche 24 dargestellt.
DISCOVER 1	Die Erfassung der UE erfolgt analog zur Studie COSMOS. Für die Studie DISCOVER 1 werden folgende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt: • Infektionen • Schwere Infektionen • Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden • Reaktionen an der Einstichstelle • Anaphylaktische Reaktionen Die Analyse erfolgt analog zur Studie COSMOS. Für die Studie DISCOVER 1 werden die Ergebnisse zu Woche 24 dargestellt.
Studien zu Ustekinumab	
PSUMMIT 2	Die Erfassung der UE erfolgt analog zu den Studien COSMOS und DISCOVER 1. Für die Studie PSUMMIT 2 werden folgende unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt, die mit jener der Studien COSMOS oder DISCOVER 1 übereinstimmen: • Infektionen • Schwere Infektionen • Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden • Reaktionen an der Einstichstelle Die Analyse erfolgt analog zu den Studien COSMOS und DISCOVER 1. Für die Studie PSUMMIT 2 werden die Ergebnisse zu Woche 24 dargestellt.

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 4-159: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Guselkumab						
COSMOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DISCOVER 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien zu Ustekinumab						
PSUMMIT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COSMOS

Bei der Studie COSMOS handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3b-Studie. Das Verzerrungspotential der Studie COSMOS ist auf Studienebene niedrig. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die unerwünschten Ereignisse werden nach MedDRA kodiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind gemäß ICH und EU Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use definiert. Laborbefunde werden gemäß National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) bewertet. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie in der Safety-Population. Im relevanten Zuschnitt wurden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen und eine Dosis der Medikation erhalten haben, gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Es besteht keine Abweichung zwischen der ITT-Label- und Safety-Label-Population, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

DISCOVER 1

Bei der Studie DISCOVER 1 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotential der Studie DISCOVER 1 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die

Endpunkterheber zu erwarten. Die unerwünschten Ereignisse werden nach MedDRA kodiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind gemäß ICH und EU Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use definiert. Laborbefunde werden gemäß NCI-CTCAE bewertet. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie in der Safety-Population. Im relevanten Zuschnitt wurden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen und eine Dosis der Medikation erhalten haben, gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Es besteht keine Abweichung zwischen der ITT-Label- und Safety-Label-Population, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

PSUMMIT 2

Bei der Studie PSUMMIT 2 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotential der Studie PSUMMIT 2 ist auf Studienebene niedrig. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden doppelblind erhoben, somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die unerwünschten Ereignisse werden nach MedDRA kodiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind gemäß ICH und EU Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use definiert. Laborbefunde werden gemäß NCI-CTCAE bewertet. Die Analyse erfolgt in der Gesamtstudie in der Safety-Population. Im relevanten Zuschnitt wurden alle randomisierten Patienten, sofern sie die in Kapitel 4.3.2.1.2.1.5 definierten Einschlusskriterien erfüllen und eine Dosis der Medikation erhalten haben, gemäß ihrer Zuteilung analysiert. Es besteht keine Abweichung zwischen der ITT-Label- und Safety-Label-Population, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Aspekte in den Studienunterlagen, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

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.

Deskriptive Darstellung der Todesfälle in RCT für indirekte Vergleiche

In der Studie COSMOS zeigen sich in beiden Studienarmen keine Todesfälle.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich im Guselkumab-Arm keine Todesfälle und im Placebo-Arm ein Todesfall.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich in beiden Studienarmen keine Todesfälle.

Einzeldarstellung der Studien zu Guselkumab: Sicherheit und Verträglichkeit (Hauptkategorien) zu Woche 24

Tabelle 4-160: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschte Ereignisse					
COSMOS	69/173 (39,9 %)	40/86 (46,5 %)	0,76 [0,45; 1,29] p=0,3099	0,86 [0,64; 1,15] p=0,3010	-6,60 % [-19,40 %; 6,20 %] p=0,3110
DISCOVER 1	14/22 (63,6 %)	12/19 (63,2 %)	1,02 [0,28; 3,65] p=0,9750	1,01 [0,63; 1,61] p=0,9747	0,50 % [-29,10 %; 30,10 %] p=0,9747
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
COSMOS	7/173 (4,0 %)	3/86 (3,5 %)	1,17 [0,29; 4,63] p=0,8266	1,16 [0,31; 4,38] p=0,8266	0,60 % [-4,30 %; 5,40 %] p=0,8221
DISCOVER 1	2/22 (9,1 %)	2/19 (10,5 %)	0,85 [0,11; 6,70] p=0,8787	0,86 [0,13; 5,55] p=0,8773	-1,40 % [-19,70 %; 16,90 %] p=0,8778
Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität					
COSMOS	5/173 (2,9 %)	2/86 (2,3 %)	1,25 [0,24; 6,58] p=0,7923	1,24 [0,25; 6,28] p=0,7925	0,60 % [-3,50 %; 4,60 %] p=0,7845
DISCOVER 1	1/22 (4,5 %)	1/19 (5,3 %)	0,86 [0,05; 14,71] p=0,9163	0,86 [0,06; 12,89] p=0,9153	-0,70 % [-14,00 %; 12,60 %] p=0,9157
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
COSMOS	4/173 (2,3 %)	1/86 (1,2 %)	2,01 [0,22; 18,28] p=0,5275	1,99 [0,23; 17,52] p=0,5358	1,10 % [-2,00 %; 4,30 %] p=0,4795
DISCOVER 1	0/22 (0,0 %)	3/19 (15,8 %)	0,10 [0,01; 2,17] ^c	0,12 [0,01; 2,25] ^c	-15,80 % [-32,20 %; 0,60 %] p=0,0591
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen					

COSMOS	35/173 (20,2 %)	18/86 (20,9 %)	0,96 [0,51; 1,81] p=0,8957	0,97 [0,58; 1,60] p=0,8954	-0,70 % [-11,20 %; 9,80 %] p=0,8960
DISCOVER 1	6/22 (27,3 %)	4/19 (21,1 %)	1,41 [0,33; 5,98] p=0,6478	1,29 [0,43; 3,92] p=0,6465	6,20 % [-19,90 %; 32,30 %] p=0,6407
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen					
COSMOS	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
DISCOVER 1	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden					
COSMOS	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
DISCOVER 1	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle					
COSMOS	4/173 (2,3 %)	0/86 (0,0 %)	4,59 [0,24; 86,29] ^c	4,50 [0,25; 82,64] ^c	2,30 % [0,10 %; 4,60 %] p=0,0430
DISCOVER 1	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen					
COSMOS	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
DISCOVER 1	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; c: OR und RD berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 69 Ereignisse (39,9 %) und im Placebo-Arm 40 Ereignisse (46,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 14 Ereignisse (63,6 %) und im Placebo-Arm 12 Ereignisse (63,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 7 Ereignisse (4,0 %) und im Placebo-Arm 3 Ereignisse (3,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 2 Ereignisse (9,1 %) und im Placebo-Arm 3 2 Ereignisse (10,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 5 Ereignisse (2,9 %) und im Placebo-Arm 2 Ereignisse (2,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 1 Ereignis (4,5 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignis (5,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 4 Ereignisse (2,3 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignis (1,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm keine Ereignisse (0,0 %) und im Placebo-Arm 3 Ereignisse (15,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 35

Ereignisse (20,7 %) und im Placebo-Arm 18 Ereignisse (21,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 6 Ereignisse (27,3 %) und im Placebo-Arm 4 Ereignisse (21,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 1 Ereignis (0,6 %) und im Placebo-Arm keine Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 24 sowohl im Guselkumab-Arm als im Placebo-Arm keine Ereignisse.

Sowohl in der Studie COSMOS als auch in der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 24 sowohl im Guselkumab-Arm als im Placebo-Arm keine Ereignisse.

In der Studie COSMOS zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 24 im Guselkumab-Arm 4 Ereignisse (2,4 %) und im Placebo-Arm keine Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen und für die Risikodifferenz (RD: 2,30 % [0,10 %; 4,60 %]; $p=0,0430$) ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 24 sowohl im Guselkumab-Arm als im Placebo-Arm keine Ereignisse.

Sowohl in der Studie COSMOS als auch DISCOVER 1 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen zu Woche 24 sowohl im Guselkumab-Arm als im Placebo-Arm keine Ereignisse.

Einzeldarstellung der Studien zu Ustekinumab: Sicherheit und Verträglichkeit (Hauptkategorien) zu Woche 24

Tabelle 4-161: Ergebnisse für Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 24 aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschte Ereignisse					
PSUMMIT 2	18/26 (69,2 %)	17/24 (70,8 %)	0,93 [0,28; 3,11] p=0,9027	0,98 [0,68; 1,41] p=0,9016	-1,60 % [-27,00 %; 23,80 %] p=0,9016
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
PSUMMIT 2	0/26 (0,0 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität					
PSUMMIT 2	3/26 (11,5 %)	2/24 (8,3 %)	1,44 [0,22; 9,42] p=0,7087	1,39 [0,25; 7,59] p=0,7077	3,20 % [-13,30 %; 19,70 %] p=0,7038
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
PSUMMIT 2	0/26 (0,0 %)	3/24 (12,5 %)	0,12 [0,01; 2,37] ^c	0,13 [0,01; 2,44] ^c	-12,50 % [-25,70 %; 0,70 %] p=0,0641
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen					
PSUMMIT 2	11/26 (42,3 %)	11/24 (45,8 %)	0,87 [0,28; 2,65] p=0,8038	0,92 [0,49; 1,73] p=0,8018	-3,50 % [-31,10 %; 24,00 %] p=0,8018
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen					
PSUMMIT 2	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral antimikrobiell behandelt werden					
PSUMMIT 2	7/26 (26,9 %)	7/24 (29,2 %)	0,90 [0,26; 3,08] p=0,8613	0,92 [0,38; 2,25] p=0,8599	-2,20 % [-27,20 %; 22,70 %] p=0,8600
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle					
PSUMMIT 2	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,30 [0,01; 7,61] ^c	0,31 [0,01; 7,23] ^c	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
a: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode c: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 18 Ereignisse (69,2 %) und im Placebo-Arm 17 Ereignisse (70,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 sowohl im Ustekinumab-Arm als auch Placebo-Arm keine Ereignisse.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 3 Ereignisse (11,5 %) und im Placebo-Arm 2 Ereignisse (8,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm keine Ereignisse (0 %) und im Placebo-Arm 3 Ereignisse (12,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 11 Ereignisse (42,3 %) und im Placebo-Arm 11 Ereignisse (45,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 24 sowohl im Ustekinumab-Arm als auch Placebo-Arm keine Ereignisse.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral antimikrobiell behandelt werden zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm 7 Ereignisse (26,9 %) und im Placebo-Arm 7 Ereignisse (29,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an Einstichstelle zu Woche 24 im Ustekinumab-Arm keine Ereignisse (0 %) und im Placebo-Arm 1 Ereignis (4,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24

Für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse werden je Studie diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % dargestellt; zusätzlich diejenigen, welche bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 4-162: Ergebnisse zu jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	33/173 (19,1 %)	16/86 (18,6 %)	1,03 [0,53; 2,00] p=0,9276	1,02 [0,60; 1,76] p=0,9275	0,50 % [-9,60 %; 10,60 %] p=0,9272
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	15/173 (8,7 %)	10/86 (11,6 %)	0,72 [0,31; 1,68] p=0,4487	0,75 [0,35; 1,59] p=0,4475	-3,00 % [-10,90 %; 5,00 %] p=0,4669
Untersuchungen					
Gesamte SOC	12/173 (6,9 %)	13/86 (15,1 %)	0,42 [0,18; 0,96] p=0,0361	0,46 [0,22; 0,96] p=0,0393	-8,20 % [-16,60 %; 0,30 %] p=0,0582
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	10/173 (5,8 %)	2/86 (2,3 %)	2,58 [0,55; 12,03] p=0,2138	2,49 [0,56; 11,10] p=0,2329	3,50 % [-1,30 %; 8,20 %] p=0,1510
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)					
b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B					
c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode					
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse					
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse innerhalb der SOC *Untersuchungen* für das Odds Ratio (0,42 [0,18; 0,96]; p=0,0361) und das Relative Risiko (0,46 [0,22; 0,96]; p=0,0393) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab. Für die Risikodifferenz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-163: Ergebnisse zu jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	6/22 (27,3 %)	4/19 (21,1 %)	1,41 [0,33; 5,98] p=0,6478	1,29 [0,43; 3,92] p=0,6465	6,20 % [-19,90 %; 32,30 %] p=0,6407
Nasopharyngitis	5/22 (22,7 %)	1/19 (5,3 %)	5,29 [0,56; 50,08] p=0,1192	4,32 [0,55; 33,79] p=0,1634	17,50 % [-2,70 %; 37,60 %] p=0,0899
Infektion der oberen Atemwege	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 %] p=0,3042
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	7/22 (31,8 %)	5/19 (26,3 %)	1,31 [0,34; 5,09] p=0,7029	1,21 [0,46; 3,19] p=0,7011	5,50 % [-22,30 %; 33,30 %] p=0,6977
Psoriasis arthropathica	1/22 (4,5 %)	2/19 (10,5 %)	0,41 [0,03; 4,85] p=0,4689	0,43 [0,04; 4,40] p=0,4782	-6,00 % [-22,30 %; 10,30 %] p=0,4724

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Arthralgie	0/22 (0,0 %)	2/19 (10,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,50 % [-24,30 %; 3,30 %] p=0,1349
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	4/22 (18,2 %)	0/19 (0,0 %)	9,49 [0,48; 188,69] ^d	7,83 [0,45; 136,61] ^d	18,20 % [2,10 %; 34,30 %] p=0,0270
Untersuchungen					
Gesamte SOC	3/22 (13,6 %)	1/19 (5,3 %)	2,84 [0,27; 29,90] p=0,3735	2,59 [0,29; 22,88] p=0,3917	8,40 % [-9,10 %; 25,90 %] p=0,3485
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	2/22 (9,1 %)	2/19 (10,5 %)	0,85 [0,11; 6,70] p=0,8787	0,86 [0,13; 5,55] p=0,8773	-1,40 % [-19,70 %; 16,90 %] p=0,8778
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	1/22 (4,5 %)	2/19 (10,5 %)	0,41 [0,03; 4,85] p=0,4689	0,43 [0,04; 4,40] p=0,4782	-6,00 % [-22,30 %; 10,30 %] p=0,4724
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	OR	RR	RD
PT^a			[95 %-KI] p-Wert^c	[95 %-KI] p-Wert^c	[95 %-KI] p-Wert^c
Gesamte SOC	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 %] p=0,3042
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	0/22 (0,0%)	6/19 (31,6%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-31,60% [-52,50%; -10,70%] p=0,0031
Psoriasis	0/22 (0,0%)	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-15,80% [-32,20%; 0,60%] p=0,0591
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie DISCOVER 1 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse innerhalb der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Risikodifferenz (RD=18,20 % [2,10 %; 34,30 %]; p=0,0270) und innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (RD=-31,60% [-52,50%; -10,70%] p=0,0031) signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zuungunsten von Guselkumab. Für das Odds Ratio und das relative Risiko ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-164: Ergebnisse zu jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	10/26 (38,5 %)	12/24 (50,0 %)	0,63 [0,20; 1,92] p=0,4163	0,77 [0,41; 1,44] p=0,4141	-11,50 % [-38,90 %; 15,80 %] p=0,4089
Nasopharyngitis	2/26 (7,7 %)	3/24 (12,5 %)	0,58 [0,09; 3,83] p=0,5752	0,61 [0,11; 3,37] p=0,5759	-4,80 % [-21,50 %; 11,90 %] p=0,5733
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	7/26 (26,9 %)	3/24 (12,5 %)	2,58 [0,58; 11,42] p=0,2073	2,15 [0,63; 7,39] p=0,2228	14,40 % [-7,20 %; 36,00 %] p=0,1902
Ermüdung	3/26 (11,5 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50 % [-0,70 %; 23,80 %] p=0,0655
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	6/26 (23,1 %)	2/24 (8,3 %)	3,30 [0,60; 18,27] p=0,1596	2,77 [0,62; 12,42] p=0,1835	14,70 % [-4,90 %; 34,40 %] p=0,1406

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	6/26 (23,1 %)	3/24 (12,5 %)	2,10 [0,46; 9,55] p=0,3356	1,85 [0,52; 6,57] p=0,3440	10,60 % [-10,30 %; 31,50 %] p=0,3215
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	5/26 (19,2 %)	2/24 (8,3 %)	2,62 [0,46; 15,00] p=0,2721	2,31 [0,49; 10,80] p=0,2882	10,90 % [-7,90 %; 29,70 %] p=0,2548
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	4/26 (15,4 %)	3/24 (12,5 %)	1,27 [0,25; 6,38] p=0,7713	1,23 [0,31; 4,94] p=0,7697	2,90 % [-16,30 %; 22,10 %] p=0,7680
Untersuchungen					
Gesamte SOC	4/26 (15,4 %)	3/24 (12,5 %)	1,27 [0,25; 6,38] p=0,7713	1,23 [0,31; 4,94] p=0,7697	2,90 % [-16,30 %; 22,10 %] p=0,7680
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	3/26 (11,5 %)	4/24 (16,7 %)	0,65 [0,13; 3,27] p=0,6053	0,69 [0,17; 2,78] p=0,6042	-5,10 % [-24,40 %; 14,20 %] p=0,6028

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	2/26 (7,7 %)	4/24 (16,7 %)	0,42 [0,07; 2,52] p=0,3341	0,46 [0,09; 2,30] p=0,3448	-9,00 % [-27,10 %; 9,10 %] p=0,3309
Erkrankungen des Immunsystems					
Gesamte SOC	1/26 (3,8 %)	3/24 (12,5 %)	0,28 [0,03; 2,90] p=0,2646	0,31 [0,03; 2,76] p=0,2924	-8,70 % [-23,80 %; 6,50 %] p=0,2631
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)					
b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B					
c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode					
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse					
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich für den Endpunkt Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf der Ebene der SOC und PT.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24

Für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse werden je Studie diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % dargestellt; zusätzlich diejenigen, welche bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

In der Studie COSMOS liegen die Ereignisraten für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter dem vorgegebenen Cut-Off.

Tabelle 4-165: Ergebnisse zu schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 %] p=0,3042
Herzinsuffizienz	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 %] p=0,3042
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 %] p=0,3042
Schmerz	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 %] p=0,3042
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)					
b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B					
c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode					
d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur					
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population;					
OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse					
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf der Ebene der SOC und PT.

In der Studie PSUMMIT 2 liegen die Ereignisraten für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter dem vorgegebenen Cut-Off.

Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität werden je Studie diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % dargestellt; zusätzlich diejenigen, welche bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

In der Studie COSMOS liegen die Ereignisraten für unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität unter dem vorgegebenen Cut-Off.

Tabelle 4-166: Ergebnisse zu unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 % p=0,3042
Herzinsuffizienz	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 % p=0,3042
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)					
b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B					
c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode					
d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur					
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population;					
OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse					
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf der Ebene der SOC und PT.

In der Studie PSUMMIT 2 liegen die Ereignisraten für unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität unter dem vorgegebenen Cut-Off.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

Tabelle 4-167: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Untersuchungen					
Gesamte SOC	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Alaninaminotransferase erhöht	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	1/173 (0,6 %)	1/86 (1,2 %)	0,49 [0,03; 8,00] p=0,6133	0,50 [0,03; 7,85] p=0,6196	-0,60 % [-3,10 %; 1,90 %] p=0,6508
Psoriasis arthropathica	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	1,50 [0,06; 37,32] ^d	1,50 [0,06; 36,44] ^d	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Arthralgie	0/173 (0,0 %)	1/86 (1,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,20 % [-3,40 %; 1,10 %] p=0,3145
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamte SOC	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	OR	RR	RD
PT^a			[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
			p-Wert^c	p-Wert^c	p-Wert^c
Prostatakarzinom	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	1,50 [0,06; 37,31] ^d	1,50 [0,06; 36,33] ^d	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Urtikaria	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf der Ebene der SOC und PT.

Tabelle 4-168: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 %] p=0,3042
Herzinsuffizienz	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 %] p=0,3042
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	0/22 (0,0 %)	2/19 (10,5 %)	0,16 [0,01; 3,45] ^d	0,17 [0,01; 3,40] ^d	-10,50 % [-24,30 %; 3,30 %] p=0,1349
Psoriasis	0/22 (0,0 %)	2/19 (10,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,50 % [-24,30 %; 3,30 %] p=0,1349
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)					
b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B					
c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode					
d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur					
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population;					
OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse					
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf der Ebene der SOC und PT.

Tabelle 4-169: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	0/26 (0,0 %)	2/24 (8,3 %)	0,17 [0,01; 3,72] ^d	0,19 [0,01; 3,67] ^d	-8,30 % [-19,40 %; 2,70 %] p=0,1396
Psoriasis arthropathica	0/26 (0,0 %)	2/24 (8,3 %)	0,17 [0,01; 3,72] ^d	0,19 [0,01; 3,67] ^d	-8,30 % [-19,40 %; 2,70 %] p=0,1396
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,30 [0,01; 7,61] ^d	0,31 [0,01; 7,23] ^d	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Psoriasis	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,30 [0,01; 7,61] ^d	0,31 [0,01; 7,23] ^d	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf der Ebene der SOC und PT.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

Tabelle 4-170: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	33/173 (19,1 %)	16/86 (18,6 %)	1,03 [0,53; 2,00] p=0,9276	1,02 [0,60; 1,76] p=0,9275	0,50 % [-9,60 %; 10,60 %] p=0,9272
Nasopharyngitis	9/173 (5,2 %)	3/86 (3,5 %)	1,52 [0,40; 5,76] p=0,5374	1,49 [0,41; 5,37] p=0,5408	1,70 % [-3,40 %; 6,80 %] p=0,5099
Infektion der oberen Atemwege	5/173 (2,9 %)	3/86 (3,5 %)	0,82 [0,19; 3,53] p=0,7937	0,83 [0,20; 3,39] p=0,7934	-0,60 % [-5,20 %; 4,00 %] p=0,7993
Tracheitis	4/173 (2,3 %)	1/86 (1,2 %)	2,01 [0,22; 18,28] p=0,5275	1,99 [0,23; 17,52] p=0,5358	1,10 % [-2,00 %; 4,30 %] p=0,4795
Grippe	4/173 (2,3 %)	1/86 (1,2 %)	2,01 [0,22; 18,28] p=0,5275	1,99 [0,23; 17,52] p=0,5358	1,10 % [-2,00 %; 4,30 %] p=0,4795
Rhinitis	3/173 (1,7 %)	1/86 (1,2 %)	1,50 [0,15; 14,64] p=0,7260	1,49 [0,16; 14,13] p=0,7275	0,60 % [-2,40 %; 3,60 %] p=0,7077
Pneumonie	2/173 (1,2 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20 % [-0,40 %; 2,70 %] p=0,1549

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	OR	RR	RD
PT^a			[95 %-KI] p-Wert^c	[95 %-KI] p-Wert^c	[95 %-KI] p-Wert^c
Akute Sinusitis	2/173 (1,2 %)	1/86 (1,2 %)	0,99 [0,09; 11,12] p=0,9962	0,99 [0,09; 10,81] p=0,9962	0,00 % [-2,80 %; 2,80 %] p=0,9962
Infektion der unteren Atemwege	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	1,50 [0,06; 37,32] ^d	1,50 [0,06; 36,44] ^d	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Oraler Herpes	1/173 (0,6 %)	1/86 (1,2 %)	0,49 [0,03; 8,00] p=0,6133	0,50 [0,03; 7,85] p=0,6196	-0,60 % [-3,10 %; 1,90 %] p=0,6508
Otitis externa	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Parodontitis	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Pharyngitis	1/173 (0,6 %)	1/86 (1,2 %)	0,49 [0,03; 8,00] p=0,6133	0,50 [0,03; 7,85] p=0,6196	-0,60 % [-3,10 %; 1,90 %] p=0,6508
Rhinotracheitis	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Zahninfektion	1/173 (0,6 %)	1/86 (1,2 %)	0,49 [0,03; 8,00] p=0,6133	0,50 [0,03; 7,85] p=0,6196	-0,60 % [-3,10 %; 1,90 %] p=0,6508

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	OR	RR	RD
PT^a			[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
			p-Wert^c	p-Wert^c	p-Wert^c
Harnwegsinfektion	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	1,50 [0,06; 37,32] ^d	1,50 [0,06; 36,44] ^d	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Virale Infektion der oberen Atemwege	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Bronchitis	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	1,50 [0,06; 37,32] ^d	1,50 [0,06; 36,44] ^d	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Zystitis	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Follikulitis	1/173 (0,6 %)	1/86 (1,2 %)	0,49 [0,03; 8,00] p=0,6133	0,50 [0,03; 7,85] p=0,6196	-0,60 % [-3,10 %; 1,90 %] p=0,6508
Gastroenteritis	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Atemwegsinfektion	0/173 (0,0 %)	2/86 (2,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,30 % [-5,50 %; 0,90 %] p=0,1524
Virusinfektion der Atemwege	0/173 (0,0 %)	1/86 (1,2 %)	0,16 [0,01; 4,07] ^d	0,17 [0,01; 4,05] ^d	-1,20 % [-3,40 %; 1,10 %] p=0,3145

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Abzess an Gliedmassen	0/173 (0,0 %)	1/86 (1,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,20 % [-3,40 %; 1,10 %] p=0,3145
Sinusitis	0/173 (0,0 %)	1/86 (1,2 %)	0,16 [0,01; 4,07] ^d	0,17 [0,01; 4,05] ^d	-1,20 % [-3,40 %; 1,10 %] p=0,3145
Vulvovaginitis	0/173 (0,0 %)	1/86 (1,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,20 % [-3,40 %; 1,10 %] p=0,3145
Furunkel	0/173 (0,0 %)	1/86 (1,2 %)	0,16 [0,01; 4,07] ^d	0,17 [0,01; 4,05] ^d	-1,20 % [-3,40 %; 1,10 %] p=0,3145
Laryngitis	0/173 (0,0 %)	1/86 (1,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,20 % [-3,40 %; 1,10 %] p=0,3145
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	3/173 (1,7 %)	3/86 (3,5 %)	0,49 [0,10; 2,47] p=0,3777	0,50 [0,10; 2,41] p=0,3857	-1,80 % [-6,10 %; 2,60 %] p=0,4280
Schmerzen im Oropharynx	3/173 (1,7 %)	2/86 (2,3 %)	0,74 [0,12; 4,52] p=0,7450	0,75 [0,13; 4,38] p=0,7453	-0,60 % [-4,30 %; 3,10 %] p=0,7561

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	OR	RR	RD
PT^a			[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
			p-Wert^c	p-Wert^c	p-Wert^c
Asthma	0/173 (0,0 %)	1/86 (1,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,20 % [-3,40 %; 1,10 %] p=0,3145
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamte SOC	2/173 (1,2 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20 % [-0,40 %; 2,70 %] p=0,1549
Dysurie	2/173 (1,2 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20 % [-0,40 %; 2,70 %] p=0,1549
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf der Ebene der SOC und PT.

Tabelle 4-171: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	6/22 (27,3 %)	4/19 (21,1 %)	1,41 [0,33; 5,98] p=0,6478	1,29 [0,43; 3,92] p=0,6465	6,20 % [-19,90 %; 32,30 %] p=0,6407
Nasopharyngitis	5/22 (22,7 %)	1/19 (5,3 %)	5,29 [0,56; 50,08] p=0,1192	4,32 [0,55; 33,79] p=0,1634	17,50 % [-2,70 %; 37,60 %] p=0,0899
Rhinitis	1/22 (4,5 %)	0/19 (0,0 %)	2,72 [0,10; 70,79] ^d	2,60 [0,11; 60,23] ^d	4,50 % [-4,20 %; 13,20 %] p=0,3060
Harnwegsinfektion	1/22 (4,5 %)	0/19 (0,0 %)	2,72 [0,10; 70,79] ^d	2,60 [0,11; 60,23] ^d	4,50 % [-4,20 %; 13,20 %] p=0,3060
Papillomavirus-Infektion	1/22 (4,5 %)	0/19 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50 % [-4,20 %; 13,20 %] p=0,3060
Paronychie	1/22 (4,5 %)	0/19 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50 % [-4,20 %; 13,20 %] p=0,3060

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	OR	RR	RD
PT^a			[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
			p-Wert^c	p-Wert^c	p-Wert^c
Sinusitis	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	0,27 [0,01; 7,13] ^d	0,29 [0,01; 6,69] ^d	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 %] p=0,3042
Infektion der oberen Atemwege	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	0,27 [0,01; 7,13] ^d	0,29 [0,01; 6,69] ^d	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 %] p=0,3042
Bronchitis	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	0,27 [0,01; 7,13] ^d	0,29 [0,01; 6,69] ^d	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 %] p=0,3042
Chronische Otitis media	0/22 (0,0 %)	1/19 (5,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30 % [-15,30 %; 4,80 %] p=0,3042
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie DISCOVER 1 zeigen sich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf der Ebene der SOC und PT.

Tabelle 4-172: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	10/26 (38,5 %)	11/24 (45,8 %)	0,74 [0,24; 2,28] p=0,6014	0,84 [0,44; 1,61] p=0,5983	-7,40 % [-34,70 %; 20,00 %] p=0,5971
Nasopharyngitis	2/26 (7,7 %)	2/24 (8,3 %)	0,92 [0,12; 7,08] p=0,9341	0,92 [0,14; 6,05] p=0,9335	-0,60 % [-15,70 %; 14,40 %] p=0,9336
Bronchitis	2/26 (7,7 %)	2/24 (8,3 %)	0,92 [0,12; 7,08] p=0,9341	0,92 [0,14; 6,05] p=0,9335	-0,60 % [-15,70 %; 14,40 %] p=0,9336
Infektion der oberen Atemwege	2/26 (7,7 %)	0/24 (0,0 %)	5,00 [0,23; 109,62] ^d	4,63 [0,23; 91,81] ^d	7,70 % [-2,60 %; 17,90 %] p=0,1410
Vulvovaginale Pilzinfektion	2/26 (7,7 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70 % [-2,60 %; 17,90 %] p=0,1410
Herpes zoster	1/26 (3,8 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80 % [-3,50 %; 11,20 %] p=0,3078

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Infizierte Hautzyste	1/26 (3,8 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80 % [-3,50 %; 11,20 %] p=0,3078
Grippe	1/26 (3,8 %)	0/24 (0,0 %)	2,88 [0,11; 74,21] ^d	2,78 [0,12; 65,09] ^d	3,80 % [-3,50 %; 11,20 %] p=0,3078
Zahnabszess	1/26 (3,8 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80 % [-3,50 %; 11,20 %] p=0,3078
Zahninfektion	1/26 (3,8 %)	1/24 (4,2 %)	0,92 [0,05; 15,57] p=0,9544	0,92 [0,06; 13,95] p=0,9539	-0,30 % [-11,20 %; 10,60 %] p=0,9540
Harnwegsinfektion durch Escherichia	1/26 (3,8 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80 % [-3,50 %; 11,20 %] p=0,3078
Virale Gastroenteritis	1/26 (3,8 %)	1/24 (4,2 %)	0,92 [0,05; 15,57] p=0,9544	0,92 [0,06; 13,95] p=0,9539	-0,30 % [-11,20 %; 10,60 %] p=0,9540
Infektion der unteren Atemwege	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,30 [0,01; 7,61] ^d	0,31 [0,01; 7,23] ^d	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Pharyngitis	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,30 [0,01; 7,61] ^d	0,31 [0,01; 7,23] ^d	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Pyelonephritis	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Virusinfektion der Atemwege	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,30 [0,01; 7,61] ^d	0,31 [0,01; 7,23] ^d	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Sinusitis	0/26 (0,0 %)	2/24 (8,3 %)	0,17 [0,01; 3,72] ^d	0,19 [0,01; 3,67] ^d	-8,30 % [-19,40 %; 2,70 %] p=0,1396
Tinea pedis	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Harnwegsinfektion	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,30 [0,01; 7,61] ^d	0,31 [0,01; 7,23] ^d	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Cystitis escherichia	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Bakterielle Augeninfektion	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Durch Pilze verursachte Hautinfektion	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Furunkel	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,30 [0,01; 7,61] ^d	0,31 [0,01; 7,23] ^d	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	1/26 (3,8 %)	0/24 (0,0 %)	2,88 [0,11; 74,21] ^d	2,78 [0,12; 65,09] ^d	3,80 % [-3,50 %; 11,20 %] p=0,3078
Schmerzen im Oropharynx	1/26 (3,8 %)	0/24 (0,0 %)	2,88 [0,11; 74,21] ^d	2,78 [0,12; 65,09] ^d	3,80 % [-3,50 %; 11,20 %] p=0,3078
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf der Ebene der SOC und PT.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 24

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

Tabelle 4-173: Ergebnisse zu unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	OR	RR	RD
PT^a			[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
			p-Wert^c	p-Wert^c	p-Wert^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Pneumonie	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigen sich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf der Ebene der SOC und PT.

In der Studie DISCOVER 1 treten für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.

In der Studie PSUMMIT 2 treten für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 24

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden, werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

In der Studie COSMOS treten für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.

In der Studie DISCOVER 1 treten für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.

Tabelle 4-174: Ergebnisse zu unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	7/26 (26,9 %)	7/24 (29,2 %)	0,90 [0,26; 3,08] p=0,8613	0,92 [0,38; 2,25] p=0,8599	-2,20 % [-27,20 %; 22,70 %] p=0,8600
Bronchitis	2/26 (7,7 %)	1/24 (4,2 %)	1,92 [0,16; 22,61] p=0,6036	1,85 [0,18; 19,08] p=0,6069	3,50 % [-9,50 %; 16,50 %] p=0,5948
Zahnabszess	1/26 (3,8 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80 % [-3,50 %; 11,20 %] p=0,3078
Zahninfektion	1/26 (3,8 %)	1/24 (4,2 %)	0,92 [0,05; 15,57] p=0,9544	0,92 [0,06; 13,95] p=0,9539	-0,30 % [-11,20 %; 10,60 %] p=0,9540
Infektion der oberen Atemwege	1/26 (3,8 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80 % [-3,50 %; 11,20 %] p=0,3078
Harnwegsinfektion durch Escherichia	1/26 (3,8 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80 % [-3,50 %; 11,20 %] p=0,3078

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Infizierte Hautzyste	1/26 (3,8 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80 % [-3,50 %; 11,20 %] p=0,3078
Grippe	1/26 (3,8 %)	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80 % [-3,50 %; 11,20 %] p=0,3078
Sinusitis	0/26 (0,0 %)	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30 % [-19,40 %; 2,70 %] p=0,1396
Harnwegsinfektion	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Cystitis escherichia	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Infektion der unteren Atemwege	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
Pyelonephritis	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 %] p=0,3070
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
PT ^a					
Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse					
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf der Ebene der SOC und PT.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 24

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

Tabelle 4-175: Ergebnisse zu unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	4/173 (2,3 %)	0/86 (0,0 %)	4,59 [0,24; 86,29] ^d	4,50 [0,25; 82,64] ^d	2,30 % [0,10 %; 4,60 %] p=0,0430
Erythem an der Injektionsstelle	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	1,50 [0,06; 37,32] ^d	1,50 [0,06; 36,44] ^d	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Ödem an der Injektionsstelle	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Jucken an der Injektionsstelle	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Reaktion an der Injektionsstelle	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
Wärme an der Injektionsstelle	1/173 (0,6 %)	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,60 %; 1,70 %] p=0,3159
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
SOC^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)^b	OR	RR	RD
PT^a			[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
			p-Wert^c	p-Wert^c	p-Wert^c
d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie COSMOS zeigt sich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Risikodifferenz (2,30 % [0,10 %; 4,60 %]; $p=0,0430$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Guselkumab.

In der Studie DISCOVER 1 treten für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.

Tabelle 4-176: Ergebnisse zu unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
SOC ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^b	OR	RR	RD
PT ^a			[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c	[95 %-KI] p-Wert ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,30 [0,01; 7,61] ^d	0,31 [0,01; 7,23] ^d	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 % p=0,3070
Erythem an der Injektionsstelle	0/26 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)	0,30 [0,01; 7,61] ^d	0,31 [0,01; 7,23] ^d	-4,20 % [-12,20 %; 3,80 % p=0,3070
a: Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)					
b: Safety-Label-Population Teilanwendungsgebiet B					
c: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode					
d: OR und RR berechnet mittels Nullzellenkorrektur					
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse					
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

In der Studie PSUMMIT 2 zeigen sich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf der Ebene der SOC und PT.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen zu Woche 24

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen werden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert für die Häufigkeit des Auftretens dargestellt.

In der Studie COSMOS treten für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.

In der Studie DISCOVER 1 treten für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-137: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

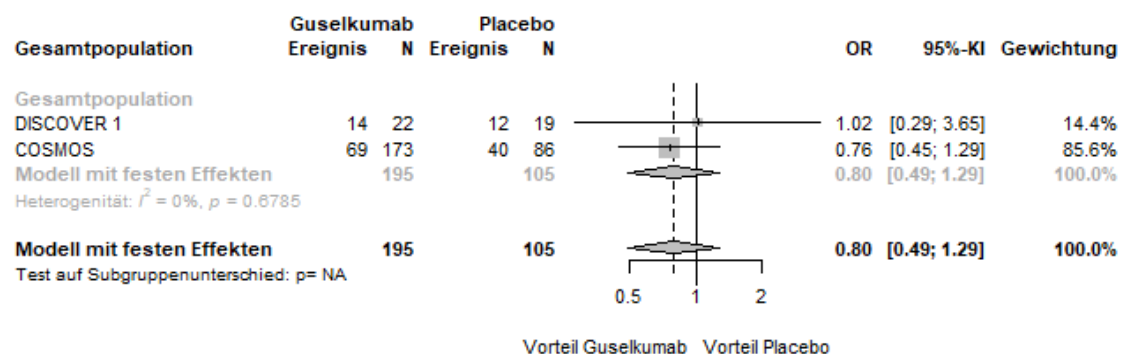
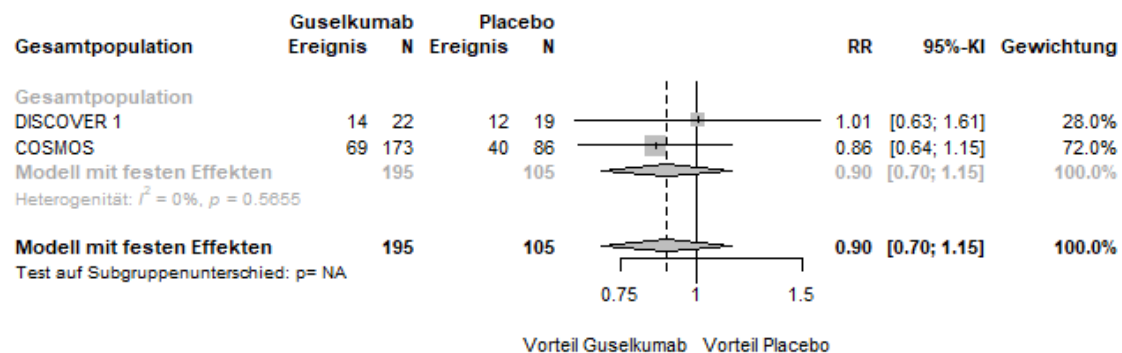


Abbildung 4-138: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-139: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

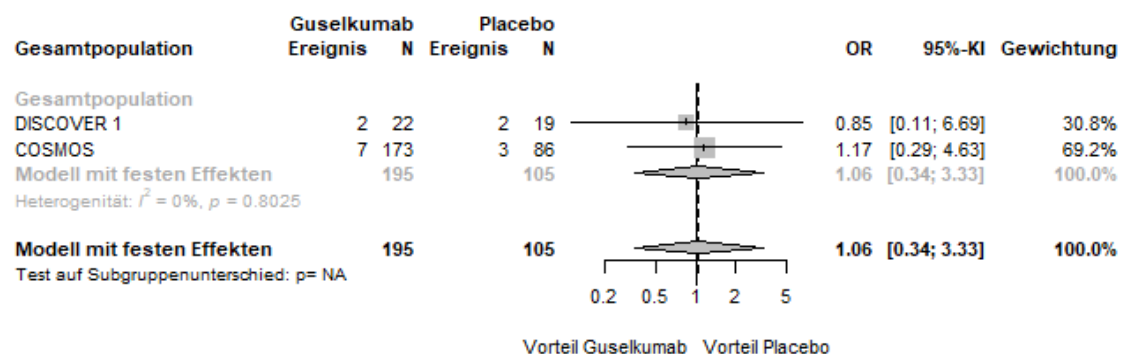
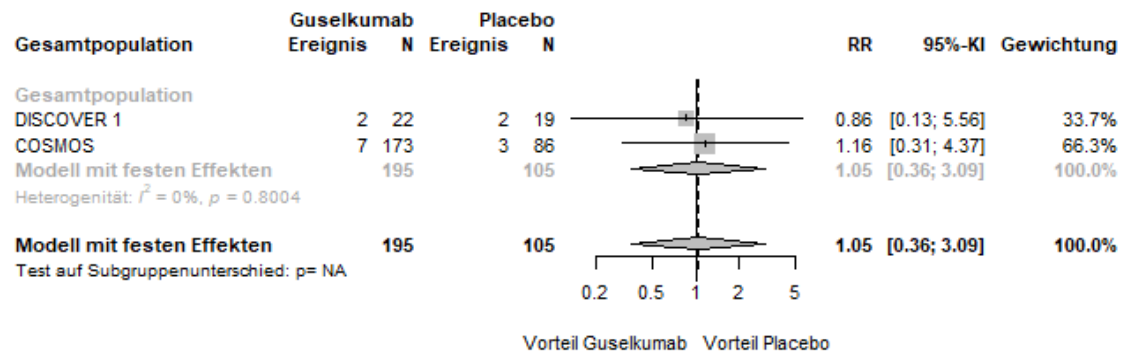


Abbildung 4-140: Meta-Analyse für jegliche schwerwiegende Ereignisse zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-141: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

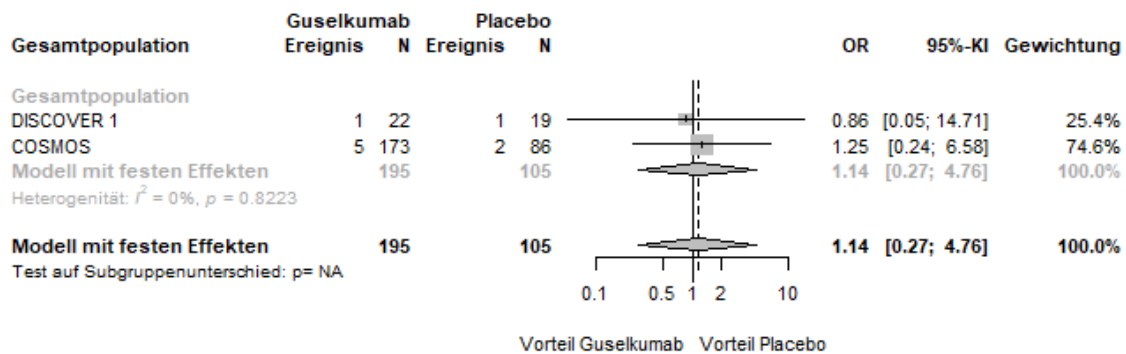
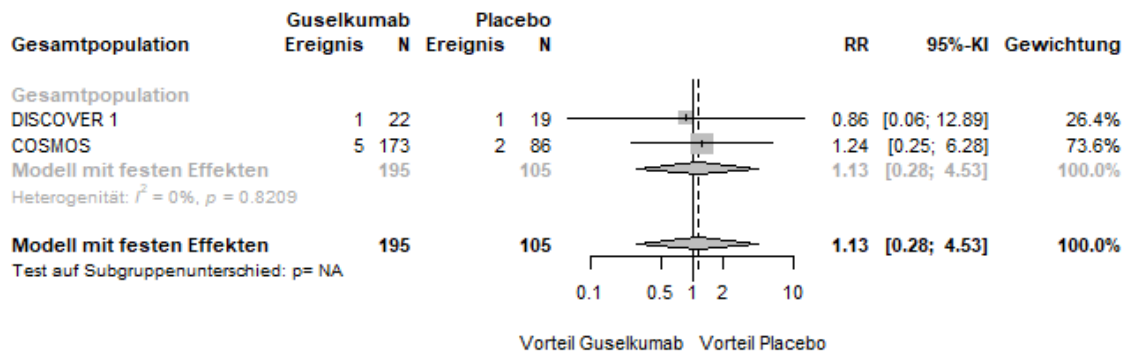


Abbildung 4-142: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-143: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

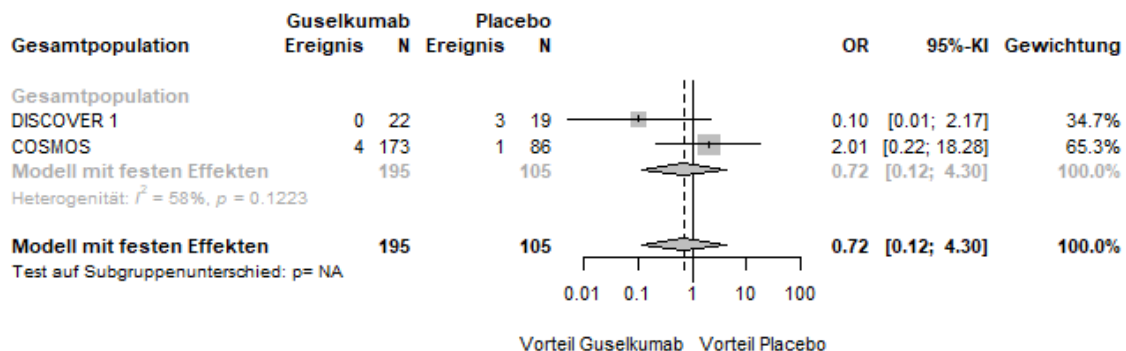
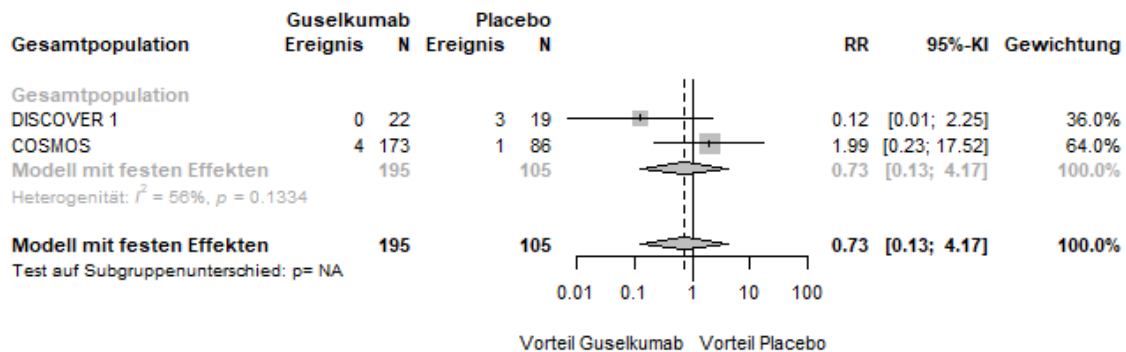


Abbildung 4-144: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-145: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

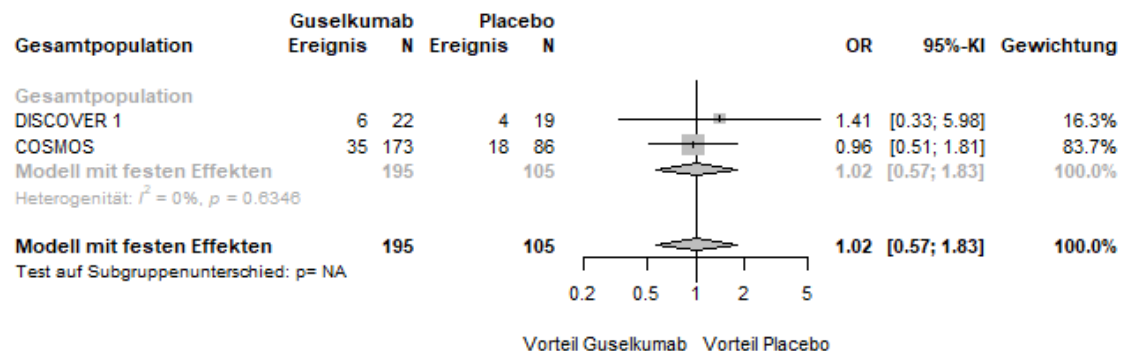
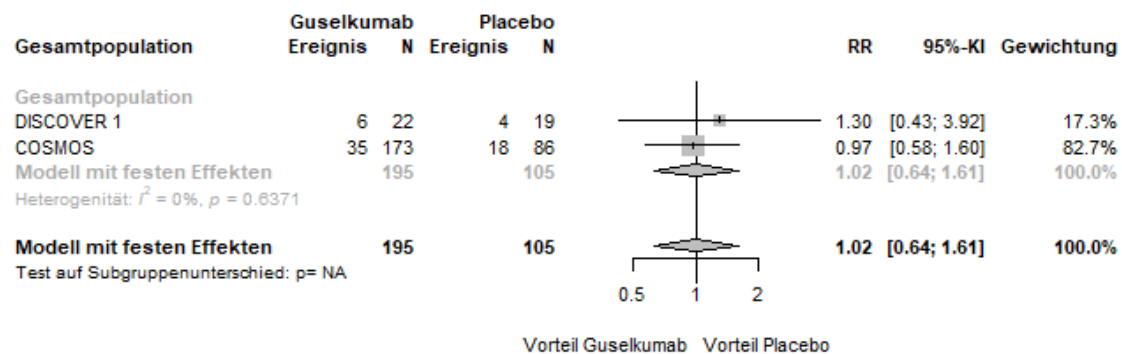


Abbildung 4-146: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden, erfolgt keine Meta-Analyse da in der Studie COSMOS und in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse auftraten. Daher werden keine Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle erfolgt keine Meta-Analyse da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen erfolgt keine Meta-Analyse da in der Studie COSMOS und in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse auftraten.

Tabelle 4-177: Ergebnisse der Meta-Analyse für Sicherheit und Verträglichkeit zu Woche 24 aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt	Guselkumab vs. Placebo	
	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Jegliche unerwünschte Ereignisse		
<i>Meta-Analyse</i>	0,80 [0,49; 1,29] p=0,3531	0,90 [0,70; 1,15] p=0,3894
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,6785	p=0,5655
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
<i>Meta-Analyse</i>	1,06 [0,34; 3,33] p=0,9230	1,05 [0,36; 3,09] p=0,9293
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,8025	p=0,8004
Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität		
<i>Meta-Analyse</i>	1,14 [0,27; 4,76] p=0,8620	1,13 [0,28; 4,53] p=0,8642
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,8223	p=0,8209
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen		
<i>Meta-Analyse</i>	0,72 [0,12; 4,30] p=0,7211	0,73 [0,13; 4,17] p=0,7249
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,1223	p=0,1334
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen		
<i>Meta-Analyse</i>	1,02 [0,57; 1,83] p=0,9474	1,02 [0,64; 1,61] p=0,9432
<i>Heterogenität ^b</i>	p=0,6346	p=0,6371
^a : Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur ^b : p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)		

Ergebnisse der Meta-Analyse: Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ergebnisse der Meta-Analyse: Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ergebnisse der Meta-Analyse: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ergebnisse der Meta-Analyse: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ergebnisse der Meta-Analyse: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-147: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

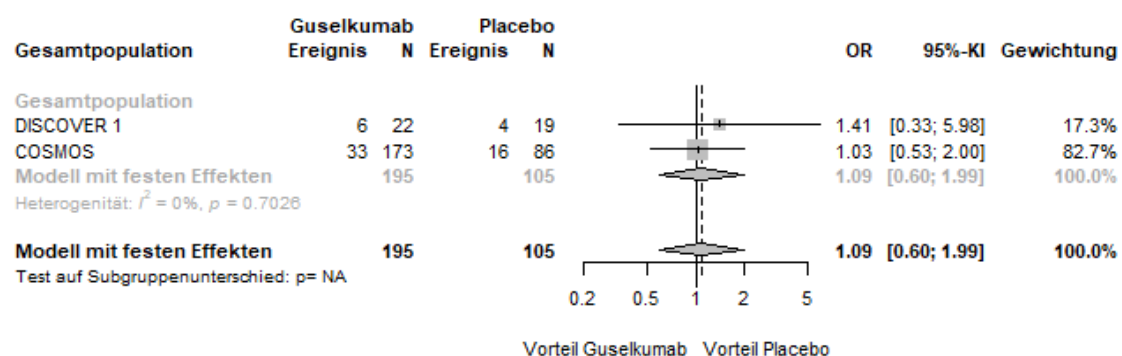
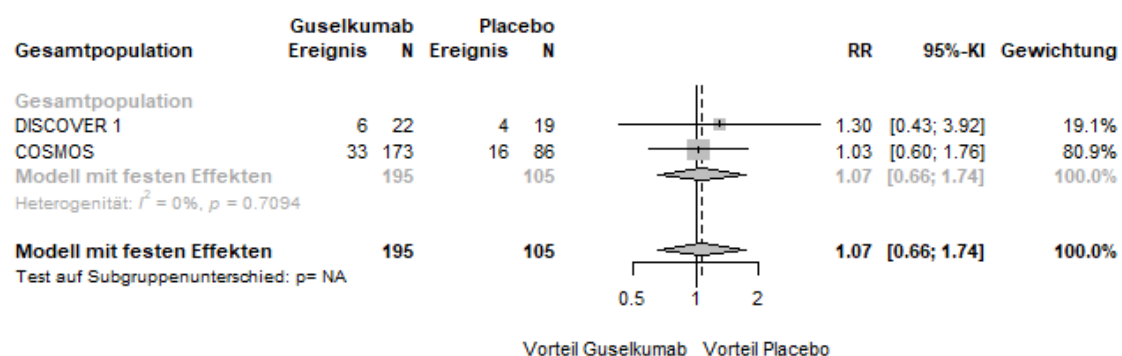


Abbildung 4-148: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Nasopharyngitis zu Woche 24

Für jegliche unerwünschte Ereignisse erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Infektion der oberen Atemwege da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Infektion der oberen Atemwege zu Woche 24

Für jegliche unerwünschte Ereignisse erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Infektion der oberen Atemwege da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Erkrankungen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-149: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

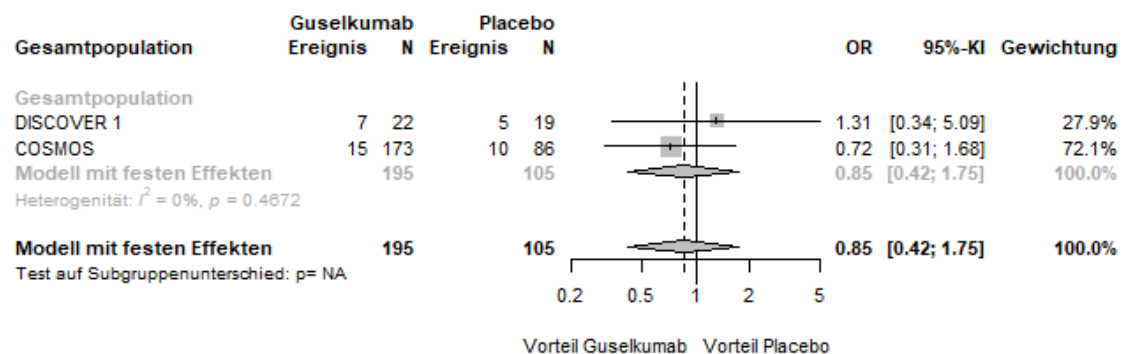
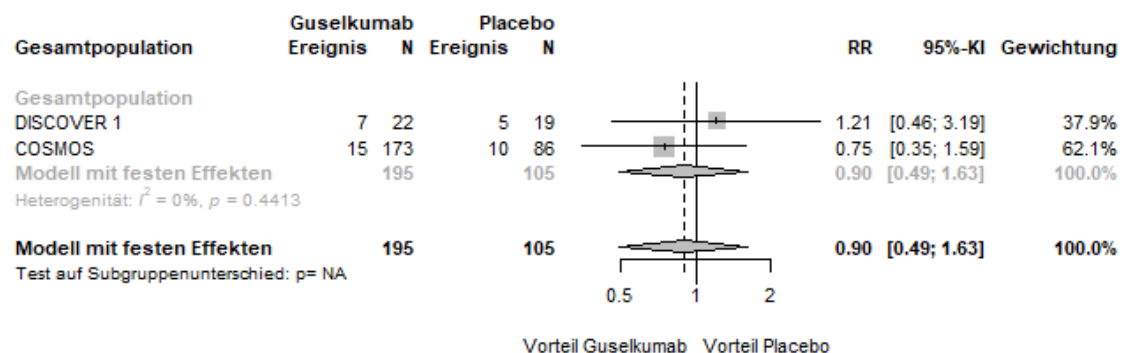


Abbildung 4-150: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Erkrankungen – Psoriasis arthropathica zu Woche 24

Für jegliche unerwünschte Ereignisse erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für die PT Psoriasis arthropathica da in der Studie COSMOS keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Erkrankungen – Arthralgie zu Woche 24

Für jegliche unerwünschte Ereignisse erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für die PT Arthralgie da in der Studie COSMOS keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu Woche 24

Für jegliche unerwünschte Ereignisse erfolgt keine Meta-Analyse für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, da für die Studie DISCOVER 1 kein Effektschätzer berechnet werden konnte. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-151: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

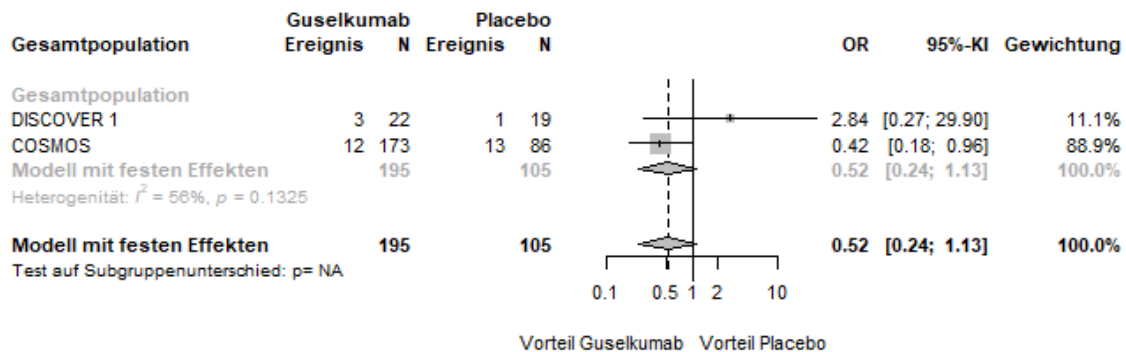
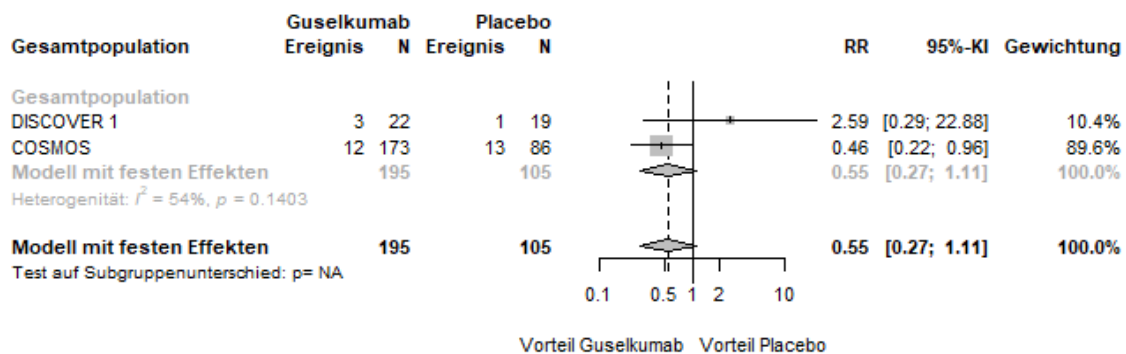


Abbildung 4-152: Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 24

Für jegliche unerwünschte Ereignisse erfolgt keine Meta-Analyse für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, da in der Studie COSMOS keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 24

Für jegliche unerwünschte Ereignisse erfolgt keine Meta-Analyse für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, da in der Studie COSMOS keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Jegliche unerwünschte Ereignisse: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zu Woche 24

Für jegliche unerwünschte Ereignisse erfolgt keine Meta-Analyse für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, da in der Studie COSMOS keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 24

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfolgt keine Meta-Analyse auf SOC/PT Ebene, da in der Studie COSMOS keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität nach SOC und PT zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität erfolgt keine Meta-Analyse auf SOC/PT Ebene, da in der Studie COSMOS keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen erfolgt keine Meta-Analyse für die SOC Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-153: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

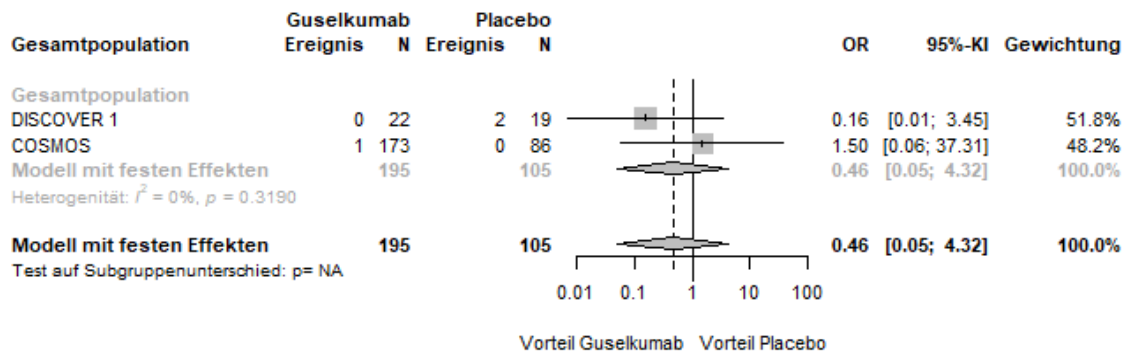
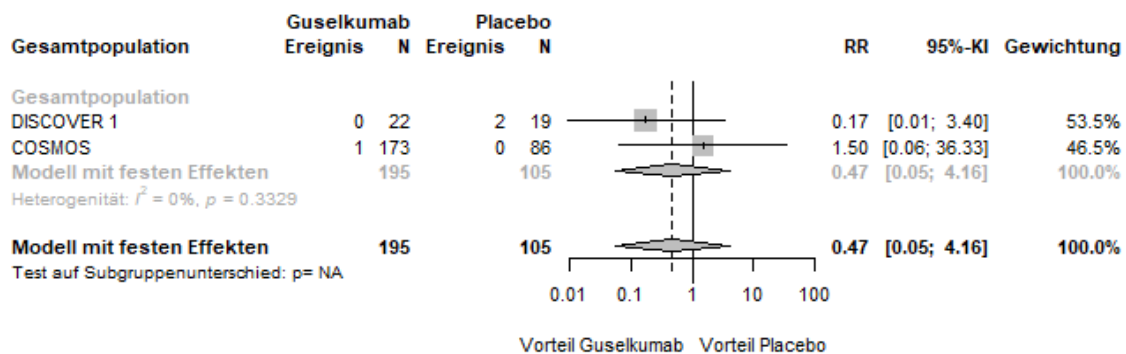


Abbildung 4-154: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Urtikaria zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für die PT Urtikaria, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Psoriasis zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für die PT Psoriasis, da in der Studie COSMOS keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: Untersuchungen zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen erfolgt keine Meta-Analyse für die SOC Untersuchungen, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen erfolgt keine Meta-Analyse für die SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: Herzerkrankungen zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen erfolgt keine Meta-Analyse für die SOC Herzerkrankungen, da in der Studie COSMOS keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden für die Ergebnisse der Studie DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-155: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

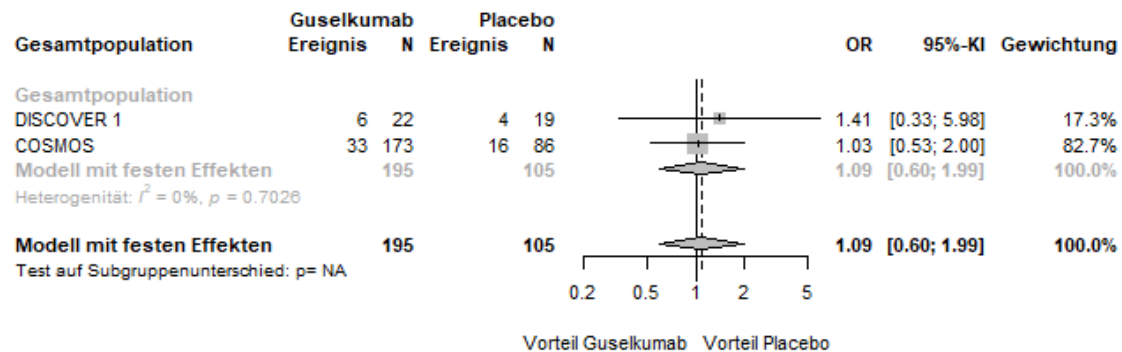
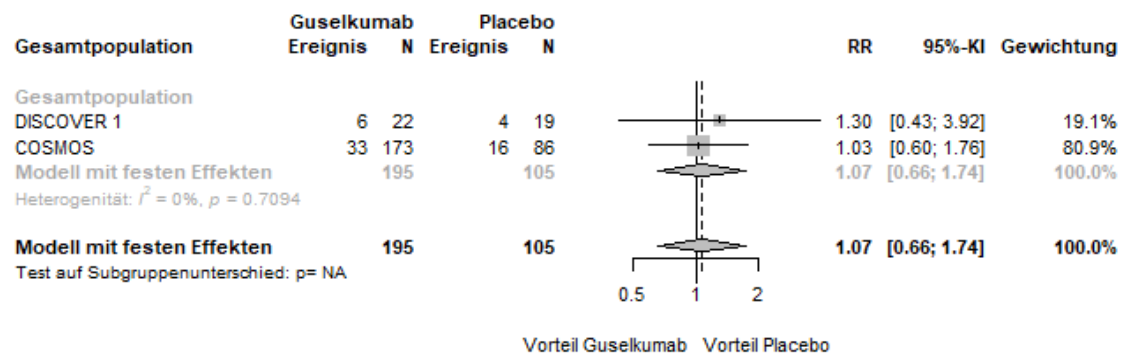


Abbildung 4-156: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-157: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

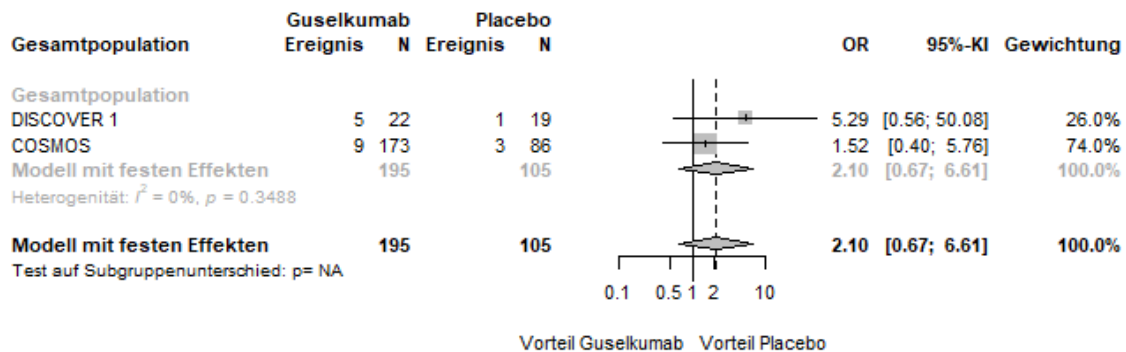
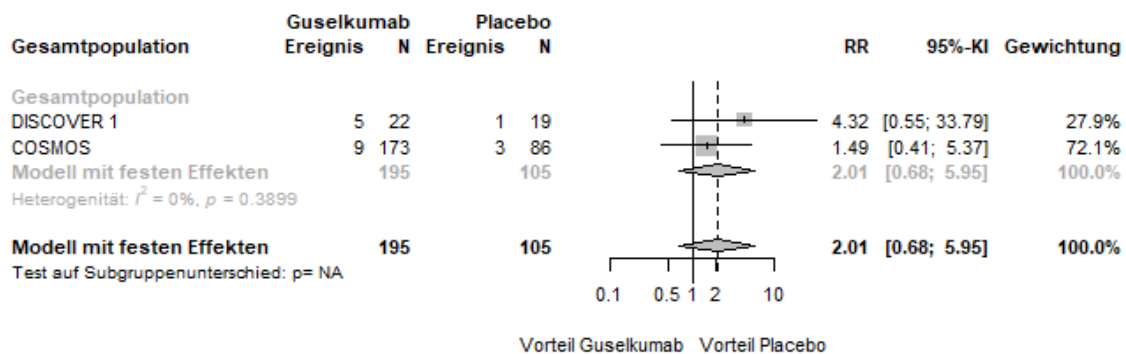


Abbildung 4-158: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nasopharyngitis zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p -Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-159: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

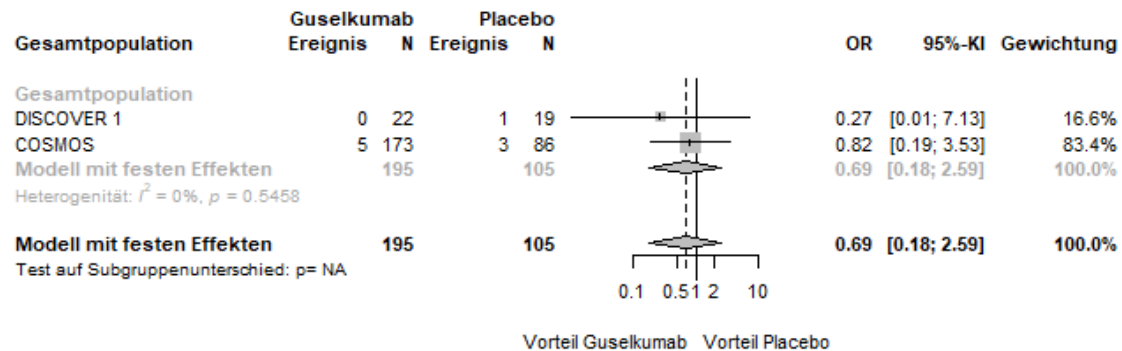
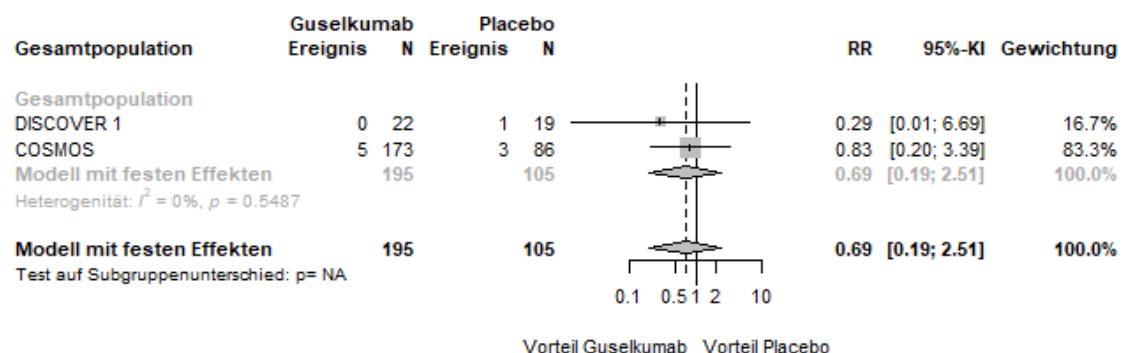


Abbildung 4-160: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der oberen Atemwege zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Tracheitis zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Tracheitis, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Grippe zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Grippe, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-161: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

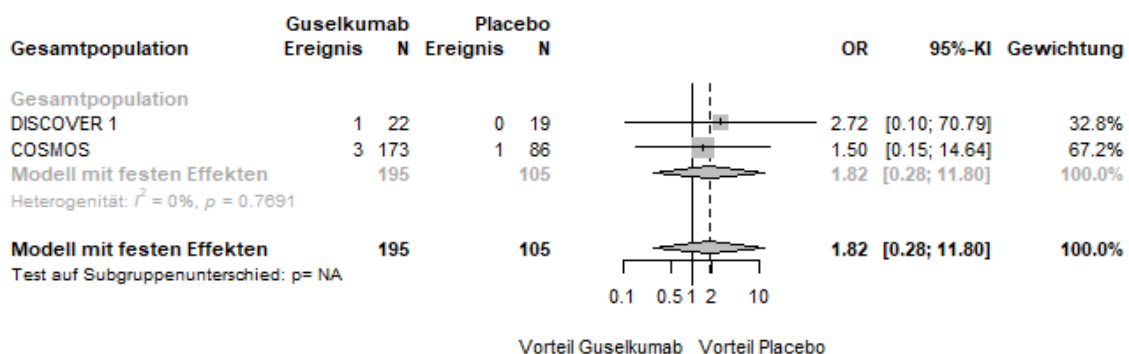
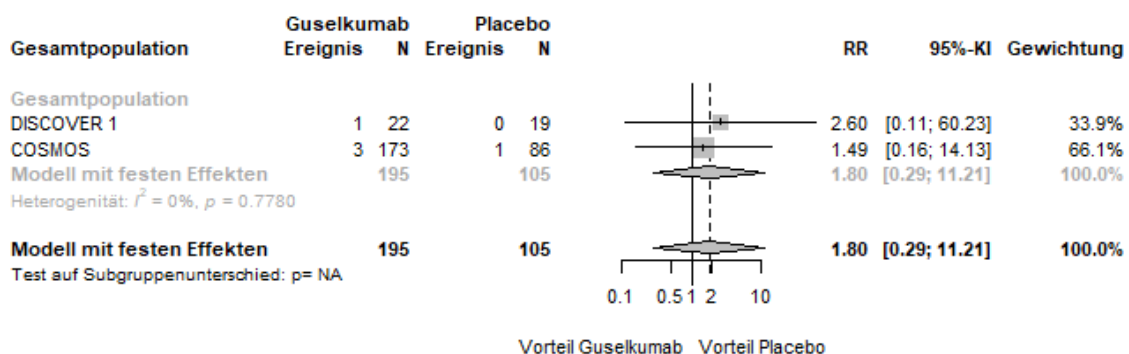


Abbildung 4-162: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinitis zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pharyngitis zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Pharyngitis, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Pneumonie, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Akute Sinusitis zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Akute Sinusitis, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Infektion der unteren Atemwege zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Infektion der unteren Atemwege, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Oraler Herpes zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Oraler Herpes, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Otitis externa zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Otitis externa, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Parodontitis zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Parodontitis, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Rhinotracheitis zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Rhinotracheitis, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zahninfektion zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Zahninfektion, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-163: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

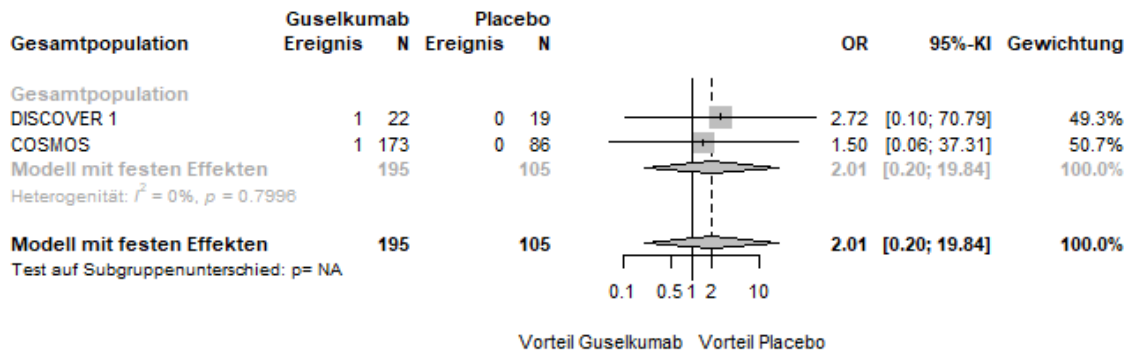
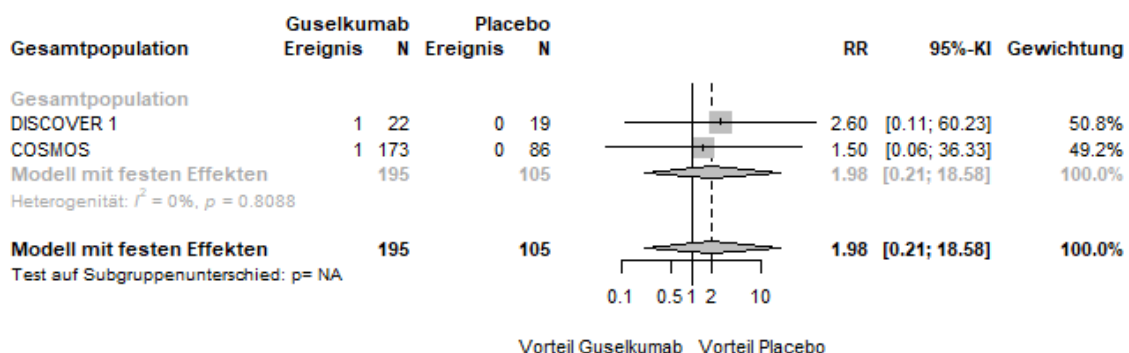


Abbildung 4-164: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Harnwegsinfektion zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virale Infektion der oberen Atemwege zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Virale Infektion der oberen Atemwege, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für

unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-165: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

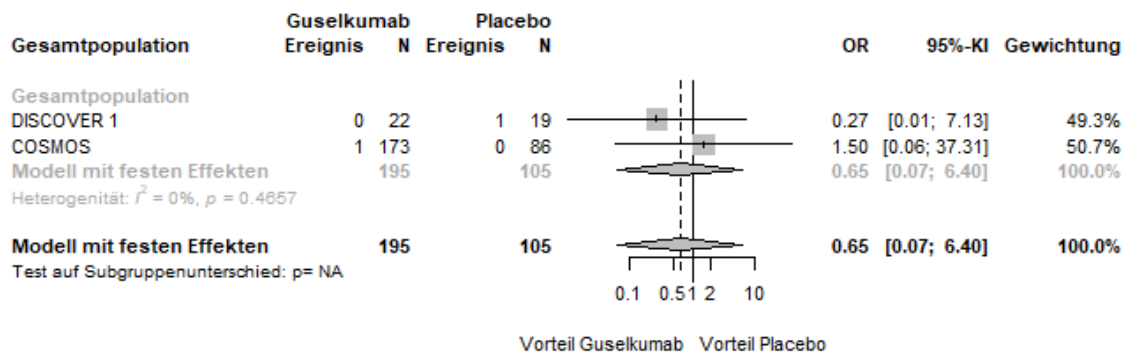
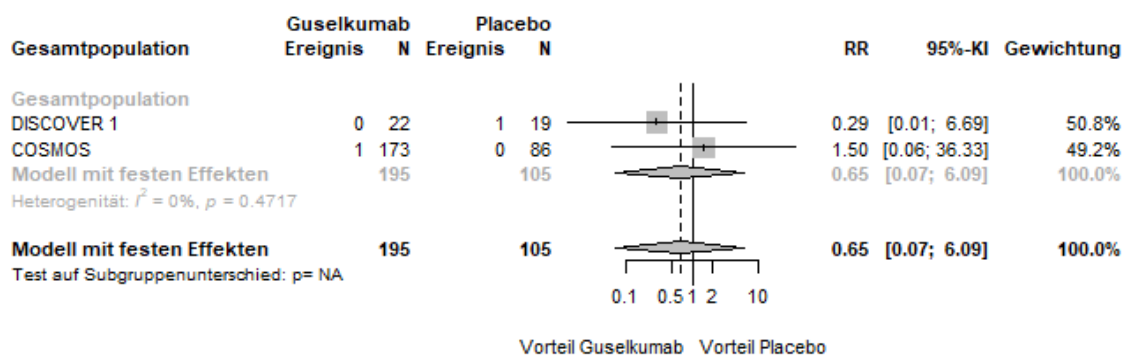


Abbildung 4-166: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Bronchitis zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Zystitis zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Zystitis, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Follikulitis zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Follikulitis, da in der

Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gastroenteritis zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Gastroenteritis, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Atemwegsinfektion zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Atemwegsinfektion, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Virusinfektion der Atemwege zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Virusinfektion der Atemwege, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Abzess an Gliedmaßen zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Abzess an Gliedmaßen, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sinusitis zu Woche 24

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sinusitis zu

Woche 24 der Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$). Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Abbildung 4-167: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sinusitis zu Woche 24 (Odds Ratio) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

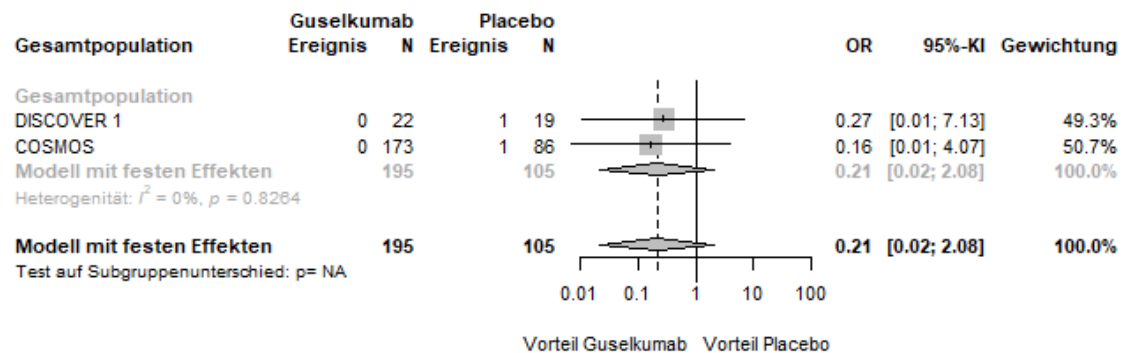
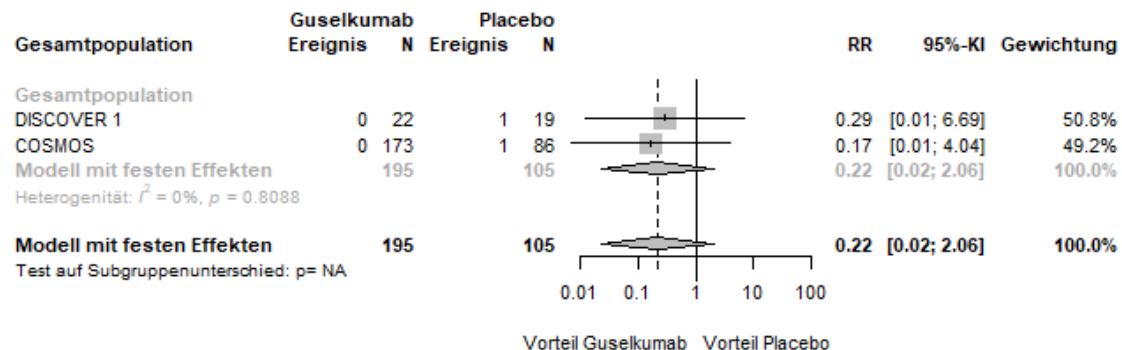


Abbildung 4-168: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Sinusitis zu Woche 24 (Relatives Risiko) aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)



Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Vulvovaginitis zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Vulvovaginitis, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Furunkel zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Furunkel, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Laryngitis zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Laryngitis, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Paronychie zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Paronychie, da in der Studie COSMOS keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Papillomavirus-Infektion zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Papillomavirus-Infektion, da in der Studie COSMOS keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Chronische Otitis media zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die PT Chronische Otitis media, da in der Studie COSMOS keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie DISCOVER 1 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen: Erkrankungen der Nieren und Harnwege zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen erfolgt keine Meta-Analyse für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen nach SOC und PT zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen auf SOC/PT Ebene erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden nach SOC und PT zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden auf SOC/PT Ebene erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie COSMOS und der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden keine Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle nach SOC und PT zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle auf SOC/PT Ebene erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden die Ergebnisse der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich herangezogen.

Meta-Analyse der Studien zu Guselkumab: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen nach SOC und PT zu Woche 24

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen auf SOC/PT Ebene erfolgt keine Meta-Analyse, da in der Studie COSMOS und der Studie DISCOVER 1 keine Ereignisse bzw. eine Ereigniszahl unterhalb des Cut-Offs auftraten. Daher werden keine Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen.

Tabelle 4-178: Ergebnisse der Meta-Analyse für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

SOC ^a PT ^a		OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamte SOC	<i>Meta-Analyse</i>	1,09 [0,60; 1,99] p=0,7835	1,07 [0,66; 1,74] p=0,7776
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,7026	p=0,7094
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Gesamte SOC	<i>Meta-Analyse</i>	0,85 [0,42; 1,75] p=0,6610	0,90 [0,49; 1,63] p=0,7170
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,4672	p=0,4413
Untersuchungen			
Gesamte SOC	<i>Meta-Analyse</i>	0,52 [0,24; 1,13] p=0,1000	0,55 [0,27; 1,11] p=0,0938
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,1325	p=0,1403
a: MedDRA-Version Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Gesamteffekt zu OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet aus Modell mit festen Effekten; Gewichtung durch Inverse der Varianz; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI; ggf. Nullzellenkorrektur c: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)			

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 treten für jegliche unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen den Studienarmen auf.

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

SOC ^a PT ^a		OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Gesamte SOC	<i>Meta-Analyse</i>	0,46 [0,05; 4,32] p=0,5008	0,47 [0,05; 4,16] p=0,4993
	<i>Heterogenität ^c</i>	p=0,3190	p=0,3329
a: MedDRA-Version Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Gesamteffekt zu OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet aus Modell mit festen Effekten; Gewichtung durch Inverse der Varianz; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI; ggf. Nullzellenkorrektur c: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)			

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 treten für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen den Studienarmen auf.

Tabelle 4-180: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

SOC ^a PT ^a		OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamte SOC	Meta-Analyse	1,09 [0,60; 1,99] p=0,7835	1,07 [0,66; 1,74] p=0,7776
	Heterogenität ^c	p=0,7026	p=0,7094
Nasopharyngitis	Meta-Analyse	2,10 [0,67; 6,61] p=0,2042	2,01 [0,68; 5,95] p=0,2092
	Heterogenität ^c	p=0,3488	p=0,3899
Infektion der oberen Atemwege	Meta-Analyse	0,69 [0,18; 2,59] p=0,5780	0,69 [0,19; 2,51] p=0,5785
	Heterogenität ^c	p=0,5458	p=0,5487
Rhinitis	Meta-Analyse	1,82 [0,28; 11,80] p=0,5281	1,80 [0,29; 11,21] p=0,5286
	Heterogenität ^c	p=0,7691	p=0,7780
Harnwegsinfektion	Meta-Analyse	2,01 [0,20; 19,84] p=0,5484	1,98 [0,21; 18,58] p=0,5498
	Heterogenität ^c	p=0,7996	p=0,8088
Bronchitis	Meta-Analyse	0,65 [0,07; 6,40] p=0,7123	0,65 [0,07; 6,09] p=0,7053
	Heterogenität ^c	p=0,4657	p=0,4717
Sinusitis	Meta-Analyse	0,21 [0,02; 2,08] p=0,1830	0,22 [0,02; 2,06] p=0,1850
	Heterogenität ^c	p=0,8264	p=0,8088
a: MedDRA-Version Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: Gesamteffekt zu OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet aus Modell mit festen Effekten; Gewichtung durch Inverse der Varianz; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI; ggf. Nullzellenkorrektur c: p-Wert berechnet mittels Cochrane Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)			

In der Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 treten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen den Studienarmen auf.

Indirekte Vergleiche: Sicherheit und Verträglichkeit (Hauptkategorien) zu Woche 24

Tabelle 4-181: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Sicherheit und Verträglichkeit (Hauptkategorien) zu Woche 24

Endpunkt Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Jegliche unerwünschte Ereignisse						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	0,80 [0,49; 1,29]	0,90 [0,70; 1,15]	0,93 [0,28; 3,11]	0,98 [0,68; 1,41]	0,86 [0,23; 3,13] p=0,8135	0,92 [0,59; 1,42] p=0,6944
Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	1,14 [0,27; 4,76]	1,13 [0,28; 4,53]	1,44 [0,22; 9,42]	1,39 [0,25; 7,59]	0,79 [0,07; 8,38] p=0,8438	0,81 [0,09; 7,33] p=0,8530
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	0,72 [0,12; 4,30]	0,73 [0,13; 4,17]	0,12 [0,01; 2,37]	0,13 [0,01; 2,44]	6,02 [0,23; 157,57] p=0,2811	5,63 [0,22; 145,63] p=0,2979
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen						
COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	1,02 [0,57; 1,83]	1,02 [0,64; 1,61]	0,87 [0,28; 2,65]	0,92 [0,49; 1,73]	1,17 [0,33; 4,16] p=0,8057	1,11 [0,51; 2,41] p=0,8016

Endpunkt Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle						
COSMOS vs. PSUMMIT 2	4,59 [0,24; 86,29]	4,50 [0,25; 82,64]	0,30 [0,01; 7,61]	0,31 [0,01; 7,23]	15,30 [0,18; 1.289,59] p=0,2279	14,52 [0,18; 1.167,32] p=0,2320
a: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Indirekte Vergleiche: Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 24

Tabelle 4-182: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 24

SOC ^a PT ^a	Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
		OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamte SOC	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	1,09 [0,60; 1,99]	1,07 [0,66; 1,74]	0,63 [0,20; 1,92]	0,77 [0,41; 1,44]	1,73 [0,48; 6,22] p=0,4032	1,39 [0,63; 3,08] p=0,4131
Nasopharyngitis	DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	5,29 [0,56; 50,08]	4,32 [0,55; 33,79]	0,58 [0,09; 3,83]	0,61 [0,11; 3,37]	9,12 [0,49; 170,23] p=0,1388	7,08 [0,49; 103,00] p=0,1518
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamte SOC	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	0,85 [0,42; 1,75]	0,90 [0,49; 1,63]	0,65 [0,13; 3,27]	0,69 [0,17; 2,78]	1,31 [0,22; 7,65] p=0,7642	1,30 [0,28; 5,93] p=0,7367
Untersuchungen							
Gesamte SOC	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	0,52 [0,24; 1,13]	0,55 [0,27; 1,11]	1,27 [0,25; 6,38]	1,23 [0,31; 4,94]	0,41 [0,07; 2,47] p=0,3285	0,45 [0,09; 2,11] p=0,3083
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							

SOC ^a PT ^a	Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
		OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamte SOC	COSMOS vs. PSUMMIT 2	2,58 [0,55; 12,03]	2,49 [0,56; 11,10]	2,10 [0,46; 9,55]	1,85 [0,52; 6,57]	1,23 [0,14; 10,69] p=0,8520	1,35 [0,19; 9,55] p=0,7663
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamte SOC	DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	9,49 [0,48; 188,69]	7,83 [0,45; 136,61]	1,27 [0,25; 6,38]	1,23 [0,31; 4,94]	7,47 [0,25; 223,44] p=0,2460	6,37 [0,27; 152,38] p=0,2533
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamte SOC	DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	0,41 [0,03; 4,85]	0,43 [0,04; 4,40]	0,42 [0,07; 2,52]	0,46 [0,09; 2,30]	0,98 [0,04; 21,90] p=0,9879	0,93 [0,05; 16,24] p=0,9631
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamte SOC	DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	0,27 [0,01; 7,13]	0,29 [0,01; 6,72]	2,62 [0,46; 15,00]	2,31 [0,49; 10,80]	0,10 [0,00; 4,24] p=0,2309	0,13 [0,00; 4,61] p=0,2591
a: MedDRA-Version Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)							

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen den Studienarmen.

Indirekte Vergleiche: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT zu Woche 24

Tabelle 4-183: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT zu Woche 24

SOC ^a PT ^a	Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
		OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamte SOC	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	0,46 [0,05; 4,32]	0,47 [0,05; 4,16]	0,30 [0,01; 7,61]	0,31 [0,01; 7,23]	1,55 [0,03; 84,37] p=0,8300	1,52 [0,03; 78,80] p=0,8343
Psoriasis	DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	0,16 [0,01; 3,45]	0,17 [0,01; 3,41]	0,30 [0,01; 7,61]	0,31 [0,01; 7,23]	0,53 [0,01; 44,34] p=0,7805	0,55 [0,01; 44,56] p=0,7889
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamte SOC	COSMOS vs. PSUMMIT 2	0,49 [0,03; 8,00]	0,50 [0,03; 7,85]	0,17 [0,01; 3,72]	0,19 [0,01; 3,67]	2,88 [0,05; 168,66] p=0,6101	2,63 [0,05; 152,24] p=0,6402
Psoriasis arthropathica	COSMOS vs. PSUMMIT 2	1,50 [0,06; 37,32]	1,50 [0,06; 36,44]	0,17 [0,01; 3,72]	0,19 [0,01; 3,67]	8,82 [0,11; 698,01] p=0,3289	7,89 [0,10; 616,25] p=0,3527
a: MedDRA-Version Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)							

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen den Studienarmen.

Indirekte Vergleiche: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen nach SOC und PT zu Woche 24

Tabelle 4-184: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen nach SOC und PT zu Woche 24

SOC ^a PT ^a	Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
		OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamte SOC	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	1,09 [0,60; 1,99]	1,07 [0,66; 1,74]	0,74 [0,24; 2,28]	0,84 [0,44; 1,61]	1,47 [0,41; 5,27] p=0,5539	1,28 [0,57; 2,87] p=0,5544
Nasopharyngitis	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	2,10 [0,67; 6,61]	2,01 [0,68; 5,95]	0,92 [0,12; 7,08]	0,92 [0,14; 6,05]	2,28 [0,22; 23,69] p=0,4888	2,18 [0,25; 19,19] p=0,4820
Bronchitis	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	0,65 [0,07; 6,40]	0,65 [0,07; 6,09]	0,92 [0,12; 7,08]	0,92 [0,14; 6,05]	0,71 [0,03; 15,14] p=0,8244	0,71 [0,04; 13,16] p=0,8154
Infektion der oberen Atemwege	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	0,69 [0,18; 2,59]	0,69 [0,19; 2,51]	5,00 [0,23; 109,62]	4,63 [0,23; 91,81]	0,14 [0,00; 3,94] p=0,2462	0,15 [0,01; 3,90] p=0,2539
Grippe	COSMOS vs. PSUMMIT 2	2,01 [0,22; 18,28]	1,99 [0,23; 17,52]	2,88 [0,11; 74,21]	2,78 [0,12; 65,09]	0,70 [0,01; 35,74] p=0,8579	0,72 [0,02; 32,69] p=0,8639

SOC ^a PT ^a	Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
		OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Zahninfektion	COSMOS vs. PSUMMIT 2	0,49 [0,03; 8,00]	0,50 [0,03; 7,85]	0,92 [0,05; 15,57]	0,92 [0,06; 13,95]	0,53 [0,01; 29,23] p=0,7579	0,54 [0,01; 26,71] p=0,7590
Infektion der unteren Atemwege	COSMOS vs. PSUMMIT 2	1,50 [0,06; 37,32]	1,50 [0,06; 36,44]	0,30 [0,01; 7,61]	0,31 [0,01; 7,23]	5,00 [0,05; 507,79] p=0,4948	4,84 [0,05; 478,47] p=0,5012
Pharyngitis	COSMOS vs. PSUMMIT 2	0,49 [0,03; 8,00]	0,50 [0,03; 7,85]	0,30 [0,01; 7,61]	0,31 [0,01; 7,23]	1,63 [0,02; 124,85] p=0,8245	1,61 [0,02; 120,17] p=0,8279
Virusinfektion der Atemwege	COSMOS vs. PSUMMIT 2	0,16 [0,01; 4,07]	0,17 [0,01; 4,05]	0,30 [0,01; 7,61]	0,31 [0,01; 7,23]	0,53 [0,01; 46,85] p=0,7831	0,55 [0,01; 47,19] p=0,7915
Sinusitis	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT	0,21 [0,02; 2,08]	0,22 [0,02; 2,06]	0,17 [0,01; 3,72]	0,19 [0,01; 3,67]	1,24 [0,03; 52,36] p=0,9091	1,16 [0,03; 47,10] p=0,9381
Harnwegsinfektion	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT	2,01 [0,20; 19,84]	1,98 [0,21; 18,58]	0,30 [0,01; 7,61]	0,31 [0,01; 7,23]	6,71 [0,12; 377,53] p=0,3543	6,39 [0,12; 342,16] p=0,3612
Furunkel	COSMOS vs. PSUMMIT 2	0,16 [0,01; 4,07]	0,17 [0,01; 4,05]	0,30 [0,01; 7,61]	0,31 [0,01; 7,23]	0,53 [0,01; 46,85] p=0,7831	0,55 [0,01; 47,19] p=0,7915

SOC ^a PT ^a	Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
		OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamte SOC	COSMOS vs. PSUMMIT 2	0,49 [0,10; 2,47]	0,50 [0,10; 2,41]	2,88 [0,11; 74,21]	2,78 [0,12; 65,09]	0,17 [0,00; 6,42] p=0,3390	0,18 [0,01; 6,12] p=0,3404
Schmerzen im Oropharynx	COSMOS vs. PSUMMIT 2	0,74 [0,12; 4,52]	0,75 [0,13; 4,38]	2,88 [0,11; 74,21]	2,78 [0,12; 65,09]	0,26 [0,01; 10,69] p=0,4750	0,27 [0,01; 9,93] p=0,4764
a: MedDRA-Version Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)							

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen den Studienarmen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen den Studienarmen.

Indirekte Vergleiche: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle nach SOC und PT zu Woche 24

Tabelle 4-185: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen nach SOC und PT zu Woche 24

SOC ^a PT ^a	Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
		OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamte SOC	COSMOS vs. PSUMMIT 2	4,59 [0,24; 86,29]	4,50 [0,25; 82,64]	0,30 [0,01; 7,61]	0,31 [0,01; 7,23]	15,30 [0,18; 1.289,59] p=0,2279	14,52 [0,18; 1.167,32] p=0,2320
Erythem an der Injektionsstelle	COSMOS vs. PSUMMIT 2	1,50 [0,06; 37,32]	1,50 [0,06; 36,44]	0,30 [0,01; 7,61]	0,31 [0,01; 7,23]	5,00 [0,05; 507,79] p=0,4948	4,84 [0,05; 478,47] p=0,5012
a: MedDRA-Version Klassifikation nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) b: OR und RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels adjustiertem indirekten Vergleich nach Bucher Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)							

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergeben sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 24 für das Odds Ratio und das Relative Risiko keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der SOC und PT zwischen den Studienarmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen - indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese *a priori* geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder *posthoc* durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-186 gibt eine Übersicht über die in den SAP der jeweiligen für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien präspezifizierten Subgruppenmerkmale sowie die dazugehörigen Kategorien. Diese werden für alle betrachteten Endpunkte dargestellt. Präspezifizierte Subgruppen, welche aufgrund des im vorliegenden Dossier notwendigen Zuschnitts der Studienpopulationen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.5) nicht länger relevant sind, werden in der Tabelle entsprechend ausgewiesen. Alle Abweichungen zu den in den SAP präspezifizierten Subgruppen werden in Tabelle 4-187 aufgezeigt. In Tabelle 4-188 findet sich daraus folgend eine Übersicht für die im Dossier berichteten Subgruppenmerkmale sowie der dazugehörigen Subgruppenkategorien.

Tabelle 4-186: Übersicht über präspezifizierte Subgruppen mit assoziierten Subgruppenkategorien

Subgruppenmerkmal	Subgruppenkategorien		
	COSMOS	DISCOVER 1	PSUMMIT 2
Demographische Charakteristika			
Geschlecht	Männlich	Männlich	Männlich
	Weiblich	Weiblich	Weiblich
Abstammung	Nicht zutreffend	Weiß	Weiß
		Andere	Schwarz oder Afro-Amerikanisch
			Asiatisch
			Ureinwohner Amerikas oder Alaskas

			Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln
			Andere
Alter (Jahre) zu Baseline	< 65	< 45	< 45
		≥ 45 bis < 65	≥ 45 bis < 65
	≥ 65	≥ 65	≥ 65
Gewicht (kg) zu Baseline	Nicht zutreffend	≤ 90	≤ 100
		> 90	> 100
Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil	1. Quartil	Nicht zutreffend
	2. Quartil	2. Quartil	
	3. Quartil	3. Quartil	
	4. Quartil	4. Quartil	
BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (< 25)	Normal (< 25)	Normal (< 25)
	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)
	Adipös (≥ 30)	Adipös (≥ 30)	Adipös (≥ 30)
Geografische Region	Nicht zutreffend	Polen	Europa
		Russland	
		Ukraine	
		West-Europa und Nord-Amerika	Nord-Amerika
		Anderes Land	
Raucher	Ja	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	Nein		
Erkrankungsspezifische Charakteristika			
Erkrankungsdauer der Psoriasis Arthritis (Jahre)	< 1	< 1	< 1
	≥ 1 bis < 3	≥ 1 bis < 3	≥ 1 bis < 3
	≥ 3	≥ 3	≥ 3
Subtyp der Psoriasis Arthritis	Distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	Distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	Nicht zutreffend
	Polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	Polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	
	Mutilierende Arthritis	Mutilierende Arthritis	

	Asymmetrische periphere Arthritis	Asymmetrische periphere Arthritis	
	Spondylitis mit peripherer Arthritis	Spondylitis mit peripherer Arthritis	
Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	< 10	< 10	< 10
	≥ 10 bis ≤ 15	≥ 10 bis ≤ 15	≥ 10 bis ≤ 15
	> 15	> 15	> 15
Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	< 10	< 10	< 10
	≥ 10 bis ≤ 15	≥ 10 bis ≤ 15	≥ 10 bis ≤ 15
	> 15	> 15	> 15
HAQ-DI-Wert zu Baseline	< 1	< 1	< 1
	≥ 1 bis ≤ 2	≥ 1 bis ≤ 2	≥ 1 bis ≤ 2
	> 2	> 2	> 2
CRP-Wert zu Baseline	≤ 0,3	< 1	< 0,6
	> 0,3 bis 1		≥ 0,6 - < 1
	≥ 1	≥ 1 bis < 2	≥ 1 - < 2
		≥ 2	≥ 2
CRP-Wert zu Baseline	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Nicht zutreffend</i>	< 1
			≥ 1
CRP Wert zu Baseline (Quartile)	1. Quartil	1. Quartil	<i>Nicht zutreffend</i>
	2. Quartil	2. Quartil	
	3. Quartil	3. Quartil	
	4. Quartil	4. Quartil	
Daktylitis zu Baseline	mit Daktylitis	mit Daktylitis	<i>Nicht zutreffend</i>
	ohne Daktylitis	ohne Daktylitis	
Enthesitis zu Baseline	mit Enthesitis	mit Enthesitis	<i>Nicht zutreffend</i>
	ohne Enthesitis	ohne Enthesitis	
PASI-Wert zu Baseline	< 12	< 12	<i>Nicht zutreffend</i>
	≥ 12 bis < 20	≥ 12 bis < 20	
	≥ 20	≥ 20	
BSA-Wert zu Baseline	< 3 %	< 3 %	<i>Nicht zutreffend</i>
	≥ 3 % bis < 10 %	≥ 3 % bis < 10 %	
	≥ 10 % bis < 20 %	≥ 10 % bis < 20 %	
	≥ 20 %	≥ 20 %	

IGA-Wert zu Baseline	Nicht zutreffend	< 2	Nicht zutreffend
		≥ 2	
Primäre arthritische Spondylitis mit Komplikation	Ja	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	Nein		
Medizinische Vorgeschichte			
Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren ^a	Nicht zutreffend	Therapie nie erhalten ^b	Nicht zutreffend
		Therapie erhalten	
Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	1	1	Nicht zutreffend
	2	2	
	-	Keine ^b	
Grund der Beendigung der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Mangelnde Wirksamkeit	Mangelnde Wirksamkeit	Nicht zutreffend
	Mangelnde Sicherheit	Mangelnde Sicherheit	
	-	Anderer Grund	
Begleitende Therapie mit nicht-biologischen DMARD zu Baseline	Therapie zu Baseline erhalten	Therapie zu Baseline erhalten	Nicht zutreffend
	Therapie zu Baseline nicht erhalten	Therapie zu Baseline nicht erhalten	
Begleitende Therapie mit nicht-biologischen DMARD zu Baseline	Nicht zutreffend	MTX erhalten	Nicht zutreffend
		Anderes DMARD als MTX erhalten ^b	
		Therapie zu Baseline nicht erhalten	
Grund für die Beendigung der DMARD Therapie	Nicht zutreffend	Wirksamkeit	Nicht zutreffend
		Sicherheit	
		Andere	
Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Therapie zu Baseline erhalten	Nicht zutreffend	Therapie zu Baseline erhalten
	Therapie zu Baseline nicht erhalten		Therapie zu Baseline nicht erhalten
Begleitende Therapie mit anderen nicht-biologischen DMARD (außer MTX) zu Baseline ^a	Therapie zu Baseline erhalten ^b	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	Therapie zu Baseline nicht erhalten		
Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Keine ^b	Keine ^b	Keine ^b
	1	1	1
	2	2	2

	3 oder mehr	3 oder mehr	3 oder mehr
Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie zu Baseline erhalten	Therapie zu Baseline erhalten	Therapie zu Baseline erhalten
	Therapie zu Baseline nicht erhalten	Therapie zu Baseline nicht erhalten	Therapie zu Baseline nicht erhalten
Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie zu Baseline erhalten	Therapie zu Baseline erhalten	Therapie zu Baseline erhalten
	Therapie zu Baseline nicht erhalten	Therapie zu Baseline nicht erhalten	Therapie zu Baseline nicht erhalten
Vorbehandlung mit Apremilast	Therapie erhalten	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
	Therapie nicht erhalten		
a: Durch den vollständigen Ausschluss der Merkmalsträger aus der Label-Population des Teilanwendungsgebietes B wird diese Subgruppe im weiteren Verlauf nicht dargestellt			
b: Durch den Ausschluss der einzelnen Subgruppenkategorie aus der Label-Population des Teilanwendungsgebietes B wird diese Subgruppenkategorie im weiteren Verlauf nicht dargestellt			
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index , BSA: Body Surface Area, CRP: C-reaktives Protein, DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, IGA: Investigator Global Assessment, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Antirheumatika, PASI: Psoriasis Area and Severity Index			

Tabelle 4-187: Übersicht über die Abweichung der im SAP präspezifizierten und im Dossier berichteten Subgruppen

Subgruppenmerkmal	Präspezifizierte Subgruppenausprägung in SAP	Berichtete Subgruppenausprägung im Dossier	Begründung für Abweichung
Abweichungen COSMOS			
Raucher	Ja	<i>Nicht zutreffend</i>	Die Daten zum Raucherstatus wurden im Rahmen der Studie COSMOS nicht erfasst
	Nein		
Alter (Jahre) zu Baseline	< 65	< 45	Änderung der Subgruppenmerkmale, um Vergleichbarkeit der Studie COSMOS zur DISCOVER 1 zu ermöglichen
		≥ 45 bis < 65	
	≥ 65	≥ 65	
Gewicht (kg) zu Baseline	<i>Nicht zutreffend</i>	≤ 90	Post-hoc definierte Subgruppe, um die Vergleichbarkeit der Studie COSMOS zur Studie DISCOVER 1 zu ermöglichen
		> 90	
	1. Quartil	<i>Nicht zutreffend</i>	

Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	2. Quartil		Weitere Subgruppe zu Gewicht (kg) zu Baseline wird berichtet
	3. Quartil		
	4. Quartil		
CRP Wert zu Baseline (Quartile)	1. Quartil	Nicht zutreffend	Weitere Subgruppe zum CRP zu Baseline wird berichtet
	2. Quartil		
	3. Quartil		
	4. Quartil		
CRP-Wert zu Baseline	≤ 0,3	< 1	Änderung der Subgruppenmerkmale, um Vergleichbarkeit der Studie COSMOS zur DISCOVER 1 zu ermöglichen
	>0,3 bis 1		
	> 1	≥ 1 bis < 2	
		≥ 2	
Primäre arthritische Spondylitis mit Komplikation	Ja	Nicht zutreffend	Subgruppe ist inhaltlich enthalten in Subgruppe „Subtyp der Psoriasis Arthritis“
	Nein		
Begleitende Therapie mit nicht-biologischen DMARD zu Baseline	Therapie zu Baseline erhalten	Nicht zutreffend	Subgruppen ist inhaltlich enthalten in Subgruppen „Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline“ und Begleitende Therapie mit anderen nicht-biologischen DMARD (außer MTX) zu Baseline“
	Therapie zur Baseline nicht erhalten		
Grund der Beendigung der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren ^a	Mangelnde Wirksamkeit	Mangelnde Wirksamkeit	Zusammenfassung der Kategorien auf Grund der in der Studie vorgenommenen Dokumentation durch die Studienärzte.
	Mangelnde Sicherheit	Anderer Grund	
	Anderer Grund	Nicht zutreffend	
Abweichungen DISCOVER 1			
Gewicht (kg) nach Quartilen zu Baseline	1. Quartil	Nicht zutreffend	Weitere Subgruppe zu Gewicht (kg) zu Baseline wird berichtet
	2. Quartil		
	3. Quartil		
	4. Quartil		
CRP Wert zu Baseline (Quartile)	1. Quartil	Nicht zutreffend	Weitere Subgruppe zum CRP zu Baseline wird berichtet
	2. Quartil		
	3. Quartil		

	4. Quartil		
Grund der Beendigung der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren ^a	Mangelnde Wirksamkeit	Mangelnde Wirksamkeit	Zusammenfassung der Kategorien auf Grund der in der Studie vorgenommenen Dokumentation durch die Studienärzte.
	Mangelnde Sicherheit	Anderer Grund	
	Anderer Grund	<i>Nicht zutreffend</i>	
Begleitende Therapie mit nicht-biologischen DMARD zu Baseline	Therapie zu Baseline erhalten	<i>Nicht zutreffend</i>	Subgruppen werden inhaltlich ausgelagert in Subgruppen „Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline“ und „Begleitende Therapie mit anderen nicht-biologischen DMARD (außer MTX) zu Baseline“
	Therapie zu Baseline nicht erhalten		
Begleitende Therapie mit nicht-biologischen DMARD zu Baseline	MTX erhalten	<i>Nicht zutreffend</i>	
	Anderes DMARD als MTX erhalten		
	Therapie zu Baseline nicht erhalten		
Grund für die Beendigung der DMARD Therapie	Wirksamkeit	<i>Nicht zutreffend</i>	Keine Subgruppenanalyse für das Dossier notwendig
	Sicherheit		
	Andere		
Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	<i>Nicht zutreffend</i>	Therapie zu Baseline erhalten	Ausgelagerte Subgruppe der präspezifizierten Subgruppe „Begleitende Therapiemit nicht-biologischen DMARD zu Baseline“
		Therapie zu Baseline nicht erhalten	
Begleitende Therapie mit anderen nicht-biologischen DMARD (außer MTX) zu Baseline ^a	<i>Nicht zutreffend</i>	Therapie zu Baseline erhalten ^b	Ausgelagerte Subgruppe der präspezifizierten Subgruppe „Begleitende Therapiemit nicht-biologischen DMARD zu Baseline“
		Therapie zu Baseline nicht erhalten	
PSUMMIT 2			
Abstammung	Weiß	Weiß	Geringe Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppenmerkmalen
	Schwarz oder Afro-Amerikanisch	Andere	
	Asiatisch		
	Ureinwohner Amerikas oder Alaskas		
	Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln		

	Andere		
Subtyp der Psoriasis Arthritis	Nicht zutreffend	Distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	Erhöhung der Vergleichbarkeit mit den Studien COSMOS und DISCOVER 1
		Polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	
		Mutilierende Arthritis	
		Asymmetrische periphere Arthritis	
		Spondylitis mit peripherer Arthritis	
		Therapie erhalten	
Abkürzungen: DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika, MTX: Methotrexat			

Tabelle 4-188: Übersicht über berichtete Subgruppen mit assoziierten Subgruppenkategorien

Subgruppenmerkmal	Subgruppenkategorien		
	COSMOS	DISCOVER 1	PSUMMIT 2
Demographische Charakteristika			
Geschlecht	Männlich	Männlich	Männlich
	Weiblich	Weiblich	Weiblich
Abstammung	<i>Nicht zutreffend</i>	Weiß	Weiß
		Andere	Andere
Alter (Jahre) zu Baseline	< 45	< 45	< 45
	≥ 45 bis < 65	≥ 45 bis < 65	≥ 45 bis < 65
	≥ 65	≥ 65	≥ 65
Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90	≤ 90	≤ 100
	> 90	> 90	> 100
BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)	Normal (< 25)	Normal (< 25)
	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)	Übergewicht (≥ 25 bis < 30)
	Adipös (≥ 30)	Adipös (≥ 30)	Adipös (≥ 30)
Geografische Region	<i>Nicht zutreffend</i>	Polen	Europa
		Russland	
		Ukraine	
		West-Europa und Nord-Amerika	Nord-Amerika

		Anderes Land	
Erkrankungsspezifische Charakteristika			
Erkrankungsdauer der Psoriasis Arthritis (Jahre)	< 1	< 1	< 1
	≥ 1 bis < 3	≥ 1 bis < 3	≥ 1 bis < 3
	≥ 3	≥ 3	≥ 3
Subtyp der Psoriasis Arthritis	Distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	Distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	Distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,
	Polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	Polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	Polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten
	Mutilierende Arthritis	Mutilierende Arthritis	Mutilierende Arthritis
	Asymmetrische periphere Arthritis	Asymmetrische periphere Arthritis	Asymmetrische periphere Arthritis
	Spondylitis mit peripherer Arthritis	Spondylitis mit peripherer Arthritis	Spondylitis mit peripherer Arthritis
Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	< 10	< 10	< 10
	≥ 10 bis ≤ 15	≥ 10 bis ≤ 15	≥ 10 bis ≤ 15
	> 15	> 15	> 15
Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	< 10	< 10	< 10
	≥ 10 bis ≤ 15	≥ 10 bis ≤ 15	≥ 10 bis ≤ 15
	> 15	> 15	> 15
HAQ-DI-Wert zu Baseline	< 1	< 1	< 1
	≥ 1 bis ≤ 2	≥ 1 bis ≤ 2	≥ 1 bis ≤ 2
	> 2	> 2	> 2
CRP-Wert zu Baseline	< 1	< 1	<0,6
			≥ 0,6 - < 1
	≥ 1 bis < 2	≥ 1 bis < 2	≥ 1 - < 2
	≥ 2	≥ 2	≥ 2
Daktylitis zu Baseline	mit Daktylitis	mit Daktylitis	<i>Nicht zutreffend</i>
	ohne Daktylitis	ohne Daktylitis	
Enthesitis zu Baseline	mit Enthesitis	mit Enthesitis	<i>Nicht zutreffend</i>
	ohne Enthesitis	ohne Enthesitis	
PASI-Wert zu Baseline	< 12	< 12	<i>Nicht zutreffend</i>
	≥ 12 bis < 20	≥ 12 bis < 20	
	≥ 20	≥ 20	

BSA-Wert zu Baseline	< 3 %	< 3 %	Nicht zutreffend
	≥ 3 % bis < 10 %	≥ 3 % bis < 10 %	
	≥ 10 % bis < 20 %	≥ 10 % bis < 20 %	
	≥ 20 %	≥ 20 %	
IGA-Wert zu Baseline	Nicht zutreffend	< 2	Nicht zutreffend
		≥ 2	
Medizinische Vorgeschichte			
Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren ^a	Nicht zutreffend	Therapie nie erhalten ^b	Nicht zutreffend
		Therapie erhalten	
Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren ^a	1	1	Nicht zutreffend
	2	2	
	-	Keine ^b	
Grund der Beendigung der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Mangelnde Wirksamkeit	Mangelnde Wirksamkeit	Nicht zutreffend
	Anderer Grund	Anderer Grund	
	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	
Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Therapie zu Baseline erhalten	Therapie zu Baseline erhalten	Therapie zu Baseline erhalten
	Therapie zu Baseline nicht erhalten	Therapie zu Baseline nicht erhalten	Therapie zu Baseline nicht erhalten
Begleitende Therapie mit anderen nicht-biologischen DMARD (außer MTX) zu Baseline ^a	Therapie zu Baseline erhalten ^b	Therapie zu Baseline erhalten ^b	Nicht zutreffend
	Therapie zu Baseline nicht erhalten	Therapie zu Baseline nicht erhalten	
Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Keine ^b	Keine ^b	Keine ^b
	1	1	1
	2	2	2
	3 oder mehr	3 oder mehr	3 oder mehr
Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie zu Baseline erhalten	Therapie zu Baseline erhalten	Therapie zu Baseline erhalten
	Therapie zu Baseline nicht erhalten	Therapie zu Baseline nicht erhalten	Therapie zu Baseline nicht erhalten
Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie zu Baseline erhalten	Therapie zu Baseline erhalten	Therapie zu Baseline erhalten
	Therapie zu Baseline nicht erhalten	Therapie zu Baseline nicht erhalten	Therapie zu Baseline nicht erhalten
	Therapie erhalten	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Vorbehandlung mit Apremilast	Therapie nicht erhalten		
a: Durch den vollständigen Ausschluss der Merkmalsträger aus der Label-Population des Teilanwendungsgebietes B wird diese Subgruppe im weiteren Verlauf nicht dargestellt b: Durch den Ausschluss der einzelnen Subgruppenkategorie aus der Label-Population des Teilanwendungsgebietes B wird diese Subgruppenkategorie im weiteren Verlauf nicht dargestellt Abkürzungen: BMI: Body Mass Index, BSA: Body Surface Area, CRP: C-reaktives Protein, DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, IGA: Investigator Global Assessment, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Antirheumatika, PASI: Psoriasis Area and Severity Index			

Tabelle 4 -189 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2) für demographische Charakteristika

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	●	●	●	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	●	●	n.z.	●	●
Indirekter Vergleich	●	n.z.	●	n.z.	●	n.z.
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen						
COSMOS	●	n.z.	n.d.	n.d.	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	n.d.	n.d.	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Mittlere absolute Veränderung im TJC68						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	●	●	●	●	●	●
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
PSUMMIT 2	●	●	●	n.z.	●	●
Indirekter Vergleich	●	n.z.	●	n.z.	●	n.z.
Mittlere absolute Veränderung im SJC66						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	●	●	●	●	●	●
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	●	●	n.z.	●	●
Indirekter Vergleich	●	n.z.	●	n.z.	●	n.z.
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	●	●	●	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	●	●	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	●	n.z.	●	n.z.	n.d.	n.z.
Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	●	●	●	●	●	●
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	●	●	n.z.	●	●
Indirekter Vergleich	●	n.z.	●	n.z.	●	n.z.
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	●	●	●	●	●	●
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	●	●	n.z.	●	●
Indirekter Vergleich	●	n.z.	●	n.z.	●	n.z.
Absoluter LEI-Score von 0						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
Absoluter DSS von 0						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
BASDAI 50-Ansprechen						
COSMOS	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte						
COSMOS	n.d.	n.z.	n.d.	●	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
PASI 90-Ansprechen						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
PASI 100-Ansprechen						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Absoluter PASI-Score ≤ 1						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
PASI 90-Ansprechen (Sensitivitätsanalyse)						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
PASI 100-Ansprechen (Sensitivitätsanalyse)						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Absoluter PASI-Score ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	●	●	●	●	●	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	●	●	n.z.	n.d.	●
Indirekter Vergleich	●	n.z.	●	n.z.	n.d.	n.z.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
Absoluter DLQI-Score ≤ 1						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Absoluter DLQI-Score ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	●	●	n.z.	n.d.	●
Indirekter Vergleich	●	n.z.	●	n.z.	n.d.	n.z.
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	●	●	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	●	n.z.	●	n.z.	n.d.	n.z.
Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte						
COSMOS	●	n.z.	○	●	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
DISCOVER 1	●	●	●	●	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	●	●	n.z.	●	●
Indirekter Vergleich	●	n.z.	●	n.z.	●	n.z.
Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	●	●	●	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	●	n.d.	n.z.	n.d.	●
Indirekter Vergleich	●	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte						
COSMOS	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	●	●	n.d.	●	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	●	●	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	●	n.z.	●	n.z.	n.d.	n.z.
Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Jegliche unerwünschte Ereignisse						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
DISCOVER 1	•	•	•	•	•	n.d.
Meta-Analyse	•	n.z.	•	n.z.	•	n.z.
PSUMMIT 2	•	•	•	n.z.	•	•
Indirekter Vergleich	•	n.z.	•	n.z.	•	n.z.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
COSMOS	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität						
COSMOS	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen						
COSMOS	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen						
COSMOS	●	n.z.	○	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	●	n.z.	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	●	●	n.z.	●	●
Indirekter Vergleich	●	n.z.	●	n.z.	●	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen						
COSMOS	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden						
COSMOS	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	●	●	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle						
COSMOS	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen						
COSMOS	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. n.z.: Subgruppenanalyse nicht zutreffend (nicht in Studie erhoben) Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DSS: Dactylitis Severity Score; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensionen visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Score; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PAP: Patient's Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PCS: Physical Component Score; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; SJC66: Swollen Joint Count 66; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TJC68: Tender Joint Count 68; UE: Unerwünschte Ereignisse						

Endpunkt							
Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region	
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)							

Tabelle 4 -190 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2) für erkrankungsspezifische Charakteristika

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen											
COSMOS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
DISCOVER 1	●	n.d.	●	●	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	●
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	n.d.	n.d.	●	●	●	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	●	n.d.	n.d.	●	●	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen											
COSMOS	●	n.d.	●	n.d.	●	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.d.	●	n.d.	●	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Mittlere absolute Veränderung im TJC68											
COSMOS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
DISCOVER 1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.Z.
PSUMMIT 2	●	○	●	●	●	●	n.Z.	n.Z.	n.Z.	n.Z.	n.Z.
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	n.d.	n.Z.	n.Z.	n.Z.	n.Z.	n.Z.
Mittlere absolute Veränderung im SJC66											
COSMOS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.Z.
DISCOVER 1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.Z.
PSUMMIT 2	●	○	●	●	●	●	n.Z.	n.Z.	n.Z.	n.Z.	n.Z.
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	n.d.	n.Z.	n.Z.	n.Z.	n.Z.	n.Z.
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte											
COSMOS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.Z.
DISCOVER 1	●	n.d.	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.Z.
PSUMMIT 2	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.Z.	n.Z.	n.Z.	n.Z.	n.Z.
Indirekter Vergleich	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.Z.	n.Z.	n.Z.	n.Z.	n.Z.
Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte											
COSMOS	●	n.d.	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	n.Z.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.d.	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score											
COSMOS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
DISCOVER 1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	○	●	●	●	●	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score											
COSMOS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
DISCOVER 1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	○	●	●	●	●	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Absoluter LEI-Score von 0											
COSMOS	●	●	●	●	●	●	●	n.z.	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	●	n.z.	●	●	n.z.
Absoluter DSS von 0											
COSMOS	●	●	●	●	●	●	n.z.	●	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	●
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
BASDAI 50-Ansprechen											
COSMOS	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	n.d.	●	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte											
COSMOS	●	n.z.	n.d.	●	●	●	●	●	n.d.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.z.	n.d.	●	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
PASI 90-Ansprechen											
COSMOS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
PASI 100-Ansprechen											
COSMOS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Absoluter PASI-Score ≤ 1											
COSMOS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
PASI 90-Ansprechen (Sensitivitätsanalyse)											
COSMOS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
PASI 100-Ansprechen (Sensitivitätsanalyse)											
COSMOS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Absoluter PASI-Score ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)											
COSMOS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.
DISCOVER 1	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	n.d.	•	•	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.
PSUMMIT 2	•	•	•	•	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	•	•	•	•	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Absoluter DLQI-Score ≤ 1											
COSMOS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Absoluter DLQI-Score ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)											
COSMOS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.
PSUMMIT 2	•	○	•	•	n.d.	•	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	•	•	•	•	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte											
COSMOS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.
PSUMMIT 2	•	n.d.	n.d.	•	n.d.	•	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	•	n.d.	n.d.	•	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte											
COSMOS	•	n.d.	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte											
COSMOS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.
DISCOVER 1	•	n.d.	•	•	•	n.d.	•	•	•	n.d.	•
Meta-Analyse	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.z.
PSUMMIT 2	•	n.d.	•	•	•	•	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	•	n.d.	•	•	•	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte											
COSMOS	•	•	•	n.d.	•	•	•	•	•	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte											
COSMOS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
DISCOVER 1	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	●	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte											
COSMOS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte											
COSMOS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
DISCOVER 1	●	n.d.	●	n.d.	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte											
COSMOS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Jegliche unerwünschte Ereignisse											
COSMOS	●	●	●	●	●	n.z.	●	●	●	●	n.z.
DISCOVER 1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	●
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	n.z.	●	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	○	●	●	●	●	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse											
COSMOS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität											
COSMOS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen											
COSMOS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen											
COSMOS	●	●	●	●	●	n.z.	●	●	●	●	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	●	●	●	●	●	n.z.	●	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	●	○	●	●	●	●	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen											
COSMOS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden											
COSMOS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
PSUMMIT 2	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle											
COSMOS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen											
COSMOS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
DISCOVER 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Meta-Analyse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. n.z.: Subgruppenanalyse nicht zutreffend. Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DSS: Dactylitis Severity Score; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensionen visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Score; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PAP: Patient's Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PCS: Physical Component Score; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; SJC66: Swollen Joint Count 66; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TJC68: Tender Joint Count 68; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)											

Tabelle 4 -191 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2) für Charakteristika der Therapiehistorie

Endpunkt										
Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Ab- bruch der vorher- igen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Thera- pie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	●	●	n.z.	○	n.z.	●	●	●	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	n.d.	●
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Mittlere absolute Veränderung im TJC68										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	●	●	n.z.	○	n.z.	●	●	●	n.z.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Ab- bruch der vorher- igen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Thera- pie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Mittlere absolute Veränderung im SJC66										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	●	●	n.z.	○	n.z.	●	●	●	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	●	n.d.	n.z.	○	n.z.	n.d.	●	●	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	n.d.	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	n.d.	●	n.z.
Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Ab- bruch der vorher- igen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Thera- pie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	●	●	n.z.	○	n.z.	●	●	●	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	●	●	n.z.	○	n.z.	●	●	●	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Ab- bruch der vorher- igen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Thera- pie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Absoluter LEI-Score von 0										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Absoluter DSS von 0										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
BASDAI 50-Ansprechen										
COSMOS	n.z.	●	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	●
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	●	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Ab- bruch der vorher- igen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Thera- pie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	n.d.	●
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PASI 90-Ansprechen										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PASI 100-Ansprechen										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Ab- bruch der vorher- igen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Thera- pie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Absoluter PASI-Score ≤ 1										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PASI 90-Ansprechen (Sensitivitätsanalyse)										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	○	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PASI 100-Ansprechen (Sensitivitätsanalyse)										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Ab- bruch der vorher- igen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Thera- pie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Absoluter PASI-Score ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	●	n.d.	n.z.	○	n.z.	n.d.	●	●	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Absoluter DLQI-Score ≤ 1										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Absoluter DLQI-Score ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte										

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Ab- bruch der vorher- igen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Thera- pie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	●	●	n.z.	○	n.z.	●	●	●	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Ab- bruch der vorher- igen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Thera- pie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	●	n.d.	n.z.	○	n.z.	n.d.	●	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte										
COSMOS	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	●	●	n.z.	○	n.z.	●	●	●	n.z.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Ab- bruch der vorher- igen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Thera- pie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	n.d.	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	n.d.	●	n.z.
Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte										
COSMOS	n.z.	●	n.d.	n.z.	●	n.z.	n.d.	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Jegliche unerwünschte Ereignisse										
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	●	●	n.z.	○	n.z.	●	●	●	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse										
COSMOS	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	●

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Ab- bruch der vorher- igen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Thera- pie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	●	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität										
COSMOS	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen										
COSMOS	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen										

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Ab- bruch der vorher- igen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Thera- pie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
COSMOS	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	●
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	●	●	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen										
COSMOS	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden										
COSMOS	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	●	n.z.	●	●	●	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Ab- bruch der vorher- igen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Thera- pie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Thera- pie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle										
COSMOS	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen										
COSMOS	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DISCOVER 1	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Meta-Analyse	n.z.	n.d.	n.d.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
PSUMMIT 2	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
Indirekter Vergleich	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.d.	n.z.	n.d.	n.d.	n.d.	n.z.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. n.z.: Subgruppenanalyse nicht zutreffend. Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DSS: Dactylitis Severity Score; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensionen visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Score; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PAP: Patient's Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PCS: Physical Component Score; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; SJC66: Swollen Joint Count 66; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TJC68: Tender Joint Count 68; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-192 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-192: Interaktions-p-Wert der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2) für demographische Charakteristika

Endpunkt						
Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen						
COSMOS	p=0,3569	k.A.	p=0,7828	p=0,3539	p=0,2447	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	p=NA	p=NA	p=0,2736	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,7988	k.A.	p=0,6235	p=0,4465	p=0,1515	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,1888	p=NA	p=NA	k.A.	p=0,9275	p=0,3247
Indirekter Vergleich	p=0,2127	k.A.	p=0,5545	k.A.	p=0,8312	k.A.
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen						
COSMOS	p=0,0590	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,1268	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Mittlere absolute Veränderung im TJC68						
COSMOS	p=0,1009	k.A.	p=0,2311	p=0,1729	p=0,1038	k.A.

Endpunkt						
Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
DISCOVER 1	p=0,9419	p=0,7083	p=0,4955	p=0,4489	p=0,7109	p=0,7482
Meta-Analyse	p=0,4178	k.A.	p=0,2089	p=0,7810	p=0,5743	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,2102	p=NA	p=0,0292	k.A.	p=0,9097	p=0,8395
Indirekter Vergleich	p=0,4938	k.A.	p=0,0777	k.A.	p=0,7237	k.A.
Mittlere absolute Veränderung im SJC66						
COSMOS	p=0,1656	k.A.	p=0,5071	p=0,4092	p=0,2030	k.A.
DISCOVER 1	p=0,2411	p=0,0450	p=0,7321	p=0,7837	p=0,6799	p=0,5933
Meta-Analyse	p=0,6215	k.A.	p=0,3331	p=0,7372	p=0,1119	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,1756	p=NA	p=0,1481	k.A.	p=0,5757	p=0,1065
Indirekter Vergleich	p=0,2563	k.A.	p=0,0651	k.A.	p=0,8718	k.A.
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte						
COSMOS	p=0,2074	k.A.	p=0,1360	p=0,9087	p=0,2038	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	p=0,1191	p=NA	p=0,4287	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,4711	k.A.	p=0,3530	p=0,9304	p=0,1457	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,8134	p=NA	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=0,9184	k.A.	p=0,3624	k.A.	k.A.	k.A.
Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte						
COSMOS	p=0,4853	k.A.	p=0,8985	p=0,2693	p=0,8104	k.A.

Endpunkt						
Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=NA	k.A.	p=0,9642	p=NA	p=0,8464	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score						
COSMOS	p=0,1601	k.A.	p=0,8087	p=0,2736	p=0,1113	k.A.
DISCOVER 1	p=0,2639	p=0,6462	p=0,0315	p=0,4591	p=0,7098	p=0,1143
Meta-Analyse	p=0,9100	k.A.	p=0,9445	p=0,6011	p=0,4694	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,8830	p=NA	p=0,0685	k.A.	p=0,9202	p=0,1852
Indirekter Vergleich	p=0,9279	k.A.	p=0,0168	k.A.	p=0,9390	k.A.
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score						
COSMOS	p=0,0334	k.A.	p=0,6109	p=0,4531	p=0,1222	k.A.
DISCOVER 1	p=0,0472	p=0,7372	p=0,0549	p=0,1744	p=0,4885	p=0,2933
Meta-Analyse	p=0,6355	k.A.	p=0,9342	p=0,3880	p=0,3009	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,7631	p=NA	p=0,0524	k.A.	p=0,9665	p=0,2397
Indirekter Vergleich	p=0,6019	k.A.	p=0,0163	k.A.	p=0,8585	k.A.
Absoluter LEI-Score von 0						
COSMOS	p=0,1311	k.A.	p=0,5619	p=0,1106	p=0,0458	k.A.

Endpunkt						
Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,2029	k.A.	p=0,4712	p=0,1422	p=0,1951	k.A.
Absoluter DSS von 0						
COSMOS	p=0,1185	k.A.	p=0,3372	p=0,3639	p=0,8565	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,2080	k.A.	p=0,7688	p=0,3370	p=0,8921	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
BASDAI 50-Ansprechen						
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte						
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,7458	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,8760	k.A.	p=NA	p=NA	k.A.	k.A.

Endpunkt						
Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PASI 90-Ansprechen						
COSMOS	p=0,6111	k.A.	p=0,1458	p=0,9928	p=0,8824	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,9570	k.A.	p=0,8835	p=0,5805	p=0,5205	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PASI 100-Ansprechen						
COSMOS	p=0,5738	k.A.	p=NA	p=0,9775	p=0,9105	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,5949	k.A.	p=0,9824	p=0,9984	p=0,9309	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Absoluter PASI-Score ≤ 1						
COSMOS	p=0,7650	k.A.	p=0,1736	p=0,5395	p=0,8401	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,7262	k.A.	p=0,8394	p=0,5897	p=0,6381	k.A.

Endpunkt						
Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PASI 90-Ansprechen (Sensitivitätsanalyse)						
COSMOS	p=0,5819	k.A.	p=0,0361	p=0,4633	p=0,5510	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	p>0,9999	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,9180	k.A.	p=0,2815	p=0,7469	p=0,5640	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PASI 100-Ansprechen (Sensitivitätsanalyse)						
COSMOS	p=0,9258	k.A.	p=0,0489	p=0,5926	p=0,9105	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,8890	k.A.	p=0,5541	p=0,5301	p=0,6998	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Absoluter PASI-Score ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)						
COSMOS	p=0,5686	k.A.	p=0,0164	p=0,8954	p=0,7993	k.A.
DISCOVER 1	p=0,2867	p>0,9999	p=NA	p=0,0999	p=NA	k.A.
Meta-Analyse	p=0,4150	k.A.	p=0,0091	p=0,9235	p=0,9873	k.A.

Endpunkt						
Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
PSUMMIT 2	p=0,4171	p=NA	p=0,7078	k.A.	k.A.	p=0,7920
Indirekter Vergleich	p=0,6283	k.A.	p=0,4489	k.A.	k.A.	k.A.
Absoluter DLQI-Score ≤ 1						
COSMOS	p=0,1696	k.A.	p=NA	p=0,3118	p=0,4810	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Absoluter DLQI-Score ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)						
COSMOS	p=0,6744	k.A.	p=0,8058	p=0,6295	p=0,1053	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,8940	p=NA	p=NA	k.A.	k.A.	p=0,2324
Indirekter Vergleich	p=0,5368	k.A.	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte						
COSMOS	p=0,7433	k.A.	p=0,3534	p=0,6935	p=0,2908	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,1561	p=NA	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=0,6152	k.A.	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.
Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte						
COSMOS	p=0,7433	k.A.	p=0,3534	p=0,6935	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt						
Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte						
COSMOS	p=0,2594	k.A.	p=0,7948	p=0,0741	p=0,0545	k.A.
DISCOVER 1	p=0,7216	p=0,6922	p=NA	p=0,1458	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,2246	k.A.	p=0,5446	p=0,3449	p=0,0696	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,7627	p=NA	p=NA	k.A.	p=0,9623	p=0,4709
Indirekter Vergleich	p=0,3681	k.A.	p=0,5221	k.A.	p=0,4122	k.A.
Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte						
COSMOS	p=0,8339	k.A.	p=0,2340	p=0,0591	p=0,3571	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,6683	k.A.	p=0,6807	p=0,1527	p=0,2483	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte						
COSMOS	p=0,9455	k.A.	p=0,9486	p=0,1719	p=0,6344	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	p=0,8737	p=NA	p=0,3137	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,7850	k.A.	p=0,9440	p=0,2279	p=0,6580	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,9946	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,3171
Indirekter Vergleich	p=0,9102	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt						
Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte						
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte						
COSMOS	p=0,3966	k.A.	p=0,2809	p=0,1728	p=0,1601	k.A.
DISCOVER 1	p=0,5844	p=0,1861	k.A.	p=0,3711	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,1511	k.A.	p=0,9945	p=0,0464	p=0,1512	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,5564	p=NA	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=0,1968	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte						
COSMOS	p=0,6685	k.A.	p=0,1749	p=0,9454	p=0,8664	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,4507	k.A.	p=0,2162	p=0,7213	p=NA	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt						
Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
Jegliche unerwünschte Ereignisse						
COSMOS	p=0,5348	k.A.	p=0,6570	p=0,9153	p=0,8359	k.A.
DISCOVER 1	p=0,7984	p=0,9843	p=0,4459	p=0,4194	p=0,9889	k.A.
Meta-Analyse	p=0,6500	k.A.	p=0,1049	p=0,4235.	p=0,7707	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,9614	p=NA	p=0,9839	k.A.	p=0,7455	p=0,4150
Indirekter Vergleich	p=0,9183	k.A.	p=0,8899	k.A.	p=0,7624	k.A.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität						
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen						
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen						
COSMOS	p=0,1922	k.A.	p=0,6234	p=0,0106	p=0,5780	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,1989	k.A.	p=0,5937	p=0,3696	p=0,2646	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,9960	p=NA	p=0,6658	k.A.	p=0,7354	p=0,7021
Indirekter Vergleich	p=0,4540	k.A.	p=0,6042	k.A.	p=0,1994	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen						
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt						
Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden						
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,9576	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle						
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen						
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
p=: A priori geplante Subgruppenanalyse. o: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. k.A.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. k.A.: Subgruppenanalyse nicht zutreffend. Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DSS: Dactylitis Severity Score; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensionen visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Score; k.A.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PAP: Patient's						

Endpunkt						
Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter (Jahre) zu Baseline	Gewicht (kg) zu Baseline	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Geografische Region
Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PCS: Physical Component Score; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; SJC66: Swollen Joint Count 66; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TJC68: Tender Joint Count 68; UE: Unerwünschte Ereignisse						
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)						

Tabelle 4 -193 Interaktions-p-Wert der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2) für demographische Charakteristika für erkrankungsspezifische Charakteristika

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerzempfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen											
COSMOS	p=0,3693	p=NA	p=0,7417	p=0,2987	p=0,4703	p=0,8421	p=0,8861	p=0,661	p=0,5095	p=0,8866	k.A.
DISCOVER 1	p=NA	k.A.	p=0,4213	p=0,3643	p=0,6201	k.A.	k.A.	p=0,8534	k.A.	k.A.	p=0,3068
Meta-Analyse	p=0,2032	p=0,2178	p=0,7790	p=0,6348	p=0,7733	p=0,9946	p=0,9609	p=0,7432	p=0,6248	p=0,9003	k.A.
PSUMMIT 2	p=NA	k.A.	k.A.	p=0,6188	p=0,8628	p=0,1391	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=0,2721	k.A.	k.A.	p=0,5207	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen											
COSMOS	p=NA	k.A.	p=0,7451	k.A.	p=NA	p=NA	k.A.	p=0,3748	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=NA	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=NA	k.A.	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Mittlere absolute Veränderung im TJC68											
COSMOS	p=0,2362	p=0,9690	p=0,5033	p=0,2994	p=0,2572	p=0,7258	p=0,1148	p=0,874	p=0,7563	p=0,8455	k.A.
DISCOVER 1	p=0,8003	p=0,4565	p=0,4895	p=0,6356	p=0,0030	p=0,3393	p=0,4159	p=0,5836	p=0,0825	p=0,6712	p=0,4724

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Meta-Analyse	p=NA	p=0,3533	p=0,5462	p=0,0173	p=0,5045	p=0,9850	p=0,2778	p=0,9320	p=0,8717	p=0,6227	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,0333	p=0,1844	p=0,5161	p=0,2238	p=0,2406	p=0,2397	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=NA	p=0,1303	p=0,5385	p=0,0207	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Mittlere absolute Veränderung im SJC66											
COSMOS	p=0,5685	p=0,9315	p=0,2766	p=0,1295	p=0,2629	p=0,8097	p=0,5986	p=0,8266	p=0,2088	p=0,2405	k.A.
DISCOVER 1	p=0,8534	p=0,9002	p=0,0836	p=0,9268	p=0,3611	p=0,3469	p=0,4055	p=0,2435	p=0,2887	p=0,5621	p=0,4857
Meta-Analyse	p=NA	p=0,3533	p=0,5462	p=0,0173	p=0,5045	p=0,9850	p=0,2778	p=0,9320	p=0,8717	p=0,6227	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,1202	p=0,0067	p=0,0475	p=0,1353	p=0,2742	p=0,0749	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=NA	p=0,5473	p=0,9847	p=0,1204	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte											
COSMOS	p=0,7674	p=0,8648	p=0,6665	p=0,6498	p=0,7314	p=0,8903	p=0,1854	p=0,4266	p=0,7062	p=0,6224	k.A.
DISCOVER 1	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,2098	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,3334
Meta-Analyse	p=NA	p=0,9096	p=0,5144	p=0,7611	p=0,3717	p=0,7212	p=0,3278	p=0,4038	p=0,8238	p=0,2583	k.A.
PSUMMIT 2	p=NA	k.A.	k.A.	p=0,7924	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=NA	k.A.	k.A.	p=0,4991	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte											
COSMOS	p=NA	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=0,0200	p=0,2682	p=0,7678	p=0,0839	p=0,4994	k.A.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=NA	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=NA	p=0,3439	p=NA	p=NA	p=0,8036	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score											
COSMOS	p=0,9037	p=0,6235	p=0,8671	p=0,5100	p=0,2147	p=0,5178	p=0,7623	p=0,6334	p=0,1298	p=0,4711	k.A.
DISCOVER 1	p=0,6478	p=0,7809	p=0,3198	p=0,0469	p=0,0081	p=0,4383	p=0,9213	p=0,1192	p=0,3241	p=0,0189	p=0,0390
Meta-Analyse	p=NA	p=0,2743	p=0,9465	p=0,7464	p=0,4854	p=0,5752	p=0,4617	p=0,9037	p=0,8907	p=0,5489	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,0102	p=0,9967	p=0,2379	p=0,0442	p=0,1366	p=0,5589	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=NA	p=0,6277	p=0,9793	p=0,3170	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score											
COSMOS	p=0,8014	p=0,7368	p=0,7387	p=0,4072	p=0,3767	p=0,9394	p=0,6587	p=0,7394	p=0,5907	p=0,7550	k.A.
DISCOVER 1	p=0,5278	p=0,9005	p=0,2193	p=0,0009	p=0,0019	p=0,9157	p=0,9444	p=0,3765	p=0,1959	p=0,0073	p=0,4805
Meta-Analyse	p=NA	p=0,1020	p=0,8103	p=0,9462	p=0,3622	p=0,9460	p=0,6792	p=0,7749	p=0,9847	p=0,6659	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,0176	p=0,9811	p=0,2148	p=0,0640	p=0,3362	p=0,6230	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=NA	p=0,6277	p=0,9793	p=0,3170	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Absoluter LEI-Score von 0											

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
COSMOS	p=0,2758	p=0,9317	p=0,1092	p=0,1666	p=0,6532	p=0,3108	p=0,4564	k.A.	p=0,1998	p=0,2211	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,4480	p=0,8968	p=0,1482	p=0,0766	p=0,5016	p=0,6594	p=0,5139	k.A.	p=0,3453	p=0,3084	k.A.
Absoluter DSS von 0											
COSMOS	p=0,5611	p=0,8645	p=0,3639	p=0,2199	p=0,4746	p=0,6520	k.A.	p=0,0788	p=0,2290	p=0,2998	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA
Meta-Analyse	p=0,6355	p=0,8993	p=0,2483	p=0,2079	p=0,8419	p=0,3721	k.A.	p=0,3825	p=0,3541	p=0,5907	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
BASDAI 50-Ansprechen											
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte											
COSMOS	p=0,5922	k.A.	k.A.	p=0,736	p=0,3933	p=0,6941	p=0,8958	p=0,6853	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=NA	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PASI 90-Ansprechen											
COSMOS	p=0,8785	p=NA	p=0,7618	p=0,7832	p=0,6633	p=0,6331	p=0,2991	p=0,6996	p=0,1347	p=0,8546	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,9948	p=0,3663	p=0,8718	p=0,5239	p=0,8677	p=0,8603	p=0,6449	p=0,2772	p=0,9120	p=0,6781	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PASI 100-Ansprechen											
COSMOS	p=0,3003	p=NA	p=0,8287	p=0,7859	p=NA	p=0,7289	p=0,4517	p=0,5123	p=0,4523	p=0,2024	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,3338	p=0,7752	p=0,9633	p=0,9576	p=0,6831	p=0,9062	p=NA	p=0,2414	p=0,6065	p=0,9127	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Absoluter PASI-Score ≤ 1											

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
COSMOS	p=0,6992	p=NA	p=0,8144	p=0,2826	p=0,8454	p=0,6093	p=0,4328	p=0,4857	p=0,2642	p=0,9723	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,8235	p=0,4178	p=0,8771	p=0,2490	p=0,5697	p=0,8533	p=0,8862	p=0,1608	p=0,7105	p=0,9438	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PASI 90-Ansprechen (Sensitivitätsanalyse)											
COSMOS	p=0,9330	p=0,1241	p=0,7351	p=0,6052	p=0,2134	p=0,2492	p=0,6634	p=0,6964	p=0,1039	p=0,8411	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,7469	p=0,3425	p=0,8686	p=0,9690	p=0,7560	p=0,6973	p=0,7289	p=0,7764	p=0,9537	p=0,8548	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PASI 100-Ansprechen (Sensitivitätsanalyse)											
COSMOS	p=0,8806	p=NA	p=0,7656	p=0,4086	p=0,1040	p=0,4816	p=0,6522	p=0,9088	p=0,5002	p=0,3439	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,6858	p=0,7657	p=0,8047	p=0,8639	p=0,9132	p=0,8920	p=0,7471	p=0,4313	p=0,8388	p=0,8297	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Absoluter PASI-Score ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)											
COSMOS	p=0,7394	p=0,2338	p=0,4494	p=0,9657	p=0,5479	p=0,9678	p=0,8288	p=0,8935	p=0,0635	p=0,7633	k.A.
DISCOVER 1	p=NA	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,2248	k.A.	k.A.	p=0,4711	p=NA	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=0,8235	p=0,4178	p=0,8771	p=0,2490	p=0,5697	p=0,8533	p=0,8862	p=0,1608	p=0,7105	p=0,9438	k.A.
PSUMMIT 2	p=NA	p=0,0233	p=NA	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=0,6147	p=0,2596	p=NA	p=0,4246	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Absoluter DLQI-Score ≤ 1											
COSMOS	p=NA	p=NA	p=NA	p=0,4810	p=NA	p=0,8114	p=0,2167	p=0,2415	p=NA	p=0,4850	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Absoluter DLQI-Score ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)											
COSMOS	p=NA	p=NA	p=0,6224	p=0,1385	p=0,0744	p=0,3036	p=0,5164	p=0,4208	p=NA	p=NA	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,9995	p=0,0228	p=0,3348	p=0,4917	k.A.	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=0,4743	p=0,5327	p=0,9002	p=0,8111	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte											
COSMOS	p=0,3429	p=0,3338	p=0,4088	p=0,8637	p=0,3023	p=0,9259	p=0,1876	p=0,8995	p=0,2014	p=0,6751	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,9995	k.A.	k.A.	p=0,4917	k.A.	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Indirekter Vergleich	p=0,8099	k.A.	k.A.	p=0,9076	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte											
COSMOS	p=0,6589	k.A.	p=0,1007	p=0,193	p=0,5714	p=NA	p=0,8719	p=0,6356	p=0,9167	p=0,2002	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte											
COSMOS	p=0,7820	p=0,8905	p=0,4504	p=0,4832	p=0,3257	p=0,3214	p=0,9970	p=0,4222	p=0,6044	p=0,6616	k.A.
DISCOVER 1	p=NA	k.A.	p=0,6159	p=0,3435	p=0,2816	k.A.	p=0,4203	p=0,9619	p=0,9999	k.A.	p=0,0899
Meta-Analyse	p=NA	p=0,9219	p=0,2594	p=0,5271	p=0,2183	p=0,2618	p=0,5881	p=0,5055	p=0,9182	p=0,4822	k.A.
PSUMMIT 2	p=NA	k.A.	p=0,9715	p=0,9260	p=0,0910	p=0,2071	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=NA	k.A.	p=0,3707	p=0,8395	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte											
COSMOS	p=NA	p=NA	p=0,5301	k.A.	p=NA	p=0,5106	p=0,9671	p=0,5067	p=0,9575	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=NA	p=NA	p=0,8832	p=0,2818	p=0,2816	p=0,6456	p=0,4494	p=0,4291	p=NA	p=0,5759	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte											
COSMOS	p=0,4616	p=0,7286	p=0,3636	p=0,4626	p=0,3487	p=0,6580	p=0,2891	p=0,4732	p=0,6935	p=0,8014	k.A.
DISCOVER 1	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,2181
Meta-Analyse	p=NA	p=0,5988	p=0,1368	p=0,5185	p=0,4957	p=0,9896	p=0,5232	p=0,5780	p=0,8037	p=0,6852	k.A.
PSUMMIT 2	p=NA	k.A.	k.A.	p=0,7534	k.A.	p=0,2316	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=NA	k.A.	k.A.	p=0,3157	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte											
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte											
COSMOS	p=0,3031	p=0,1021	p=0,7968	p=0,4308	p=0,3773	p=0,9638	p=0,6206	p=0,7311	p=0,4548	p=0,7123	k.A.
DISCOVER 1	p=NA	k.A.	p=0,6707	k.A.	p=0,4253	k.A.	p=0,1126	p=0,4416	k.A.	k.A.	p=0,2181
Meta-Analyse	p=NA	p=0,1222	p=0,7755	p=0,5480	p=0,4166	p=0,9713	p=0,9153	p=0,8807	p=0,4963	p=0,5489	k.A.
PSUMMIT 2	p=NA	k.A.	k.A.	p=0,1982	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Indirekter Vergleich	p=NA	k.A.	k.A.	p=0,1265	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte											
COSMOS	p=0,7424	p=NA	p=0,2402	p=0,4537	p=0,1851	p=0,5049	p=0,4715	p=0,9583	p=0,6260	p=0,6376	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=NA	p=NA	p=0,0671	p=0,1442	p=0,1512	p=0,5106	p=0,7776	p=NA	p=0,9378	p=0,3392	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschte Ereignisse											
COSMOS	p=0,7327	p=0,3880	p=0,3695	p=0,6333	p=0,2825	p=0,6877	p=0,2500	p=0,4217	p=0,4001	p=0,3764	k.A.
DISCOVER 1	p=NA	p=0,9835	p=0,8889	p=0,7163	p=0,9606	p=0,9263	p=0,7703	p=0,3384	p=0,3248	k.A.	p=0,7148
Meta-Analyse	p=NA	p=0,2845	p=0,1809	p=0,4320	p=0,0780	k.A.	p=0,1676	p=0,1311	p=0,2042	p=0,4549	k.A.
PSUMMIT 2	p=0,4861	p=0,7145	p=0,8719	p=0,5075	p=0,9900	p=0,9234	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=0,9599	p=0,2472	p=0,6548	p=0,9227	p=0,8901	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse											
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	p=	k.A.	p=	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität											
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen											
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen											
COSMOS	p=0,1615	p=0,7328	p=0,4541	p=0,1456	p=0,0758	p=0,2923	p=0,7053	p=0,7665	p=0,4519	p=0,8972	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
Meta-Analyse	p=NA	p=0,4242	p=0,3625	p=0,3211	p=0,0931	p=0,1517	p=0,9341	p=0,9430	p=0,4889	p=0,7585	k.A.
PSUMMIT 2	p=NA	p=0,9695	p=0,6453	p=0,7145	p=0,2695	p=0,7906	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=NA	p=0,8843	p=0,4714	p=0,5234	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen											
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden											
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	p=	k.A.	k.A.	p=	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	p=	k.A.	k.A.	p=	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle											
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Erkrankungsdauer PsA (Jahre)	PsA Subtyp	Geschwollene Gelenke zu Baseline	Druckschmerz- empfindliche Gelenke zu Baseline	HAQ-DI-Wert zu Baseline	CRP-Wert zu Baseline	Daktylitis zu Baseline	Enthesitis zu Baseline	PASI-Wert zu Baseline	BSA-Wert zu Baseline	IGA-Wert zu Baseline
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen											
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
p=: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. k.A.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. k.A.: Subgruppenanalyse nicht zutreffend. Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DSS: Dactylitis Severity Score; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensionen visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Score; k.A.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PAP: Patient's Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PCS: Physical Component Score; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; SJC66: Swollen Joint Count 66; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TJC68: Tender Joint Count 68; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)											

Tabelle 4 -194: Interaktions-p-Wert der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2) für Charakteristika der Therapiehistorie

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen										
COSMOS	k.A.	p=0,9664	p=0,6134	k.A.	p=0,8608	k.A.	p=0,5871	p=0,9927	p=0,2526	p=0,5044
DISCOVER 1	k.A.	p=0,8907	p=NA	k.A.	p=0,7948	k.A.	p=0,8249	p=0,5375	p=0,5746	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,7391	p=0,7071	k.A.	p=0,7651	k.A.	p=0,9266	p=0,7158	p=0,2815	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,2718	p=0,2486	p=0,3573	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=0,3637	p=0,6881	k.A.
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen										
COSMOS	k.A.	p=0,6647	p=NA	k.A.	p=0,1021	k.A.	p=NA	p=0,3573	k.A.	p=NA
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=NA	p=NA	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=NA	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Mittlere absolute Veränderung im TJC68										
COSMOS	k.A.	p=0,7295	p=0,4866	k.A.	p=0,8244	k.A.	p=0,8358	p=0,4302	p=0,6004	p=0,7510
DISCOVER 1	k.A.	p=0,0879	p=0,8259	k.A.	p=0,2455	k.A.	p=0,0094	p=0,0974	p=0,3308	k.A.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Meta-Analyse	k.A.	p=0,8018	p=0,9368	k.A.	p=0,6123	k.A.	p=0,7510	p=0,2904	p=0,7106	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,0238	p=0,8137	p=0,3743	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=0,7121	p=0,9157	k.A.
Mittlere absolute Veränderung im SJC66										
COSMOS	k.A.	p=0,9381	p=0,4824	k.A.	p=0,7320	k.A.	p=0,5418	p=0,3446	p=0,4323	p=0,3557
DISCOVER 1	k.A.	p=0,7731	p=0,1901	k.A.	p=0,7388	k.A.	p=0,8979	p=0,3312	p=0,1723	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,3234	p=0,8942	k.A.	p=0,7276	k.A.	p=0,8207	p=0,9172	p=0,5818	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,0268	p=0,3453	p=0,4704	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=0,2190	p=0,2333	k.A.
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte										
COSMOS	k.A.	p=0,7852	p=0,6171	k.A.	p=0,3729	k.A.	p=0,5118	p=0,5301	p=0,9640	p=0,4759
DISCOVER 1	k.A.	p=0,5661	k.A.	k.A.	p=0,7483	k.A.	p=0,5395	p=0,8038	p=0,6548	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,6445	p=0,5531	k.A.	p=0,2899	k.A.	p=0,7226	p=0,4337	p=0,8285	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,9200	k.A.	p=0,7598	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,8202	k.A.
Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte										

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
COSMOS	k.A.	p=0,9945	p=0,4818	k.A.	p=0,4383	k.A.	p=NA	p=0,8481	p=0,9442	p>0,9999
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=NA	p=NA	k.A.	p=0,5582	k.A.	p=0,8591	p=NA	p=NA	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score										
COSMOS	k.A.	p=0,3861	p=0,6802	k.A.	p=0,3907	k.A.	p=0,8747	p=0,0460	p=0,5948	p=0,2048
DISCOVER 1	k.A.	p=0,6604	p=0,9771	k.A.	p=0,3771	k.A.	p=0,7698	p=0,7951	p=0,1100	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,3484	p=0,2332	k.A.	p=0,9846	k.A.	p=0,5664	p=0,3337	p=0,3180	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,6498	p=0,2948	p=0,8240	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=0,2803	p=0,6616	k.A.
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score										
COSMOS	k.A.	p=0,3033	p=0,8254	k.A.	p=0,8945	k.A.	p=0,9571	p=0,7090	p=0,7849	p=0,431
DISCOVER 1	k.A.	p=0,9561	p=0,9784	k.A.	p=0,4508	k.A.	p=0,8218	p=0,3579	p=0,0444	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,7686	p=0,5537	k.A.	p=0,5832	k.A.	p=0,4818	p=0,8938	p=0,8300	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,7321	p=0,3259	p=0,7719	k.A.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=0,0829	p=0,7549	k.A.
Absoluter LEI-Score von 0										
COSMOS	k.A.	p=0,3659	p=0,5724	k.A.	p=0,1517	k.A.	p=0,7545	p=0,4560	p=0,1621	p=0,5665
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,2109	p=0,6085	k.A.	p=0,2358	k.A.	p=0,9333	p=NA	p=0,2063	k.A.
Absoluter DSS von 0										
COSMOS	k.A.	p=0,4190	p=0,3198	k.A.	p=0,0517	k.A.	p=NA	p=0,046	p=0,0361	p=NA
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,5826	p=0,5028	k.A.	p=0,3754	k.A.	p=0,1907	p=0,5197	p=0,1012	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
BASDAI 50-Ansprechen										
COSMOS	k.A.	p=0,4143	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte										
COSMOS	k.A.	p=0,4795	p=0,0452	k.A.	p=0,6236	k.A.	p=NA	p=0,5915	k.A.	p=NA
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=NA	p=0,8469	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=0,6925	p=NA	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PASI 90-Ansprechen										
COSMOS	k.A.	p=0,5607	p=NA	k.A.	p=0,3095	k.A.	p=0,2146	p=0,7145	p=0,3747	p=NA
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,4192	p=0,3749	k.A.	p=0,6736	k.A.	p=0,6123	p=0,7918	p=0,3352	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PASI 100-Ansprechen										
COSMOS	k.A.	p=0,5550	p=0,5746	k.A.	p=0,0420	k.A.	p=0,3080	p=0,8493	p=0,4417	p=NA
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Meta-Analyse	k.A.	p=0,3588	p=0,3640	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,4837	p=0,7800	p=0,5041	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Absoluter PASI-Score ≤ 1										
COSMOS	k.A.	p=0,6394	p=NA	k.A.	p=0,9402	k.A.	p=0,0935	p=0,6045	p=0,824	p=NA
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,3738	p=0,6225	k.A.	p=0,8789	k.A.	p=0,4594	p=0,7432	p=0,9530	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PASI 90-Ansprechen (Sensitivitätsanalyse)										
COSMOS	k.A.	p=0,2853	p=0,7405	k.A.	p=0,8223	k.A.	p=0,3866	p=0,4029	p=0,9272	p=NA
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,5927	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,3165	p=0,5621	k.A.	p=0,9640	k.A.	p=0,6321	p=0,7736	p=0,6158	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PASI 100-Ansprechen (Sensitivitätsanalyse)										

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
COSMOS	k.A.	p=0,4094	p=0,8852	k.A.	p=0,3830	k.A.	p=0,4759	p=0,7986	p=0,4817	p=NA
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,7277	p=0,4257	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,8934	p=0,8852	p=0,4310	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Absoluter PASI-Score ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)										
COSMOS	k.A.	p=0,9641	p=0,6892	k.A.	p=0,8595	k.A.	p=0,6025	p=0,8441	p=0,3591	p=0,2775
DISCOVER 1	k.A.	p=0,2543	k.A.	k.A.	p=0,0743	k.A.	k.A.	p=0,2225	p=0,7165	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,4211	p=0,6168	k.A.	p=0,6051	k.A.	p=0,9442	p=0,8483	p=0,6463	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,0024	p=0,0782	p=0,9879	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=0,1109	p=0,7573	k.A.
Absoluter DLQI-Score ≤ 1										
COSMOS	k.A.	p=0,0100	p=NA	k.A.	p=0,3415	k.A.	p=NA	p=0,4210	p=0,1760	p=NA
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Absoluter DLQI-Score ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)										

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
COSMOS	k.A.	p=0,0112	p=0,8681	k.A.	p=0,0700	k.A.	p=0,6062	p=0,9197	p=0,0071	p=NA
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,004	p=0,2938	p=0,2928	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=0,5230	p=0,3255	k.A.
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte										
COSMOS	k.A.	p=0,6359	p=0,6951	k.A.	p=0,0754	k.A.	p=0,7167	p=0,0401	p=0,9392	p=NA
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,5692	p=0,0792	p=0,9660	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=0,6241	p=0,9339	k.A.
Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte										
COSMOS	k.A.	p=0,0716	p=NA	k.A.	p=0,1243	k.A.	p=NA	p=0,6530	p=0,3322	p>0,9999
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte										
COSMOS	k.A.	p=0,9902	p=0,4592	k.A.	p=0,8114	k.A.	p=0,6011	p=0,7738	p=0,7659	p=0,4615
DISCOVER 1	k.A.	p=0,2907	p=0,9683	k.A.	p=0,5914	k.A.	p=0,5788	p=0,8067	p=0,4052	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,8428	p=0,6987	k.A.	p=0,5820	k.A.	p=0,7474	p=0,6346	p=0,3389	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,6723	p=0,6142	p=0,5836	k.A.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=0,7233	p=0,3646	k.A.
Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte										
COSMOS	k.A.	p=0,8044	p=0,4523	k.A.	p=0,5263	k.A.	p=0,1111	p=0,1510	p=0,3972	p>0,9999
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,8010	p=0,4238	k.A.	p=0,7397	k.A.	p=0,4199	p=0,4162	p=0,5353	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte										
COSMOS	k.A.	p=0,8748	p=0,7510	k.A.	p=0,7327	k.A.	p=0,5951	p=0,4372	p=0,8311	p=0,5209
DISCOVER 1	k.A.	p=0,2372	k.A.	k.A.	p=0,5172	k.A.	k.A.	p=0,9450	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,2132	p=0,7854	k.A.	p=0,9884	k.A.	p=0,9004	p=0,3894	p=0,9276	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,3081	p=0,0296	p=0,4206	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=0,0815	p=0,4110	k.A.
Verschlechterung im SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte										
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte										
COSMOS	k.A.	p=0,1654	p=0,6475	k.A.	p=0,2024	k.A.	p=0,4690	p=0,8653	p=0,9597	p=NA
DISCOVER 1	k.A.	p=0,5097	p=NA	k.A.	p=0,2272	k.A.	p=0,7433	p=0,1292	p=0,7438	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,6021	p=0,5736	k.A.	p=0,1842	k.A.	p=0,7107	p=0,6918	p=0,9674	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,1437	k.A.	p=0,5812	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,5390	k.A.
Verschlechterung im SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte										
COSMOS	k.A.	p=0,3105	p=0,7066	k.A.	p=0,0867	k.A.	p=0,2685	p=0,6116	p=0,4442	p=0,4003
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=NA	p=0,7109	k.A.	p=0,5861	k.A.	p=0,4150	p=0,6815	p=0,5158	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche unerwünschte Ereignisse										

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
COSMOS	k.A.	p=0,3407	p=0,6727	k.A.	p=0,6557	k.A.	p=0,3043	p=0,6746	p=0,8026	p=0,4307
DISCOVER 1	k.A.	p=0,8204	p=0,8544	k.A.	p=0,7495	k.A.	p=0,8525	p=0,5621	p=0,0475	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,3166	p=0,9004	k.A.	p=0,4213	k.A.	p=0,0260	p=0,8187	p=0,3656	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,9564	p=0,6212	p=0,4239	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=NA	p=0,4991	k.A.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse										
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=	p=	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität										
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen										
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen										
COSMOS	k.A.	p=0,9552	p=0,0839	k.A.	p=0,8640	k.A.	p=0,0046	p=0,2833	p=0,6425	p=0,3024
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	p=0,8068	p=0,8708	k.A.	p=0,9324	k.A.	p=0,1941	p=0,2781	p=0,8958	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,4553	p=0,8051	p=0,6259	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=NA	p=0,3783	p=0,6453	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen										
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden										
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	p=0,4007	p=0,8966	p=0,4109	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle										
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen										

Endpunkt Studie	Vorbehandlung TNF-Inhibitoren	Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren	Grund für den Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitoren	Vorbehandlung nicht-biologische DMARD	Begleitende Therapie mit MTX zu Baseline	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer MTX) zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Vorbehandlung Apremilast
COSMOS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
DISCOVER 1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Meta-Analyse	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PSUMMIT 2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DSS: Dactylitis Severity Score; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensionen visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Patient's Assessment of Physical Function; k.A.: keine Angabe; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Score; MTX: Methotrexat; NA: nicht berechenbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PAP: Patient's Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PCS: Physical Component Score; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; SJC66: Swollen Joint Count 66; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TJC68: Tender Joint Count 68; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

4.3.2.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für den Endpunkt TJC68 bzw. SJC 68 – RCT

Tabelle 4-195: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
		N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %- KI] ^c
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24; Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline											
< 10	COSMOS	24	6,76 (1,90)	3,86 (0,60)	-2,96 (0,64)	19	6,95 (1,77)	4,72 (0,67)	-2,11 (0,73)	-0,85 [-2,77; 1,07] p=0,3834	-0,26 [-0,87; 0,34]
	DISCOVER 1	6	5,50 (2,07)	2,07 (2,19)	-3,79 (2,48)	1	7,50 (2,12)	6,18 (4,86)	0,08 (6,06)	-3,88 [-17,60; 9,83] p=0,5613	-0,54 [-2,70; 1,62]
≥ 10 bis ≤ 15	COSMOS	43	12,06 (1,63)	6,89 (0,67)	-5,45 (0,72)	23	12,80 (1,58)	11,51 (0,91)	-0,80 (0,98)	-4,65 [-7,06; -2,25] p=0,0002	-0,98 [-1,51; - 0,44]
	DISCOVER 1	6	12,00 (2,10)	4,30 (1,95)	-8,14 (2,18)	8	13,22 (2,22)	10,56 (1,68)	-1,94 (1,87)	-6,20 [-12,00; -0,39] p=0,0368	-1,09 [-2,25; 0,07]
> 15	COSMOS	101	28,03 (12,77)	16,65 (0,95)	-10,71 (1,03)	41	26,21 (9,97)	21,19 (1,50)	-6,24 (1,63)	-4,48 [-8,28; -0,67] p=0,0212	-0,43 [-0,80; - 0,06]
	DISCOVER 1	10	33,10 (12,76)	14,19 (3,05)	-18,09 (3,34)	7	30,80 (15,41)	19,66 (3,62)	-12,76 (3,94)	-5,33 [-15,60; 4,95] p=0,3056	-0,48 [-1,46; 0,50]

Endpunkt	Studie	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
		N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %- KI] ^c
Subgruppe											
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i>-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt. b: Dargestellt anhand von Hedges' g. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler ; SMD: standardisierte mittlere Differenz; TJC68: Tender Joint Count 68 Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)											

In der Studie COSMOS ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline kein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,2994$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 10 ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 10 bis ≤ 15 ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -4,65 [-7,06; -2,25]; $p=0,0002$) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,98 [-1,51; -0,44]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie > 15 ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -4,48 [-8,28; -0,67]; $p=0,0212$) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,43 [-0,80; -0,06]) ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt keine Interaktion vor.

In der Studie DISCOVER 1 ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline kein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,6356$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 10 ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 10 bis ≤ 15 ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -6,20 [-12,00; -0,39]; $p=0,0368$) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Für die standardisierte Mittelwertdifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie > 15 ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt keine Interaktion vor.

Tabelle 4-196: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 Studien mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
		N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %- KI] ^c
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24; Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline											
≥ 5 bis < 10	PSUMMIT 2	1	9,00 (NA)	-2,05 (2,16)	-8,48 (2,41)	4	6,00 (1,16)	4,66 (0,87)	-1,85 (0,95)	-6,63 [-12,80; -0,44] p=0,0381	-2,54 [-6,60; 1,52]
≥ 10 bis ≤ 15	PSUMMIT 2	4	12,50 (1,29)	16,08 (4,33)	3,74 (4,64)	8	12,38 (1,30)	11,01 (3,05)	-1,28 (3,27)	5,02 [-6,54; 16,58] p=0,3814	0,50 [-0,72; 1,73]
> 15	PSUMMIT 2	21	31,43 (13,08)	18,71 (2,49)	-12,84 (2,68)	11	29,50 (14,15)	31,35 (3,40)	-0,19 (3,65)	-12,65 [-21,60; -3,68] p=0,0061	-1,01 [-1,78; - 0,23]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine *compound symmetry*-Matrix zugrunde gelegt.

b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; TJC68: Tender Joint Count 68

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)

In der Studie PSUMMIT 2 ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline kein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,1353$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 5 bis < 10 ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW-Differenz: -6,63 [-12,80; -0,44]; $p=0,0381$) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ustekinumab. Für die standardisierte Mittelwertdifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 10 bis ≤ 15 ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie > 15 ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW-Differenz: -12,65 [-21,60; -3,68]; $p=0,0061$) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -1,01 [-1,78; -0,23]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Ustekinumab. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet, formal liegt jedoch keine Interaktion vor.

Subgruppenanalysen der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des TJC68 weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse und indirekter Vergleich: Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 aus RCT – Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zur Baseline

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$).

Abbildung 4-169: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 (LS-MW Differenz) aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

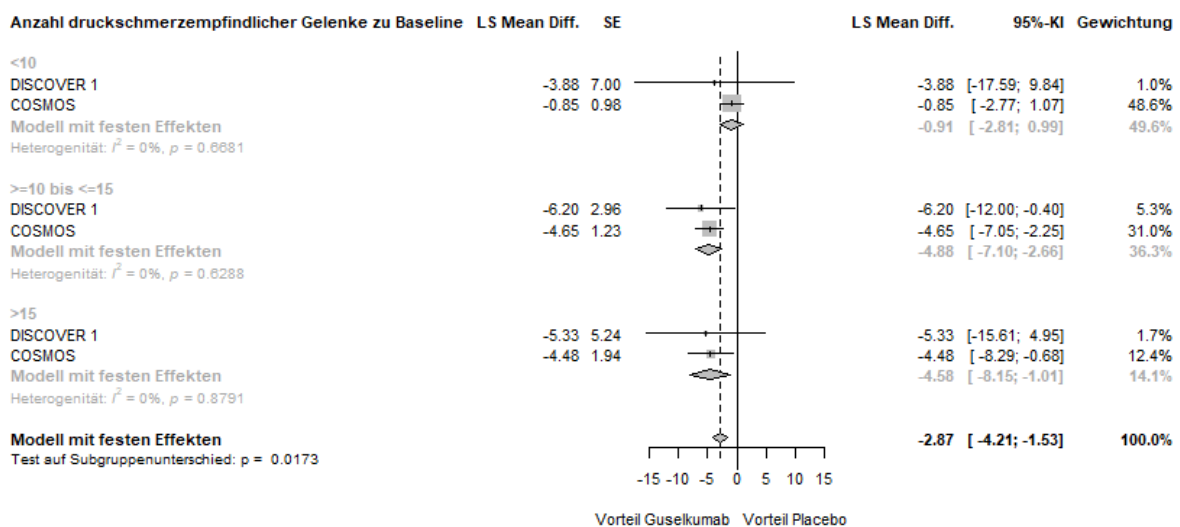


Abbildung 4-170: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 (SMD) aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

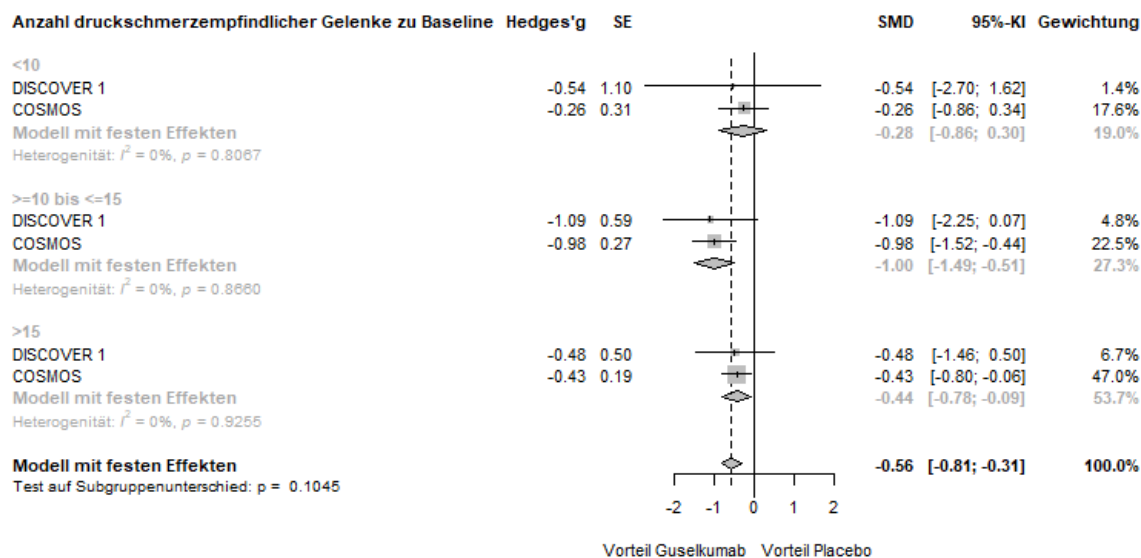


Tabelle 4-197: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt		Guselkumab Q8W vs. Ustekinumab 45 mg	
		LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Subgruppe			
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24; Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline			
< 10	Meta-Analyse	-0,91 [-2,81; 0,99] p=0,3492	-0,28 [-0,86; 0,30] p=0,3456
	Heterogenität ^b	p=0,6681	p=0,8067
≥ 10 bis ≤ 15	Meta-Analyse	-4,88 [-7,10; -2,66] p<0,0001	-1,00 [-1,49; -0,51] p<0,0001
	Heterogenität ^b	p=0,6288	p=0,8660
> 15	Meta-Analyse	-4,58 [-8,15; -1,01] p=0,0118	-0,44 [-0,78; -0,09] p=0,0135
	Heterogenität ^b	p=0,8791	p=0,9255
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MW: Mittelwert; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SMD: standardisierte mittlere Differenz; TJC68: Tender Joint Count 68 Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)			

In der Meta-Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von p=0,0173. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 10 ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 10 bis ≤ 15 ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW-Differenz: -4,88 [-7,10; -2,66]; p<0,0001) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -1,00 [-1,49; -0,51]; p<0,0001) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie > 15 ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW-Differenz: -4,58 [-8,15; -1,01]; p=0,0118) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,44 [-0,78; -0,09]; p=0,0135) ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter

Unterschied. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt keine Interaktion vor.

Tabelle 4-198: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2)

Endpunkt	Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
Subgruppe		LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24; Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline							
≥ 10 bis ≤ 15	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-4,88 [-7,10; -2,66]	-1,00 [-1,49; -0,51]	5,02 [-6,54; 16,58]	0,50 [-0,72; 1,73]	-9,90 [-21,67; 1,87] p=0,0994	-1,50 [-2,82; -0,18] p=0,0258
> 15	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-4,58 [-8,15; -1,01]	-0,44 [-0,78; -0,09]	-12,65 [-21,60; -3,68]	-1,01 [-1,78; -0,23]	8,07 [-1,58; 17,71] p=0,1011	0,57 [-0,28; 1,42] p=0,1852
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i> -Matrix zugrunde gelegt. b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; TJC68: Tender Joint Count 68 Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)							

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0207$. Für die Kategorie < 10 (COSMOS und DISCOVER 1) bzw. ≥ 5 bis < 10 (PSUMMIT 2) wird kein indirekter Vergleich durchgeführt, da die auf Studienebene gewählten Kategorien nicht übereinstimmen. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 10 bis ≤ 15 ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte kein signifikanter Unterschied. Für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -1,50 [-2,82; -0,18]; $p=0,0258$) ergibt sich ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie > 15 ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.2.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt PatGA - indirekter Vergleich

Tabelle 4-199: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
		N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %- KI] ^c
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24; Subgruppe: Alter zu Baseline											
< 45 Jahre	COSMOS	62	6,90 (1,74)	4,14 (0,26)	-2,42 (0,27)	27	5,92 (1,83)	5,69 (0,39)	-0,97 (0,42)	-1,45 [-2,44; -0,45] p=0,0047	-0,67 [-1,13; - 0,20]
	DISCOVER 1	7	7,87 (1,26)	3,88 (0,60)	-2,88 (0,66)	4	4,92 (1,22)	5,35 (0,85)	-2,16 (0,95)	-0,72 [-3,23; 1,79] p=0,5657	-0,37 [-1,61; 0,88]
≥ 45 bis < 65 Jahre	COSMOS	89	6,77 (1,75)	5,01 (0,18)	-1,68 (0,20)	49	6,58 (1,78)	6,35 (0,24)	-0,34 (0,26)	-1,34 [-1,98; -0,69] p<0,0001	-0,72 [-1,08; - 0,36]
	DISCOVER 1	14	7,46 (1,86)	4,03 (0,52)	-3,32 (0,58)	9	7,69 (1,44)	6,16 (0,63)	-1,15 (0,70)	-2,17 [-3,97; -0,37] p=0,0188	-0,98 [-1,87; - 0,09]
≥ 65 Jahre	COSMOS	16	6,53 (2,12)	3,65 (0,50)	-2,86 (0,53)	7	6,51 (1,22)	5,59 (0,77)	-0,99 (0,83)	-1,87 [-3,84; 0,10] p=0,0623	-0,84 [-1,76; 0,09]
	DISCOVER 1	1	6,40 (NA)	8,06 (1,32)	1,96 (1,50)	3	6,33 (3,40)	6,65 (0,76)	0,55 (0,87)	1,42 [-2,24; 5,07] p=0,4254	0,54 [-3,26; 4,33]

Endpunkt	Studie	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
		N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %- KI] ^c
Subgruppe											
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i>-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt. b: Dargestellt anhand von Hedges' g. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)											

In der Studie COSMOS ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Alter zu Baseline kein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,8087$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *< 45 Jahre* ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -1,45 [-2,44; -0,45]; $p=0,0047$) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,67 [-1,13; -0,20]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 45 bis < 65 Jahre* ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -1,34 [-1,98; -0,69]; $p<0,0001$) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,72 [-1,08; -0,36]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 65 Jahre* ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt keine Interaktion vor.

In der Studie DISCOVER 1 ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Alter zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0315$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *< 45 Jahre* ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 45 bis < 65 Jahre* ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -2,17 [-3,97; -0,37]; $p=0,0188$) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,98 [-1,87; -0,09]) ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 65 Jahre* ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-200: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PatGA -Score zu Woche 24 Studien mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
		N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %- KI] ^c
Mittlere absolute Veränderung im PatGA -Score zu Woche 24; Subgruppe: Alter zu Baseline											
< 45 Jahre	PSUMMIT 2	9	7,14 (1,89)	4,01 (0,67)	-3,19 (0,73)	4	6,88 (1,61)	8,10 (1,01)	0,88 (1,09)	-4,07 [-6,73; -1,41] p=0,0038	-1,74 [-3,16; -0,31]
≥ 45 bis < 65 Jahre	PSUMMIT 2	16	6,80 (2,17)	5,47 (0,53)	-1,34 (0,57)	17	5,94 (2,48)	5,05 (0,52)	-1,78 (0,56)	0,44 [-1,14; 2,02] p=0,5807	0,19 [-0,50; 0,87]
≥ 65 Jahre	PSUMMIT 2	1	9,80 (NA)	7,57 (0,90)	0,36 (1,01)	2	5,50 (0,71)	6,49 (0,64)	-0,88 (0,72)	1,24 [-2,22; 4,70] p=0,4366	0,00 [-2,40; 2,40]
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i> -Matrix zugrunde gelegt. b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PatGA: Patient’s Global Assessment of Disease Activity; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)											

In der Studie PSUMMIT 2 ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Alter zu Baseline kein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0685$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *< 45 Jahre* ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -4,07 [-6,73; -1,41]; $p=0,0038$) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -1,74 [-3,16; -0,31]) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Ustekinumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 45 bis < 65 Jahre* ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 65 Jahre* ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet, formal liegt jedoch keine Interaktion vor.

Subgruppenanalysen der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des PatGA weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse und indirekter Vergleich: Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 aus RCT – Alter zu Baseline

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$).

Abbildung 4-171: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 (LS-MW Differenz) aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

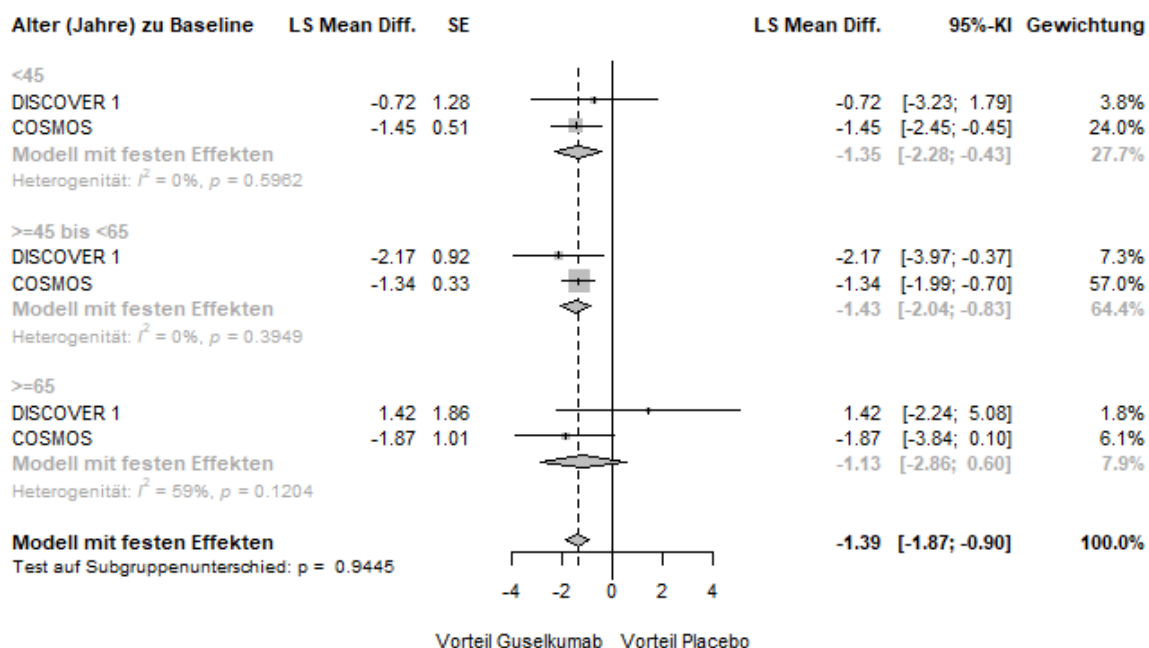


Abbildung 4-172: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 (SMD) aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

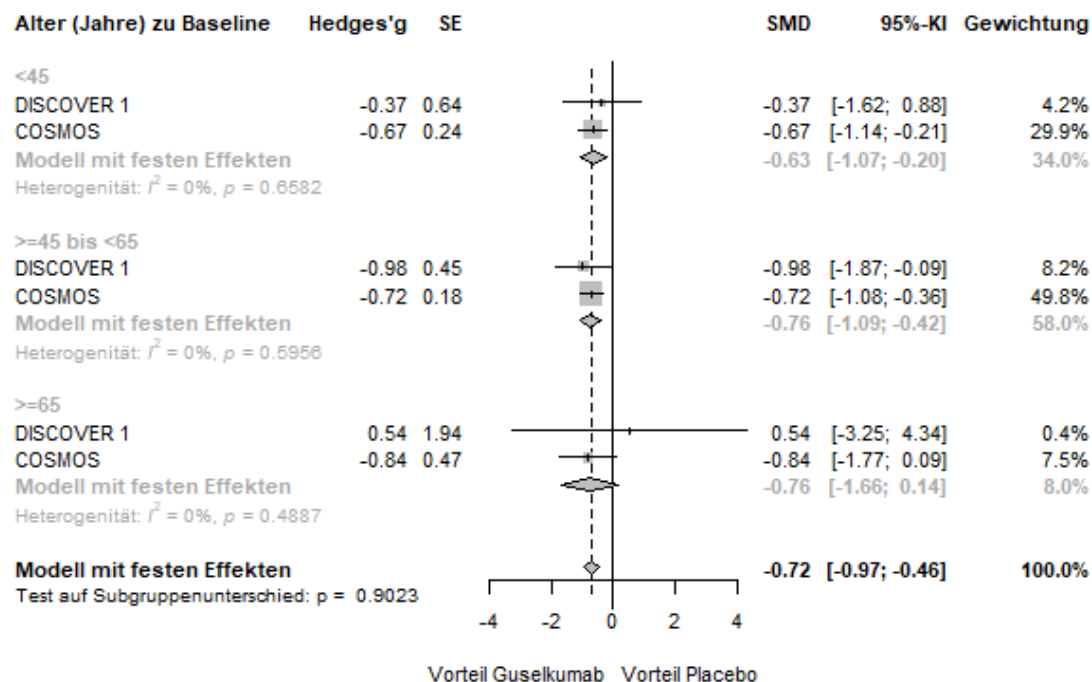


Tabelle 4-201: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt		Guselkumab Q8W vs. Ustekinumab 45 mg	
		LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Subgruppe			
Mittlere absolute Veränderung im PatGA -Score zu Woche 24; Subgruppe: Alter zu Baseline			
< 45 Jahre	Meta-Analyse	-1,35 [-2,28; -0,43] p=0,0042	-0,63 [-1,07; -0,20] p=0,0044
	Heterogenität ^b	p=0,5962	p=0,6582
≥ 45 bis < 65 Jahre	Meta-Analyse	-1,43 [-2,04; -0,83] p<0,0001	-0,76 [-1,09; -0,42] p<0,0001
	Heterogenität ^b	p=0,3949	p=0,5956
≥ 65 Jahre	Meta-Analyse	-1,13 [-2,86; 0,60] p=0,2018	-0,76 [-1,66; 0,14] p=0,0963
	Heterogenität ^b	p=0,1204	p=0,4887
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MW: Mittelwert; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SMD: standardisierte mittlere Differenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)			

In der Meta-Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Alter zu Baseline kein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von p=0,9445. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 45 Jahre ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -1,35 [-2,28; -0,43]; p=0,0042) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,63 [-1,07; -0,20]; p=0,0044) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 45 bis < 65 Jahre ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW-Differenz: -1,43 [-2,04; -0,83]; p<0,0001) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,76 [-1,09; -0,42]; p<0,0001) ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 65 Jahre ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt keine Interaktion vor.

Tabelle 4-202: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2)

Endpunkt	Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
Subgruppe		LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Mittlere absolute Veränderung im PatGA -Score zu Woche 24; Subgruppe: Alter zu Baseline							
< 45 Jahre	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-1,35 [-2,28; -0,43]	-0,63 [-1,07; -0,20]	-4,07 [-6,73; -1,41]	-1,74 [-3,16; -0,31]	2,72 [-0,10; 5,54] p=0,0584	1,11 [-0,38; 2,60] p=0,1455
≥ 45 bis < 65 Jahre	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-1,43 [-2,04; -0,83]	-0,76 [-1,09; -0,42]	0,44 [-1,14; 2,02]	0,19 [-0,50; 0,87]	-1,87 [-3,57; -0,18] p=0,0300	-0,95 [-1,71; -0,18] p=0,0149
≥ 65 Jahre	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-1,13 [-2,86; 0,60]	-0,76 [-1,66; 0,14]	1,24 [-2,22; 4,70]	0,00 [-2,40; 2,40]	-2,37 [-6,24; 1,50] p=0,2302	-0,76 [-3,33; 1,80] p=0,5597
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i> -Matrix zugrunde gelegt. b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PatGA: Patient’s Global Assessment of Disease Activity; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)							

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Alter zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0168$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *< 45 Jahre* ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 45 bis < 65 Jahre* ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -1,87 [-3,57; -0,18]; $p=0,0300$) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,95 [-1,71; -0,18]; $p=0,0149$) ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 65 Jahre* ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.2.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für den Endpunkt PAP - indirekter Vergleich

Tabelle 4-203: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
		N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %- KI] ^c
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24; Subgruppe: Alter zu Baseline											
< 45 Jahre	COSMOS	62	6,49 (1,93)	4,10 (0,25)	-2,03 (0,26)	27	5,46 (1,82)	5,25 (0,38)	-0,98 (0,40)	-1,06 [-2,02; -0,10] p=0,0311	-0,50 [-0,96; -0,05]
	DISCOVER 1	7	6,67 (2,07)	4,39 (0,62)	-1,72 (0,62)	4	5,20 (1,67)	5,32 (0,82)	-1,07 (0,83)	-0,65 [-2,75; 1,44] p=0,5366	-0,36 [-1,60; 0,88]
≥ 45 bis < 65 Jahre	COSMOS	90	6,41 (1,80)	4,91 (0,18)	-1,34 (0,19)	49	6,03 (1,86)	5,72 (0,24)	-0,55 (0,25)	-0,80 [-1,42; -0,17] p=0,0127	-0,44 [-0,79; -0,09]
	DISCOVER 1	14	6,59 (2,13)	4,13 (0,52)	-2,97 (0,56)	9	7,17 (1,79)	6,16 (0,63)	-0,80 (0,68)	-2,17 [-3,92; -0,41] p=0,0160	-1,00 [-1,90; -0,11]
≥ 65 Jahre	COSMOS	16	6,69 (1,97)	4,56 (0,49)	-2,35 (0,53)	7	7,51 (1,06)	5,97 (0,75)	-0,93 (0,82)	-1,42 [-3,36; 0,52] p=0,1497	-0,65 [-1,56; 0,27]
	DISCOVER 1	1	7,20 (NA)	6,20 (0,73)	-0,01 (0,81)	3	5,63 (2,61)	7,32 (0,42)	1,04 (0,47)	-1,05 [-2,99; 0,89] p=0,2734	-0,74 [-5,52; 4,03]

Endpunkt	Studie	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
		N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %- KI] ^c
Subgruppe											
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i>-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt. b: Dargestellt anhand von Hedges' g. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PAP: Patient's Assessment of Pain; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)											

In der Studie COSMOS ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Alter zu Baseline kein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,6109$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *< 45 Jahre* ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -1,06 [-2,02; -0,10]; $p=0,0311$) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,50 [-0,96; -0,05]) ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 45 bis < 65 Jahre* ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -0,80 [-1,42; -0,17]; $p=0,0127$) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,44 [-0,79; -0,09]) ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 65 Jahre* ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt keine Interaktion vor.

In der Studie DISCOVER 1 ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Alter zu Baseline kein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0549$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *< 45 Jahre* ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 45 bis < 65 Jahre* ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -2,17 [-3,92; -0,41]; $p=0,0160$) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -1,00 [-1,90; -0,11]) ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 65 Jahre* ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt keine Interaktion vor.

Tabelle 4-204: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PAP -Score zu Woche 24 Studien mit Ustekinumab für indirekte Vergleiche (PSUMMIT 2)

Endpunkt Subgruppe	Studie	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
		N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	N ^a	MW (SD) Studien- beginn	LS-MW (SE) Auswerte- zeitpunkt _b	LS-MW (SE) Ver- änderung _b	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b	SMD [95 %- KI] ^c
Mittlere absolute Veränderung im PAP -Score zu Woche 24; Subgruppe: Alter zu Baseline											
< 45 Jahre	PSUMMIT 2	9	6,90 (2,09)	4,48 (0,72)	-2,62 (0,77)	4	6,72 (1,78)	8,08 (1,08)	0,96 (1,16)	-3,58 [-6,41; -0,75] p=0,0145	-1,43 [-2,78; -0,08]
≥ 45 bis < 65 Jahre	PSUMMIT 2	16	6,91 (1,73)	5,71 (0,51)	-1,31 (0,55)	17	6,38 (2,31)	4,98 (0,50)	-2,04 (0,54)	0,73 [-0,79; 2,25] p=0,3454	0,32 [-0,37; 1,01]
≥ 65 Jahre	PSUMMIT 2	1	9,80 (NA)	6,15 (0,49)	-1,84 (0,53)	2	6,85 (0,49)	8,14 (0,33)	0,48 (0,34)	-2,33 [-3,72; -0,93] p=0,0022	0,00 [-2,40; 2,40]
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i> -Matrix zugrunde gelegt. b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PAP: Patient’s Assessment of Pain; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)											

In der Studie PSUMMIT 2 ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Alter zu Baseline kein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0524$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *< 45 Jahre* ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -3,58 [-6,41; -0,75]; $p=0,0145$) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -1,43 [-2,78; -0,08]) ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Ustekinumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 45 bis < 65 Jahre* ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie *≥ 65 Jahre* ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW-Differenz: -2,33 [-3,72; -0,93]; $p=0,0022$) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ustekinumab. Für die standardisierte Mittelwertdifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet, formal liegt jedoch keine Interaktion vor.

Subgruppenanalysen der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs

Die Gegenüberstellung der Studien COSMOS und DISCOVER 1 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.6 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung des PAP weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf. Zur Prüfung der statistischen Homogenität erfolgt eine Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1.

Meta-Analyse und indirekter Vergleich: Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus RCT – Alter zu Baseline

Die Bedingung statistischer Homogenität der Ergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 gilt als erfüllt, da kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Einzelstudien vorliegt (p-Wert des Interaktionsterms $\geq 0,05$).

Abbildung 4-173: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 (LS-MW Differenz) aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

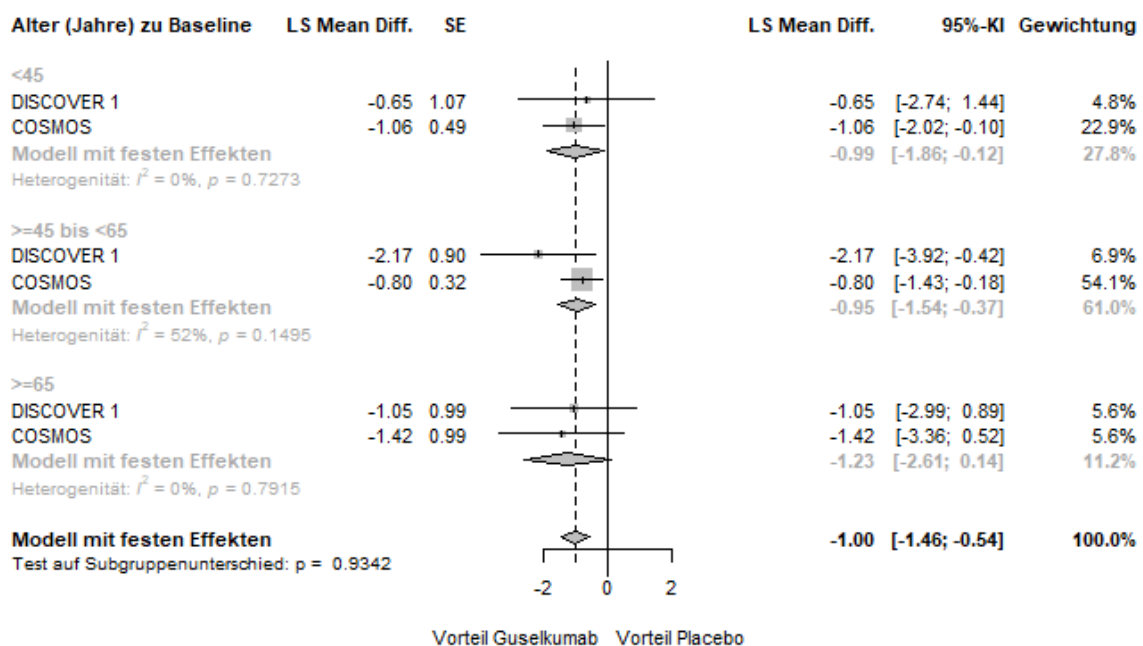


Abbildung 4-174: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 (SMD) aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

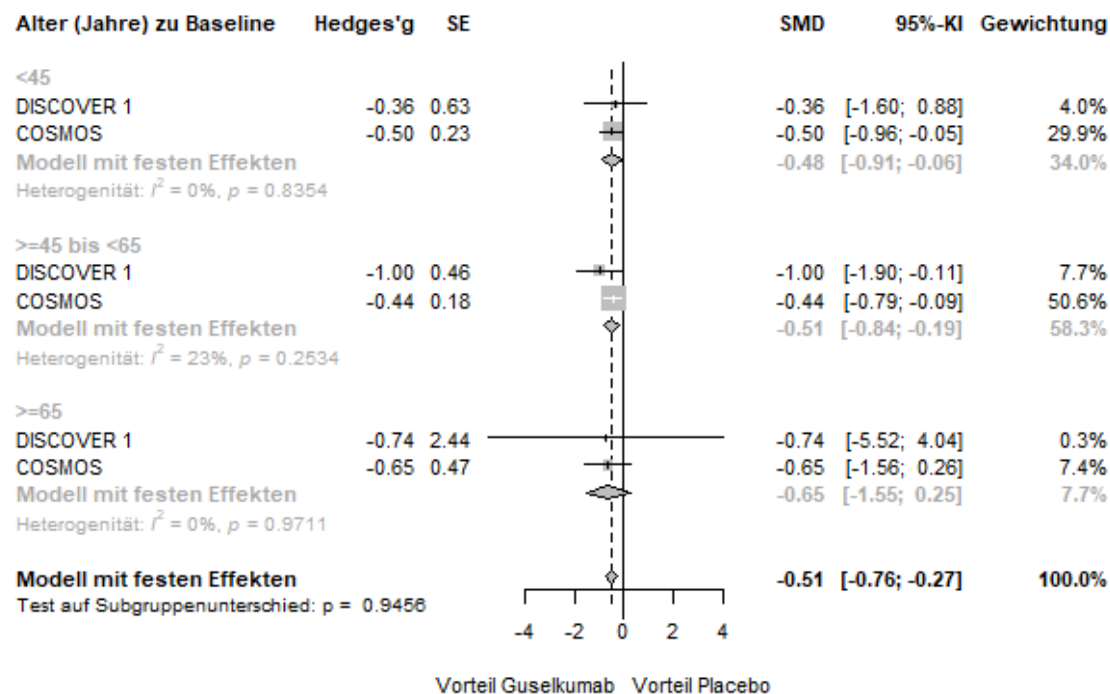


Tabelle 4-205: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS und DISCOVER 1)

Endpunkt		Guselkumab Q8W vs. Ustekinumab 45 mg	
		LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Subgruppe			
Mittlere absolute Veränderung im PAP -Score zu Woche 24; Subgruppe: Alter zu Baseline			
< 45 Jahre	Meta-Analyse	-0,99 [-1,86; -0,12] p=0,0264	-0,48 [-0,91; -0,06] p=0,0266
	Heterogenität ^b	p=0,7273	p=0,8354
≥ 45 bis < 65 Jahre	Meta-Analyse	-0,95 [-1,54; -0,37] p=0,0015	-0,51 [-0,84; -0,19] p=0,0020
	Heterogenität ^b	p=0,1495	p=0,2534
≥ 65 Jahre	Meta-Analyse	-1,24 [-2,61; 0,14] p=0,0776	-0,65 [-1,55; 0,25] p=0,1543
	Heterogenität ^b	p=0,7915	p=0,9711
a: Meta-Analyse basierend auf Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz; ggf. Nullzellenkorrektur b: p-Wert berechnet mittels Cochran Q-Test Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MW: Mittelwert; PAP: Patient's Assessment of Pain; Q2W: Verabreichung jede zweite Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)			

In der Meta-Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1 ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Alter zu Baseline kein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von p=0,9342. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 45 Jahre ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: -0,99 [-1,86; -0,12]; p=0,0264) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,48 [-0,91; -0,06]; p=0,0266) ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 45 bis < 65 Jahre ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW-Differenz: -0,95 [-1,54; -0,37]; p=0,0015) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: -0,51 [-0,84; -0,19]; p=0,0020) ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 65 Jahre ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt keine Interaktion vor.

Tabelle 4-206: Subgruppenergebnisse für mittlere absolute Veränderung im PAP -Score zu Woche 24 aus Studien mit Guselkumab für indirekte Vergleiche (COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2)

Endpunkt	Studien	Behandlungseffekt Guselkumab vs. Placebo		Behandlungseffekt Ustekinumab vs. Placebo		Indirekter Vergleich von Guselkumab vs. Ustekinumab	
Subgruppe		LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	SMD [95 %-KI] ^a
Mittlere absolute Veränderung im PAP -Score zu Woche 24; Subgruppe: Alter zu Baseline							
< 45 Jahre	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-0,99 [-1,86; -0,12]	-0,48 [-0,91; -0,06]	-3,58 [-6,41; -0,75]	-1,43 [-2,78; -0,08]	2,59 [-0,37; 5,55] p=0,0864	0,95 [-0,47; 2,36] p=0,1901
≥ 45 bis < 65 Jahre	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-0,95 [-1,54; -0,37]	-0,51 [-0,84; -0,19]	0,73 [-0,79; 2,25]	0,32 [-0,37; 1,01]	-1,68 [-3,31; -0,05] p=0,0429	-0,83 [-1,60; -0,07] p=0,0321
≥ 65 Jahre	COSMOS und DISCOVER 1 vs. PSUMMIT 2	-1,24 [-2,61; 0,14]	-0,65 [-1,55; 0,25]	-2,33 [-3,72; -0,93]	0,00 [-2,40; 2,40]	1,10 [-0,86; 3,05] p=0,2727	-0,65 [-3,22; 1,91] p=0,6174
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i> -Matrix zugrunde gelegt. b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PAP: Patient’s Assessment of Pain; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)							

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ergibt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 in der Analyse der Subgruppe Alter zu Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $p=0,0163$. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie < 45 Jahre ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 45 bis < 65 Jahre ergibt sich für die Differenz der LS-Mittelwerte (LS-MW Differenz: $-1,68 [-3,31; -0,05]$; $p=0,0429$) ein signifikanter und für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD: $-0,83 [-1,60; -0,07]$; $p=0,0321$) ein signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Guselkumab. Beim Vergleich der Studienarme in der Kategorie ≥ 65 Jahre ergeben sich für die Differenz der LS-Mittelwerte und die standardisierte Mittelwertdifferenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.2.1.3.2.4 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab zeigt sich für den Endpunkt mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score eine qualitative Interaktion in der Subgruppe Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline. Diese Interaktion lässt sich demgegenüber in keiner der Einzelstudien feststellen. In der Meta-Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1 besteht eine quantitative Interaktion. In der Gesamtschau lässt sich keine subgruppenspezifische Systematik erkennen.

Im indirekten Vergleich der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab zeigt sich für die Endpunkte mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score und mittlere absolute Veränderung im PAP-Score eine qualitative Interaktion in der Subgruppe Alter zu Baseline. Diese Interaktion lässt sich demgegenüber weder in der Einzelstudie PSUMMIT 2 noch in der Meta-Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1 feststellen. In der Gesamtschau lässt sich keine subgruppenspezifische Systematik erkennen.

Zusammenfassend wird ersichtlich, dass sich auf Basis der auftretenden statistisch signifikanten p-Interaktionsterme der Subgruppen über alle Endpunktkategorien und Endpunkte hinweg keine systematischen Muster erkennen lassen. Es wird deshalb davon ausgegangen, dass es sich bei den signifikanten Interaktions-p-Werten um falsch-positive Befunde aufgrund von multiplem Testen handelt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen der „ITT-Label-Population“.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

CNTO1959PSA3003 (COSMOS, NCT03796858)
A Study of Guselkumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNF Alpha) Therapy (COSMOS)
Studiendokumente
Studienprotokoll (115)
Statistischer Analyseplan (85)
Studienbericht Woche 24 (90)
Janssen Zusatzanalysen (87)
Publikationen
Nicht verfügbar
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT03796858 (91)

EU-CTR EudraCT 2018-003214-41 (92)
WHO ICTRP (93)
CNTO1959PSA3001 (DISCOVER 1, NCT03162796)
A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti -Tumor Necrosis Factor (TNF) Alpha Agent(s)
Studiendokumente
Studienprotokoll (119)
Studienprotokoll Amendment 1 (51)
Statistischer Analyseplan (117)
Statistischer Analyseplan Amendment 1-4 (86, 120-122)
Studienbericht Woche 24 (94)
Studienbericht Woche 60 (95)
Janssen Zusatzanalysen (87)
Publikationen
Deodhar et al. 2020 (93)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT03162796 (96)
EU-CTR EudraCT 2016-001163-37 (102)
WHO ICTRP (97)
AMIS (103), kein Ergebnisbericht
CNTO1275PSA3002 (PSUMMIT 2, NCT01077362)
A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s)
Studiendokumente
Studienprotokoll
Studienprotokoll Amendment 1-3 (128-130)
Statistischer Analyseplan (118)
Statistischer Analyseplan Amendment 1-3 (131-133)
Studienbericht Woche 24 (116)
Studienbericht Woche 60 (129)
Janssen Zusatzanalysen (87)
Publikationen
Ritchlin et al. 2014 (104)

Kavanaugh et al 2014 (102)
Kavanaugh et al. 2016 (103)
Rahman et al. 2016 (105)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT01077362 (104)
EU-CTR EudraCT 2009-012265-60 (105)
WHO ICTRP EudraCT 2009-012265-60 (106)

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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 4-207: Verzerrungsaspekte auf Studienebene - nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-208: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-209: 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 4-210: 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.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen - nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien - nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-211: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-212: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen - weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab in dem hier zu bewertenden Teilanwendungsgebiet B „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ ergibt sich aus einem indirekten Vergleich nach der Bucher-Methode der multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase 3 Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab sowie der multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase 3 Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab. Alle drei Studien weisen die Evidenzstufe 1b auf.

Für die Studien COSMOS, DISCOVER und PSUMMIT 2 liegen jeweils Ergebnisse zu einem nutzenbewertungsrelevanten Analysezeitpunkt, nach einer insgesamt 24-wöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase, vor. Alle Studien umfassen Interventionsarme, in denen eine Gabe gemäß des zugelassenen Standardbehandlungsregimes erfolgt. Alle drei Studien weisen mit Placebo als Vergleichsintervention den geeigneten Brückenkompator auf, um einen indirekten Vergleich durchzuführen. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens können in allen drei Studien Ergebnisse zu Endpunkten der Nutzenkategorien Mortalität (ermittelt über die unerwünschten Ereignisse), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen werden.

Verzerrungspotential und methodische Qualität der Studien COSMOS, DISCOVER und PSUMMIT 2 werden transparent entlang den Kriterien der CONSORT sowie der Cochrane Kriterien beschrieben (Anhang 4-E: und Anhang 4-F:). Das Verzerrungspotential auf Studien- wie auf Endpunktebene wird für alle Studien als niedrig eingestuft. Hinsichtlich des Designs der Studien zu Guselkumab, DISCOVER 1 und COSMOS, ist eine Vergleichbarkeit festzustellen, die eine grundsätzliche meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse erlaubt. Wie in Kapitel 4.3.2.1.2.1.6 sowie den Kapiteln 4.3.2.1.3.1.1 bis 4.3.2.1.3.1.13 aufbereitet, liegen weiterhin sowohl hinsichtlich der klinischen als auch bezüglich der statistischen Homogenität die Voraussetzungen vor, um eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse durchzuführen. Das Design der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab ist wiederum hinreichend mit den Studien zu Guselkumab vergleichbar, um grundsätzlich für einen indirekten Vergleich geeignet zu sein.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien COSMOS, DISCOVER 1 zu Guselkumab sowie der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab weisen lediglich leichte Abweichungen, beispielsweise bezüglich der Definition einer aktiven Psoriasis Arthritis, auf, aus denen sich keine relevanten einschränkenden Implikationen auf die Eignung für einen indirekten Vergleich ableiten lassen. Für das vorliegende Dossier wurde die Studienpopulation aller drei Studien zusätzlich entsprechend der für die Nutzenbewertung definierten Kriterien zugeschnitten, sodass die aus dem Zuschnitt je Studie resultierende ITT-Label-Population vollumfänglich der Definition des Anwendungsgebietes B, Patienten, die auf eine Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, entspricht (Kapitel 4.3.2.1.2.1.5). Ein Vergleich der ITT-Label-Population je Studie unter Zugrundelegung der zu Baseline vorliegenden demographischen und erkrankungsspezifischen Charakteristika zeigt vereinzelte Ungleichheiten, wie beispielsweise einen variierenden Anteil an Patienten mit begleitender Therapie mit Methotrexat oder tendenzielle Verschiebungen hinsichtlich der Krankheitslast der Patienten, die jedoch in der Zusammenschau der Ergebnisse nicht grundsätzlich gegen eine hinreichende klinische Homogenität der Patientenpopulationen spricht. Als einschränkender Faktor ist im Kontext der ITT-Label-Population die aus dem Zuschnitt resultierende kleine Patientenpopulation der Studie PSUMMIT 2 zu nennen, woraus sich Limitationen hinsichtlich der statistischen Power der vergleichenden Analysen ergeben können.

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien ist darauf hinzuweisen, dass zwischen dem Abschluss der für den indirekten Vergleich relevanten, insgesamt 24-wöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie PSUMMIT 2 und den Studien COSMOS und DISCOVER 1 acht bzw. neun Jahre liegen. Obgleich keine zentralen Veränderungen im allgemeinen Erkrankungsmanagement in der Indikation Psoriasis Arthritis im relevanten Zeitraum zwischen 2012 und 2020 bekannt sind, welche die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PSUMMIT 2 auf den heutigen Versorgungskontext grundsätzlich in Frage stellen können, ist dennoch – auch unter Berücksichtigung der in Modul 3 Abschnitt 3.2.2 aufbereiteten Therapieempfehlungen – von einer Weiterentwicklung des Versorgungsgeschehens auszugehen. Hieraus kann sich eine Limitation ergeben, welche im Ausmaß jedoch als vernachlässigbar einzuordnen ist.

Insgesamt lassen sich demnach sowohl hinsichtlich des Verzerrungspotentials auf Einzelstudienebene als auch im Kontext des indirekten Vergleichs keine wesentlichen Einschränkungen identifizieren, die die Aussagekraft des Evidenzpakets schmälern. Für die Studie COSMOS ist ergänzend festzuhalten, dass die Ergebnisse der in diesem Dossier dargestellten Sensitivitätsanalyse eher den realen Behandlungseffekt von Guselkumab widerspiegeln, da in der Hauptanalyse, wie in Kapitel 4.2.5.4 beschrieben, Studienteilnehmer unter Guselkumab dem Early Escape zugeführt und damit als Non-Responder gewertet wurden, obwohl bei diesen kein für ein Early Escape qualifizierendes, unzureichendes Ansprechen vorlag. Damit liegt eine tendenziell unterschätzte Wirksamkeit für Guselkumab vor.

Insgesamt ist festzuhalten, dass es sich bei dem mittels der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab vorgenommenen indirekten Vergleichs um das für die Patientenpopulation B bestverfügbare Evidenzpaket handelt, dessen Aussagekraft für die Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, in der Gesamtschau als hoch anzusehen ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab ergibt sich im Teilanwendungsgebiet B „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ aus den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs nach der Bucher-Methode der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab gegenüber der Studie PSUMMIT 2 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab über den Brückenkompator Placebo entlang der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten. Hier können Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit berichtet werden.

Für die Studien COSMOS sowie DISCOVER 1 zu Guselkumab liegen Ergebnisse zu einem für den indirekten Vergleich geeigneten, nutzenbewertungsrelevanten Analysezeitpunkt nach Abschluss der insgesamt 24-wöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase vor. Daraus ergibt sich, dass die späteste meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien zu Guselkumab zum Analysezeitpunkt Woche 24 durchgeführt werden kann. Eine Ausnahme stellt der Endpunkt DLQI dar, der ausschließlich in der Studie COSMOS zu Guselkumab erhoben wird. Auch für die Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab liegen Ergebnisse zu einem für den indirekten Vergleich geeigneten, nutzenbewertungsrelevanten Analysezeitpunkt vor, ebenfalls nach Abschluss der insgesamt 24-wöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden sowohl je Endpunkt als auch in den jeweiligen Kategorien bewertet. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene sowie unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs. Sofern die Voraussetzung einer ausreichenden statistische Homogenität bezüglich der in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 berichteten Effekte gegeben ist, werden die Ergebnisse einer Meta-Analyse herangezogen. In diesen Fällen können für den Vergleich Guselkumab gegenüber Placebo eine hohe Aussagesicherheit abgeleitet werden. Für Endpunkte, bei denen die Voraussetzung einer ausreichenden statistischen Homogenität nicht gegeben ist, werden die Ergebnisse des spätesten nutzenbewertungsrelevanten Analysezeitpunktes der Studie COSMOS für den indirekten Vergleich beziehungsweise zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. In den Fällen, bei denen keine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgen kann, ergibt sich für Guselkumab beziehungsweise für Ustekinumab, unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zugrundeliegenden Studien, eine mäßige Aussagesicherheit gegenüber Placebo. Für den für die Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Ustekinumab relevanten indirekten Vergleich nach der Bucher-Methode ergibt sich daraus, dass maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab vorliegende Evidenzlage erlaubt über alle Endpunkte hinweg eine Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Guselkumab für die gesamte Patientenpopulation des Teilanwendungsgebiets B.

4.4.2.1 Mortalität

Bei der Psoriasis Arthritis handelt es sich um eine nicht lebensbedrohliche Erkrankung, daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt nicht üblich. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden. In der Studie COSMOS zu Guselkumab traten keine Todesfälle auf; in der Studie DISCOVER 1 zu Guselkumab trat ein Todesfall im Placebo-Arm auf. In der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab traten keine Todesfälle auf (siehe auch Kapitel 4.4.2.4.5).

4.4.2.2 Morbidität

4.4.2.2.1 American College of Rheumatology Response (ACR)-Ansprechen

Die Bedeutung des ACR 20-Ansprechens als klinisch relevanter Endpunkt in der Indikation Psoriasis Arthritis erschließt sich aus der herausgehobenen Rolle des Instruments als primärer Endpunkt in pivotalen klinischen Studien sowohl zur umfassenden Abbildung des Ausmaßes der Krankheitsaktivität als auch zur Evaluation einer Verbesserung dieser. Zugleich kann er als vertrauter und anerkannter Endpunkt in der Fachliteratur bezeichnet werden. Ungeachtet davon, dass dem Endpunkt in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren keine eigenständige Patientenrelevanz beigemessen wurde, werden die Ergebnisse des ACR-Ansprechens aufgrund

der Bedeutung des Endpunkts in der Indikation Psoriasis Arthritis in diesem Dossier als unterstützende Evidenz in der Kategorie Morbidität dargestellt.

Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab vorliegenden Ergebnisse zum ACR 20-Ansprechen und ACR 70-Ansprechen erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24, weswegen diese Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab.

4.4.2.2.2 Tender Joint Count 68 (TJC68)

Druckschmerzempfindlichkeit der Gelenke sowie die damit potenziell einhergehenden physischen Einschränkungen stellen eine häufige Krankheitsmanifestation der Psoriasis Arthritis dar. Die Verringerung der muskuloskelettalen Morbidität und eine damit einhergehende Verbesserung hinsichtlich des Skelett- und Bewegungsapparates beeinträchtigenden Symptomen und Komplikationen haben eine besondere Relevanz im Erkrankungsmanagement der Psoriasis Arthritis, da so ein wichtiger Beitrag zur Behebung von Beeinträchtigungen in der Alltagsfunktionalität geleistet werden kann.

Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab vorliegenden Ergebnisse zum TJC68 erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24, weswegen diese Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.2.3 Swollen Joint Count 66 (SJC66)

Analog zu der Druckschmerzempfindlichkeit sind auch Schwellungen der Gelenke sowie die damit potenziell einhergehenden physischen Einschränkungen eine häufige Krankheitsmanifestation der Psoriasis Arthritis. Die den Schwellungen zugrundeliegenden Entzündungen gehen regelhaft einher mit Schmerzen an Gelenken der Gliedmaßen. Eine Reduktion der Schwellungen und eine damit assoziierte Schmerzlinderung resultiert nicht nur in eine für den Patienten unmittelbar spürbare Abschwächung von Psoriasis Arthritis-bedingter Morbidität, sondern kann auch einem Fortschreiten von strukturellen bzw. degenerativen Veränderungen an den Gelenken entgegentreten, die in letzter Konsequenz zu einer irreversiblen Versteifung durch Schädigung der betroffenen Gelenke führen kann.

Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab vorliegenden Ergebnisse zum SJC66 erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24, weswegen diese Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.2.4 Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

Einschränkungen der körperlichen Funktionalität durch Gelenk-assoziierte Morbidität stellt eine zentrale Dimension der Erkrankungsbelastung von Patienten mit Psoriasis Arthritis dar. Der HAQ-DI ist ein patientenberichteter Fragebogen, der den Einfluss von Psoriasis Arthritis-assoziierten physischen Beeinträchtigungen hinsichtlich der Durchführung von Alltagsaktivitäten abbildet. Die Aufrechterhaltung beziehungsweise Verbesserung der Alltagsfunktionalität durch eine Reduktion von einschränkenden, Psoriasis Arthritis bedingten Symptomen stellt sowohl aufgrund der unmittelbaren Relevanz für das Wohlbefinden der Patienten, als auch hinsichtlich der damit potenziell einhergehenden sozialen Implikationen ein wesentliches Behandlungsziel dar.

Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab vorliegenden Ergebnisse zum HAQ-DI erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24, weswegen diese Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.2.5 Patient Global Assessment of Disease Activity (PatGA)

Das Instrument PatGA erlaubt die Bewertung der individuell vom Patienten empfundene Ausmaß der Krankheitslast. Das Instrument ist eines der am häufigsten eingesetzten patientenberichteten Instrumente in der Indikation Psoriasis Arthritis zur Einschätzung der unmittelbar patientenrelevanten Morbidität.

Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab vorliegenden Ergebnisse zum PatGA erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24, weswegen diese Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.2.6 Patient's Assessment of Pain (PAP)

Die muskuloskelettale Erscheinungsform der Psoriasis Arthritis äußert sich regelhaft durch Schmerzen der geschädigten Gelenke. Eine erfolgreiche Inhibition der zugrundeliegenden Entzündungskaskade und damit eine Verbesserung der klinischen Symptome wie ein Abklingen von Druckschmerzempfindlichkeit der Gelenke sowie ein grundsätzliches Lindern der Schmerzen der Erkrankung ist ein zentrales therapeutisches Ziel im Erkrankungsmanagement. Das PAP als Instrument zur Selbstbeurteilung der Intensität von Gelenkschmerzen bietet den Patienten die Möglichkeit in einer einfach verständlichen Form eine Selbstbeurteilung der Intensität von Gelenkschmerzen vorzunehmen.

Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab vorliegenden Ergebnisse zum PAP erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der

Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24, weswegen diese Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.2.7 Leeds Enthesitis Index (LEI)

Eine Enthesitis, welche entzündliche Veränderungen an den Ansatzstellen von Bändern, Sehnen, Faszien und Gelenkkapseln am Knochen beschreibt, stellt eine klinische Manifestation der Psoriasis Arthritis dar, die als besonders belastend eingestuft wird. Eine Enthesitis führt zu druckempfindlichen Sehnenansätzen und schmerzhaften Schwellungen sowie Verhärtungen der betroffenen Stellen, wodurch neben der assoziierten Symptomatik auch die Funktionalität der Patienten beeinträchtigt sein kann. Zudem gilt sie als prognostizierender Faktor für einen schwereren Krankheitsverlauf, welcher mit schlechterer physischer Funktionalität und intensiveren Schmerzen einhergeht. Der LEI ist ein spezifisch für die Indikation Psoriasis Arthritis entwickeltes Instrument zur Einschätzung des Ausmaßes einer Enthesitis.

Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab vorliegenden Ergebnisse zum LEI erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24, weswegen diese Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.2.8 Dactylitis Severity Score (DSS)

Eine Daktylitis, welche ein schmerzhaftes Anschwellen von Grund-, Mittel- und Endgelenken von Fingern und/ oder Zehen beschreibt, stellt analog zur Enthesitis eine die Erkrankungslast besonders treibende Manifestation der Psoriasis Arthritis dar. Neben Schmerzen und Einschränkungen in der Alltagsfunktionalität aufgrund der Betroffenheit von Händen und Füßen ist die mit einer Daktylitis einhergehende visuelle Symptomatik als weitere Morbiditätsdimension zu nennen, weswegen die Ausheilung als ein prioritäres Therapieziel im Erkrankungsmanagement der Psoriasis Arthritis zu nennen ist. Mittels DSS kann Vorliegen und der Schwere einer Daktylitis evaluiert werden.

Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab vorliegenden Ergebnisse zum DSS erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24, weswegen diese Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.2.9 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Der BASDAI stellt einen patientenberichteten Fragebogen zur Erfassung der individuell wahrgenommenen Krankheitsaktivität unter besonderer Berücksichtigung einer axialen

Krankheitsmanifestation der Psoriasis Arthritis dar. Von einer axialen Beteiligung wird dann gesprochen, sofern entzündliche Veränderungen die Wirbelsäule oder die Kreuzbein-Darmbein-Gelenke des Beckens betreffen. Obgleich eine Psoriasis Arthritis-bedingte spinalen Morbidität nicht zwingend auftreten muss, gilt sie als eine die Erkrankungsbelastung treibende Symptomatik, da sie Bewegungseinschränkungen und einen physischen Funktionalitätsverlust implizieren kann.

Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab vorliegenden Ergebnisse zum BASDAI erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24, weswegen diese Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.2.10 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Die dermatologische Komponente der Psoriasis Arthritis, die sich regelhaft durch Rötungen, Schuppungen und Verdickung der Haut manifestiert, trägt nicht nur wesentlich zur Krankheitslast bei, sondern tritt auch bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten zuerst auf, da Gelenk-assoziierte Morbidität häufig erst in zeitlicher Folge, als mögliches Zeichen der Krankheitsprogression, nach psoriatischen Hautveränderungen auftritt. Typische Haut-assoziierte Beschwerden sind Hautschmerzen, Blutungen oder ein starker Juckreiz der betroffenen Stellen.

Die durch die Studie COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab vorliegenden Ergebnisse zum PASI erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24, weswegen diese Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.2.11 Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)

Ein anhaltendes Gefühl von schwerer Müdigkeit, Erschöpfung und Antriebslosigkeit bis hin zum Rückzug aus beruflichen sowie privaten Aktivitäten ist eine häufige Krankheitsdomäne in der Indikation Psoriasis Arthritis. Der FACIT-F ist ein patientenberichtetes Instrument zur Ermittlung von physischen und mentalen Auswirkungen einer Fatigue auf das Wohlbefinden der Patienten.

Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab vorliegenden Ergebnisse zum FACIT-F erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24, weswegen diese Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.2.12 Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

Für die in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab berichteten Endpunkte in der Nutzenkategorie Morbidität sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24 erfüllt, sodass diese für den indirekten Vergleich gegenüber Ustekinumab herangezogen werden. Es lassen sich über alle Endpunkte hinweg keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. In der Nutzenkategorie Morbidität ist daher **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.4.2.3.1 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Neben der unmittelbar Haut-assoziierten Symptomatik und der damit verbundenen Belastung führt die dermatologische Komponente einer Psoriasis Arthritis häufig auch zu einer deutlichen Verminderung des individuell wahrgenommen Wohlbefindens sowie negativen sozialen Implikationen. Bei Patienten kann es zu Stigmatisierungsängsten und zu einem Rückzug von der Teilhabe am alltäglichen Leben kommen, was in der Konsequenz Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach sich ziehen kann.

Der DLQI wurde in den Studien zu Guselkumab ausschließlich in der Studie COSMOS erhoben, wodurch keine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse möglich ist. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.3.2 SF-36 – Physical Component Score (PCS)

Beeinträchtigungen in der Alltagsfunktionalität bedingt durch Gelenk-assoziierte Morbidität sind wesentliche Treiber der Erkrankungsbelastung von Patienten mit Psoriasis Arthritis, die sich regelhaft in einer deutlichen Verminderung des individuell wahrgenommen Wohlbefindens und in der Konsequenz in einer deutlich reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln. Der Komponentenscore PCS des generischen Fragebogens SF-36 erlaubt in diesem Kontext die Beurteilung des Einflusses von Psoriasis Arthritis-assoziierten Beeinträchtigungen wie Schmerzen und körperlichen Funktionalitätseinschränkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. In diesem Kontext ist der PCS vergleichbar mit dem spezifisch für die Indikation Psoriasis Arthritis entwickelte Instrument Health Assessment Questionnaire (HAQ) auf (siehe auch Kapitel 4.2.5.2.2.3.2). Für die Ableitung des Zusatznutzens wird der validierte Schwellenwert von 5 Punkten zugrunde gelegt.

Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab vorliegenden Ergebnisse zum SF-36 PCS erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24, weswegen diese Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im

indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.3.3 SF-36 – Mental Component Score (MCS)

Die Relevanz der Dimension des mentalen Wohlbefindens ist insbesondere vor dem Hintergrund einzuordnen, dass Psoriasis Arthritis neben physischen Beeinträchtigungen auch einen bedeutenden negativen Einfluss auf die Wahrnehmung der allgemeinen Lebenssituation haben kann. Der Komponentenscore MCS des SF-36 erlaubt in diesem Kontext eine robuste Einschätzung negativer Implikationen der Erkrankung auf das mentale Wohlbefinden sowie auf soziale Interaktionen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird der validierte Schwellenwert von 5 Punkten zugrunde gelegt.

Die durch die Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab vorliegenden Ergebnisse zum SF-36 MCS erfüllen die Voraussetzungen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24, weswegen diese Ergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.3.4 Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab berichteten Endpunkte in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erfüllt der Endpunkt SF-36 PCS/MCS die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse, sodass diese für den indirekten Vergleich gegenüber Ustekinumab herangezogen werden. Für den Endpunkt DLQI liegen für Guselkumab nur Ergebnisse auf Basis der Studie COSMOS zum Analysezeitpunkt Woche 24 vor. Es lassen sich über alle Endpunkte hinweg keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist daher **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zur Verträglichkeit von Guselkumab gegenüber Ustekinumab in den Hauptkategorien dargestellt. Weiterführend wird eine Darstellung der UE von speziellem Interesse vorgenommen. Abschließend erfolgt ergänzend dazu die Betrachtung weiterer, statistisch signifikanter UE auf SOC sowie PT Ebene.

4.4.2.4.1 Jegliche unerwünschten Ereignisse

Für die in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab berichteten jeglichen unerwünschten Ereignisse sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24 erfüllt, sodass diese für den indirekten Vergleich gegenüber Ustekinumab herangezogen werden. Im Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab zeigt sich kein signifikant gehäuftes oder vermindertes

Auftreten von jeglichen UE. Da in dieser Kategorie der Verträglichkeit auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden jegliche UE nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.4.2.4.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab berichteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24 erfüllt, sodass diese für den indirekten Vergleich gegenüber Ustekinumab herangezogen werden. Bei schwerwiegenden UE kann kein indirekter Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab vorgenommen werden, da in beiden Armen der Studie PSUMMIT 2 keine Ereignisse aufgetreten sind. Da die Meta-Analyse aus den Studien COSMOS und DISCOVER 1 bezüglich der schwerwiegenden UE ein Verträglichkeitsprofil auf Placebo-Niveau zeigt, ist in dieser Kategorie **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** belegt.

4.4.2.4.3 Unerwünschte Ereignisse mit schwerer Intensität

Für die in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab berichteten unerwünschten Ereignisse mit schwerer Intensität sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24 erfüllt, sodass diese für den indirekten Vergleich gegenüber Ustekinumab herangezogen werden. Im Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab zeigt sich kein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von UE mit schwerer Intensität, sodass **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** belegt ist.

4.4.2.4.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Für die in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab berichteten unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24 erfüllt, sodass diese für den indirekten Vergleich gegenüber Ustekinumab herangezogen werden. Im Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab zeigt sich kein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, sodass **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** belegt ist.

4.4.2.4.5 Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen

der Studie COSMOS zu Guselkumab traten keine Todesfälle auf; in der Studie DISCOVER 1 zu Guselkumab trat ein Todesfall im Placebo-Arm auf. In der Studie PSUMMIT 2 zu Ustekinumab traten keine Todesfälle auf. Somit liegt für UE, die zum Tod führen lediglich ein Ereignis vor, weswegen keine die Bewertung des Zusatznutzens beeinflussenden Ergebnisse vorliegen, sodass **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** belegt ist.

4.4.2.4.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

4.4.2.4.6.1 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen

Für die in den Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab berichteten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen sind die Voraussetzungen für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24 erfüllt, sodass diese für den indirekten Vergleich gegenüber Ustekinumab herangezogen werden. Im Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab zeigt sich für dieses UE von besonderem Interesse kein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten, sodass **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** belegt ist.

4.4.2.4.6.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen werden für Guselkumab nur in der Studie COSMOS Ereignisse berichtet. Bei diesem UE von besonderem Interesse kann kein indirekter Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab vorgenommen werden, da in beiden Armen der Studie PSUMMIT 2 keine Ereignisse aufgetreten sind. Da die Studie COSMOS bezüglich diesem UE von besonderem Interesse ein Verträglichkeitsprofil auf Placebo-Niveau zeigt, ist in dieser Kategorie **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** belegt.

4.4.2.4.6.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden

Bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral anti-mikrobiell behandelt werden, kann kein indirekter Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab vorgenommen werden, da in beiden Studien zu Guselkumab, COSMOS und DISCOVER 1, jeweils in beiden Armen keine Ereignisse aufgetreten sind. Da die Studie PSUMMIT 2 bezüglich diesem UE von besonderem Interesse ein Verträglichkeitsprofil auf Placebo-Niveau zeigt, ist in dieser Kategorie **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** belegt.

4.4.2.4.6.4 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle

Für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle werden für Guselkumab nur in der Studie COSMOS Ereignisse berichtet. Im indirekten Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab zeigt sich für dieses UE von besonderem Interesse kein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten, sodass **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** belegt ist.

4.4.2.4.6.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen

Bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Anaphylaktische Reaktionen, kann kein indirekter Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab vorgenommen werden,

da einerseits in den Studien zu Guselkumab, COSMOS und DISCOVER 1, jeweils in beiden Armen keine Ereignisse aufgetreten sind und andererseits dieses spezifische unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse in der Studie PSUMMIT 2 nicht präspezifiziert erhoben wurde. Für Guselkumab kann hinsichtlich dieses UE von besonderem Interesse ein Verträglichkeitsprofil auf Placebo-Niveau festgestellt werden, sodass **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** belegt ist.

4.4.2.4.6 Weitere Betrachtungen von unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT

Im indirekten Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab ergibt sich bei Betrachtung der Verträglichkeit auf Ebene der SOC und PT in keiner Kategorie ein signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Somit ist **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** belegt.

4.4.2.4.7 Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Weder auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit noch unter Berücksichtigung von spezifischen UE können im indirekten Vergleich zwischen Guselkumab und Ustekinumab statistisch signifikante Unterschiede festgestellt werden. Daher ist in der Nutzenkategorie Verträglichkeit **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

4.4.2.4.8 Gesamtschau

Im vorliegenden indirekten Vergleich lässt sich für alle Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität (ermittelt über die unerwünschten Ereignisse), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit hinweg für erwachsene Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben, keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. In der Gesamtschau der Ergebnisse ist daher **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

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 4-213: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorausgegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierten Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Zusatznutzen nicht belegt

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.

Zur Beantwortung der Fragestellung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die bestverfügbare Evidenz heranzuziehen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 Verfo des G-BA zugrunde gelegt (2). Vorrangig für einen Nutzen- und Zusatznutzennachweis sind RCT der Evidenzstufe 1b. In einer systematischen Literaturrecherche (Suchzeitpunkt: 23.10.2020) und der Studienregisterrecherche (Suchzeitpunkt: 26.10.2020 bzw. 28.10.2020) wurden für das Teilanwendungsgebiet B „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (bDMARD)-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ jedoch keine direktvergleichenden Studien zu Guselkumab gegenüber einer der durch den G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien (siehe Abschnitt 4.2.1) identifiziert, welche sich hinreichend zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab eignen. Die Ergebnisse der Informationsbeschaffung können dem Kapitel 4.3.1.1 entnommen werden.

Um dennoch Aussagen über den Nutzen und Zusatznutzen von Guselkumab zu ermöglichen, müssen Studienergebnisse herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich als

nächstbeste Evidenz eignen. In der zuvor genannten systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche wurden insgesamt zwei RCT mit Guselkumab (COSMOS und DISCOVER 1) identifiziert, die sich zur Durchführung indirekter Vergleiche eignen. Möglicher Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich ist Placebo. In einer weiteren systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche wurde eine RCT (PSUMMIT 2) mit der durch Janssen gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab gegenüber Placebo identifiziert. Die Ergebnisse der Informationsbeschaffung können dem Kapitel 4.3.2.1.1 entnommen werden.

Da es sich bei den Studien COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 um Studien von Janssen handelt, besteht Zugang zu patientenindividuellen Daten. Dies ermöglicht für alle drei Studien den Zuschnitt der Analysepopulation unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien spezifisch für das Teilanwendungsgebiet B. Die Gegenüberstellung der Studien hinsichtlich der Kriterien Studiendesign, Studienpopulation, Intervention sowie Studiendauer und nutzenbewertungsrelevante Analysezeitpunkte bestätigt deren hinreichende Vergleichbarkeit und damit grundsätzliche Eignung für einen indirekten Vergleich. Die auf Endpunktebene beschriebene Operationalisierung sowie die jeweils verwendete statistische Methodik ist in allen drei Studien identisch. Dementsprechend kann ein adjustierter indirekter Vergleich ohne methodische Einschränkungen durchgeführt werden. Weiterhin können auf Basis der vorliegenden Datenlage keine anderweitigen Einschränkungen festgestellt werden, die gegen einen indirekten Vergleich von Guselkumab und Ustekinumab als geeignete Vorgehensweise zur Generierung bestverfügbarer vergleichender Evidenz zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab sprechen. Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 eignen sich somit vollumfänglich zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab im Teilanwendungsgebiet B.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2017-B-137-z (2016-B-122). Guselkumab zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis. 07.07.2020. 2020.*
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009. zuletzt geändert am 2. April 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.08.2020 B4, in Kraft getreten am 8. August 2020. Stand: 18. August 2020. 2020 [09.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2231/VerfO_2020-04-02_iK-2020-08-08.pdf.*
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-122. Guselkumab zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis. 28.11.2016. 2016.*
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Guselkumab zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis. Beratungsanforderung 2017-B-137-z. 11.10.2017. 2017.*
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Antwort per E-Mail zur zVT in der PsA - kleine Anfrage. 27.01.2020. 2020.*
6. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. *EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):700-712.*
7. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1060-1071.*

8. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung*. Stand: Dezember 2020. 2020.
9. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriatic arthritis*. 14 December 2006. 2006 [18.06.2020]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis_en.pdf.
10. Wong SS, 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.
11. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)*. Cochrane, 2020. 2020 [09.10.2020]. <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.
12. AM-NutzenV. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). § 2 Begriffsbestimmungen*. 2019 [1.10.2020]. https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html.
13. IQWiG. *Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017*. 2017 [18.06.2020]. https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
14. Ogdie A, Maliha S, Shin D, Love TJ, Baker J, Jiang Y, et al. *Cause-specific mortality in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford). 2017;56(6):907-911.
15. Skov L, Thomsen SF, Kristensen LE, Dodge R, Hedegaard MS, Kjellberg J. *Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis*. Br J Dermatol. 2019;180(1):100-107.
16. Wong PC, Leung YY, Li EK, Tam LS. *Measuring disease activity in psoriatic arthritis*. Int J Rheumatol. 2012;2012:839425.
17. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein J, et al. *IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t⁺ CD3⁺CD4⁺CD8⁻ enthesal resident T cells*. Nature Medicine. 2012;18(7):1069-1076.
18. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. *Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis*. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(1):35-43.
19. Cresswell L, Chandran V, Farewell VT, Gladman DD. *Inflammation in an individual joint predicts damage to that joint in psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis. 2011;70(2):305-308.

20. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. *Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study*. Arthritis Rheum. 2009;61(2):233-239.
21. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study*. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-2673.
22. Van den Bosch F, Coates L. *Clinical management of psoriatic arthritis*. Lancet. 2018;391(10136):2285-2294.
23. Moll JM, Wright V. *Psoriatic arthritis*. Semin Arthritis Rheum. 1973;3(1):55-78.
24. Husni ME, Merola JF, Davin S. *The psychosocial burden of psoriatic arthritis*. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(3):351-360.
25. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. *Clinical and Patient-reported Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis (PsA) by Body Surface Area Affected by Psoriasis: Results from the Corrona PsA/Spondyloarthritis Registry*. J Rheumatol. 2017;44(8):1151-1158.
26. Ogdie A, de Wit M, Callis Duffin K, Campbell W, Chau J, Coates LC, et al. *Defining Outcome Measures for Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA-OMERACT Working Group*. J Rheumatol. 2017;44(5):697-700.
27. IQWiG. *Ixekizumab (Psoriasis Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A18-14. Stand: 30.05.2018 2018 [19.06.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2318/2018-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ixekizumab-D-343.pdf*.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). Vom 21. Februar 2019. 2019 [11.05.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3681/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_BAnz.pdf*.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) Vom 16. August 2018 2018 [15.05.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3451/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_BAnz.pdf*.
30. Mease PJ. *Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds*

Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S64-85.

31. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. *The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthritis Rheum. 1993;36(6):729-740.*
32. Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, et al. *Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. Ann Rheum Dis. 2006;65(10):1373-1378.*
33. Duarte-García A, Leung YY, Coates LC, Beaton D, Christensen R, Craig ET, et al. *Endorsement of the 66/68 Joint Count for the Measurement of Musculoskeletal Disease Activity: OMERACT 2018 Psoriatic Arthritis Workshop Report. J Rheumatol. 2019;46(8):996-1005.*
34. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. *Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. J Am Acad Dermatol. 2014;70(5):871-881.e871-830.*
35. Bruce B, Fries JF. *The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:20.*
36. Gudu T, Gossec L. *Quality of life in psoriatic arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(5):405-417.*
37. Orbai AM, Ogdie A. *Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(2):265-283.*
38. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. *Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum. 1980;23(2):137-145.*
39. Højgaard P, Klokke L, Orbai AM, Holmsted K, Bartels EM, Leung YY, et al. *A systematic review of measurement properties of patient reported outcome measures in psoriatic arthritis: A GRAPPA-OMERACT initiative. Semin Arthritis Rheum. 2018;47(5):654-665.*
40. Cauli A, Gladman DD, Mathieu A, Olivieri I, Porru G, Tak PP, et al. *Patient global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter GRAPPA and OMERACT study. J Rheumatol. 2011;38(5):898-903.*

41. Cauli A, Gladman DD, Mathieu A, Olivieri I, Porru G, Tak PP, et al. *Physician's Global Assessment in Psoriatic Arthritis: A Multicenter GRAPPA Study*. J Rheumatol. 2018;45(9):1256-1262.
42. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. *The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective*. P t. 2010;35(12):680-689.
43. Healy PJ, Helliwell PS. *Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis*. Arthritis Rheum. 2008;59(5):686-691.
44. Chandran V, Maharaj AB. *Assessing disease activity in psoriasis and psoriatic arthritis: impact on management and therapy*. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(5):573-582.
45. Mease PJ, Van den Bosch F, Sieper J, Xia Y, Pangan AL, Song IH. *Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients with Peripheral Spondyloarthritis During Treatment with Adalimumab*. J Rheumatol. 2017;44(5):599-608.
46. Bagel J, Schwartzman S. *Enthesitis and Dactylitis in Psoriatic Disease: A Guide for Dermatologists*. Am J Clin Dermatol. 2018;19(6):839-852.
47. Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. *Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era*. J Rheumatol. 2013;40(8):1357-1359.
48. Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, Maksymowych WP, Braun J, Davis JC, et al. *International spondyloarthritis interobserver reliability exercise--the INSPIRE study: II. Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis*. J Rheumatol. 2007;34(8):1740-1745.
49. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. *European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update*. Ann Rheum Dis. 2016;75(3):499-510.
50. Healy PJ, Helliwell PS. *Measuring dactylitis in clinical trials: which is the best instrument to use?* J Rheumatol. 2007;34(6):1302-1306.
51. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). Discover-1. Protocol CNTO1959PSA3001; Phase 3. AMENDMENT 1. CNTO 1959 (guselkumab). 25. January 2018*. 2018.
52. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. Discover 2. Protocol CNTO1959PSA3002; Phase 3. AMENDMENT 1. CNTO 1959 (guselkumab). 23. January 2018*. 2018.

53. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. *Psoriatic Arthritis*. N Engl J Med. 2017;376(10):957-970.
54. Feld J, Chandran V, Haroon N, Inman R, Gladman D. *Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison*. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(6):363-371.
55. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. J Rheumatol. 1994;21(12):2286-2291.
56. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. *Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review*. Rheumatology (Oxford). 2005;44(5):577-586.
57. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. *ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis. 2006;65(4):442-452.
58. Fredriksson T, Pettersson U. *Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid*. Dermatologica. 1978;157(4):238-244.
59. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. *[S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011]*. J Dtsch Dermatol Ges. 2011;9 Suppl 2:S1-104.
60. Visalli E, Crispino N, Foti R. *Multidisciplinary Management of Psoriatic Arthritis: The Benefits of a Comprehensive Approach*. Adv Ther. 2019;36(4):806-816.
61. Kavanaugh A, Gottlieb A, Morita A, Merola JF, Lin CY, Birt J, et al. *The contribution of joint and skin improvements to the health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of two randomised controlled studies*. Ann Rheum Dis. 2019;78(9):1215-1219.
62. Ryan C, Korman NJ, Gelfand JM, Lim HW, Elmetts CA, Feldman SR, et al. *Research gaps in psoriasis: opportunities for future studies*. J Am Acad Dermatol. 2014;70(1):146-167.
63. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, et al. *A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment*. Br J Dermatol. 2006;155(4):707-713.
64. 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 2:10-16.
65. Webster K, Cella D, Yost K. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation*. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:79.

66. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. *Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system.* J Pain Symptom Manage. 1997;13(2):63-74.
67. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis.* Ann Rheum Dis. 2007;66(7):936-939.
68. Cella D, Wilson H, Shalhoub H, Revicki DA, Cappelleri JC, Bushmakina AG, et al. *Content validity and psychometric evaluation of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue in patients with psoriatic arthritis.* J Patient Rep Outcomes. 2019;3(1):30.
69. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. *Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis.* J Rheumatol. 2005;32(5):811-819.
70. Augustin M, Zschocke I, Lange S, Seidenglanz K, Amon U. *Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualitäts-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis.* Der Hautarzt. 1999;50(10):715-722.
71. Finlay AY, Khan GK. *Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use.* Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-216.
72. Von Kiedrowski R, Dirschka T, Kirchesch H, Krähn-Senftleben G, Petering H, Reinhold U, et al. *Psoriasis vulgaris – ein praxisnaher Behandlungspfad.* Der Deutsche Dermatologe. 2011;9(Therapie Report aktuell):1-8.
73. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. *The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results.* Br J Dermatol. 2008;159(5):997-1035.
74. Nichol MB, Margolies JE, Lippa E, Rowe M, Quell J. *The application of multiple quality-of-life instruments in individuals with mild-to-moderate psoriasis.* Pharmacoeconomics. 1996;10(6):644-653.
75. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. *Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity.* Acta Derm Venereol. 2000;80(6):430-434.
76. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.* Med Care. 1992;30(6):473-483.
77. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs.* Med Care. 1993;31(3):247-263.

78. Leung YY, Ho KW, Zhu TY, Tam LS, Kun EW, Li EK. *Testing scaling assumptions, reliability and validity of medical outcomes study short-form 36 health survey in psoriatic arthritis*. Rheumatology (Oxford). 2010;49(8):1495-1501.
79. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Long JA, Cook RJ. *Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis*. J Rheumatol. 1997;24(3):511-517.
80. Freire M, Rodríguez J, Möller I, Valcárcel A, Tornero C, Díaz G, et al. *[Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with psoriatic arthritis attending rheumatology clinics]*. Reumatol Clin. 2011;7(1):20-26.
81. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. *Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care*. Bmj. 1992;305(6846):160-164.
82. 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 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)*. Vom 17. August 2017. 2017 [09.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf.
83. 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*. Vom 17. August 2017. 2017 [09.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf.
84. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)*. Cochrane, 2020. 2020 [8.10.2020]. <https://training.cochrane.org/cochrane-handbook-systematic-reviews-interventions>.
85. Janssen Research and Development. *Statistical Analysis Plan. Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNFα) Therapy. COSMOS. Protocol CNTO1959PSA3003; Phase 3b. CNTO1959 (guselkumab)*. 28 August 2020. 2020.
86. Janssen Research and Development. *Statistical Analysis Plan, A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNFα Agent(s)*.

Protocol CNTO1959PSA3001; Phase 3. AMENDMENT 4. CNTO1959 (guselkumab). 22 August 2019. 2019.

87. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen. 27.11.2020. Modul 4B. 2020.*
88. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. *Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNFalpha inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial.* The Lancet. 2020;395(10230):1115-1125.
89. Mease PJ, Gladman DD, Deodhar A, McGonagle DG, Nash P, Boehncke W-H, et al. *Impact of guselkumab, an interleukin-23 p19 subunit inhibitor, on enthesitis and dactylitis in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: results from a randomised, placebo-controlled, phase II study.* RMD open. 2020;6(2).
90. Janssen-Cilag Ltd. *Clinical Study Report. Primary Analysis (Week 24). A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor. COSMOS. Protocol CNTO1959PSA3003; Phase 3b. CNTO1959 (guselkumab). 23 September 2020. 2020.*
91. Janssen Pharmaceutica N.V. Belgium. *A Study of Guselkumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNF Alpha) Therapy.* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03796858>; 2019.
92. Janssen-Cilag International N.V. *Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNFα) Therapy.* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003214-41; 2019-01-22. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003214-41.
93. EUCTR2018-003214-41-FR. *WHO ICTRP: A phase 3 study of Guselkumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis.* 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003214-41.
94. Janssen Research and Development. *24-Week Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti-TNFα Agent(s). DISCOVER-1. Protocol CNTO1959PSA3001; Phase 3. CNTO1959 (guselkumab). 28 August 2019. 2019.*
95. Janssen Research and Development. *60-Week Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the*

Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). DISCOVER-1. 9 April 2020. 2020.

96. Janssen Research and Development LLC. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Alpha Agent(s).* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162796>; 2017.
97. NCT03162796. WHO ICTRP: *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Alpha Agent(s).* 2017. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03162796>.
98. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. *Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: Results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials.* Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1000-1006.
99. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li S, et al. *Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: Post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2).* Ann Rheum Dis. 2016;75(11):1984-1988.
100. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. *Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebocontrolled, randomised PSUMMIT 2 trial.* Ann Rheum Dis. 2014;73(6):990-999.
101. Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Kavanaugh A, McInnes IB, Ritchlin C, et al. *Ustekinumab Treatment and Improvement of Physical Function and Health-Related Quality of Life in Patients With Psoriatic Arthritis.* Arthritis Care and Research. 2016;68(12):1812-1822.
102. Janssen-Cilag International N.V. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s).* <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001163-37>; 2017-07-25. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001163-37>.
103. Janssen-Cilag International NV. *AMIS: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s).* 2016-001163-37.

104. Janssen Research and Development LLC. *A Study of the Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Psoriatic Arthritis With and Without Prior Exposure to Anti-TNF Agents*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077362>; 2010.
105. Janssen Biologics B. V. *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s)*. 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012265-60.
106. EUCTR2009-012265-60-AT. WHO ICTRP: *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) - PSUMMIT II*. 2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012265-60.
107. Janssen Research and Development. *AMIS: Synopsis. 60-Week Clinical Study Report CNTO1275PSA3002*. Date: 04 Jun 2013. 2013 [20.11.2020]. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1042_06-2-0-1D354D-20150306112337.pdf.
108. Lilly Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ixekizumab (Taltz®). Modul 3 A*. Stand: 16.02.2018. 2018 [28.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2316/2018-02-16_Modul3A_Ixekizumab.pdf.
109. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ixekizumab*. Vom 16. August 2018. 2018 [20.11.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6275/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_ZD.pdf.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2018-03-01-D-343 Ixekizumab*. Stand: März 2018. 2018 [20.11.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2319/2018-03-01_Informationen-zVT_Ixekizumab-D-343.pdf.
111. Pfizer Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tofacitinib (XELJANZ®). Modul 3 A*. Stand: 14.08.2018. 2018 [20.11.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2537/2018-08-14_Modul3A_Tofacitinib.pdf.
112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2018-B-187-z. Tofacitinib*. Stand: September 2018. 2018 [20.11.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2542/2018-09-01_Informationen-zVT_Tofacitinib_D-373.pdf.

113. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Tofacitinib (Psoriasis-Arthritis). Vom 21. Februar 2019.* 2019 [20.11.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6335/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_ZD.pdf.
114. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Psoriasis-Arthritis Secukinumab.* Stand: August 2015. 2015 [20.11.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1275/Informationen-zVT_Secukinumab.pdf.
115. Janssen Pharmaceutica NV EMEA. *Clinical Protocol. Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNF α) Therapy. COSMOS. Short Title: Efficacy and Safety of Guselumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis and An Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNF α) Therapy. Protocol CNTO1959PSA3003; Phase 3b. CNTO 1959 (guselkumab). 27 August 2018.* 2018.
116. Janssen Research and Development. *24-Week Clinical Study Report. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Ustekinumab, a Fully Human Anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti-TNF α Agent(s). PSUMMIT II. Protocol CNTO1275PSA3002; Phase 3. Ustekinumab.* 17 Jan 2013. 2013.
117. Janssen Research and Development. *Statistical Analysis Plan for Integrated Summary of Efficacy (ISE) and Safety (ISS). CNTO1959PSA3001 (Discover-1): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). CNTO1959PSA3002 (Discover-2): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis CNTO 1959 (guselkumab).* 28 November 2018. 2018.
118. Janssen Research and Development L. L. C. *Statistical Analysis Plan. Protocol CNTO1275PSA3001: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. Protocol CNTO1275PSA3002: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis and Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). Protocol CNTO1275PSA3001 & 3002; Phase 3.* 26 April 2011. 2011.

119. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). Discover-1. Protocol CNTO1959PSA3001; Phase 3. CNTO 1959 (guselkumab). 26 April 2017. 2017.*
120. Janssen Research and Development. *Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). Protocol CNTO1959PSA3001; Phase 3. AMENDMENT 1. CNTO1959 (guselkumab). 25 May 2018. 2018.*
121. Janssen Research and Development. *Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). Protocol CNTO1959PSA3001; Phase 3. AMENDMENT 2. CNTO1959 (guselkumab). 29 November 2018. 2018.*
122. Janssen Research and Development. *Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). Protocol CNTO1959PSA3001; Phase 3. AMENDMENT 3. CNTO1959 (guselkumab). 21 March 2019. 2019.*
123. Centocor Research and Development Inc. *Clinical Protocol. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis and Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). Protocol CNTO1275PSA3002; Phase 3. AMENDMENT 1. Ustekinumab. Incorporates Original Protocol: 03 Sep 2009 and Amendment 1. 19 Oct 2009. Includes Administrative Revision 1: 05 Mar 2010. 2009.*
124. Centocor Research and Development Inc. *Clinical Protocol. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis and Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). PSUMMIT II. Protocol CNTO1275PSA3002; Phase 3. AMENDMENT 2. Ustekinumab. Issue Date Amendment 2: 30 Apr 2010. 2010.*
125. Centocor Research and Development Inc. *Clinical Protocol. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). PSUMMIT II. Protocol CNTO1275PSA3002; Phase 3. AMENDMENT 3. SWE-1. Ustekinumab. 2011.*

126. Janssen Research and Development L.L.C. *Statistical Analysis Plan. Amendment 1. Protocol CNTO1275PSA3001: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Protocol CNTO1275PSA3002: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis and Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) Protocol CNTO1275PSA3001 & 3002; Phase 3. 26 April 2011. 2011.*
127. Janssen Research and Development L. L. C. *Statistical Analysis Plan. Amendment 2. Protocol CNTO1275PSA3001: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. Protocol CNTO1275PSA3002: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis and Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). Protocol CNTO1275PSA3001 & 3002; Phase 3. 26 February 2012. 2012.*
128. Janssen Research and Development L. L. C. *Statistical Analysis Plan. Amendment 3. Protocol CNTO1275PSA3001: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. Protocol CNTO1275PSA3002: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis and Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). Protocol CNTO1275PSA3001 & 3002; Phase 3. 01 October 2012. 2012.*
129. Janssen Research and Development. *60-Week Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Ustekinumab, a Fully Human Anti-IL-12/23 p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti-TNF α Agent(s). PSUMMIT II. Protocol CNTO1275PSA3002; Phase 3. STELARA[®]. (ustekinumab). 04 June 2013. 2013.*
130. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. *Searching for studies: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version* In: Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. 2011 [16.11.2020]. <https://work.cochrane.org/pubmed>.*

Anhang 4-A: Suchstrategien - bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	Placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library*

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.10.2020	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Arthritis, Psoriatic/	437
2	(psoria* adj3 (arthriti* or polyarthr* or poly arthr* or arthropath* or rheumat* or spondyloarthr* or spondylarthr*))mp.	2306
3	1 or 2	2306
4	(Guselkumab or Tremfya or cnto 1959 or cnto1959 or UNII 089658A12D or UNII089658A12D).mp.	211
5	3 and 4	62
6	remove duplicates from 5	57

Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to 1946 to October 22, 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.10.2020	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision) (11)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (10)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Arthritis, Psoriatic/	6224
2	(psoria* adj3 (arthriti* or polyarthr* or poly arthr* or arthropath* or rheumat* or spondyloarthr* or spondylarthr*))mp.	12203
3	1 or 2	12203
4	(Guselkumab or Tremfya or cnto 1959 or cnto1959 or UNII-089658A12D).mp.	259
5	3 and 4	40
6	randomized controlled trial.pt.	515641
7	controlled clinical trial.pt.	93896
8	randomized.ab.	496133
9	Placebo.ab.	211852
10	drug therapy.fs.	2244732
11	randomly.ab.	343068
12	trial.ab.	524224
13	groups.ab.	2105493
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	4819021
15	exp animals/ not humans.sh.	4747614
16	14 not 15	4573736
17	randomized controlled trial.pt.	515641
18	(randomized or Placebo*).mp.	938470
19	17 or 18	938470
20	5 and 16	27
21	5 and 19	15
22	20 or 21	27

Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	Embase 1974 to 2020 October 22	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.10.2020	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (10)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Arthritis, Psoriatic/	23129
2	(psoria* adj3 (arthriti* or polyarthr* or poly arthr* or arthropath* or rheumat* or spondyloarthr* or spondylarthr*)) .mp.	27363
3	1 or 2	27363
4	exp guselkumab/	763
5	(Guselkumab or Tremfya or cnto 1959 or cnto1959 or UNII 089658A12D or UNII089658A12D).mp.	803
6	1350289-85-8.rn.	699
7	4 or 5 or 6	804
8	3 and 7	239
9	random*.tw. or Placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1851247
10	8 and 9	99
11	10 not Medline.cr.	95
12	remove duplicates from 11	93

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche*Indirekter Vergleich Guselkumab - Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library*

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.10.2020	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Arthritis, Psoriatic/	437
2	(psoria* adj3 (arthriti* or polyarthr* or poly arthr* or arthropath* or rheumat* or spondyloarthr* or spondylarthr*))mp.	2306
3	1 or 2	2306
4	(Guselkumab or Tremfya or cnto 1959 or cnto1959 or UNII 089658A12D or UNII089658A12D).mp.	211
5	3 and 4	62
6	remove duplicates from 5	57

Indirekter Vergleich Guselkumab - Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to 1946 to October 22, 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.10.2020	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision) (11)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (10)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Arthritis, Psoriatic/	6224
2	(psoria* adj3 (arthriti* or polyarthr* or poly arthr* or arthropath* or rheumat* or spondyloarthr* or spondylarthr*)).mp.	12203
3	1 or 2	12203
4	(Guselkumab or Tremfya or cnto 1959 or cnto1959 or UNII-089658A12D).mp.	259
5	3 and 4	40
6	randomized controlled trial.pt.	515641
7	controlled clinical trial.pt.	93896
8	randomized.ab.	496133
9	Placebo.ab.	211852
10	drug therapy.fs.	2244732
11	randomly.ab.	343068
12	trial.ab.	524224
13	groups.ab.	2105493
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	4819021
15	exp animals/ not humans.sh.	4747614
16	14 not 15	4573736
17	randomized controlled trial.pt.	515641
18	(randomized or Placebo*).mp.	938470
19	17 or 18	938470
20	5 and 16	27
21	5 and 19	15
22	20 or 21	27

Indirekter Vergleich Guselkumab - Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	Embase 1974 to 2020 October 22	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.10.2020	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (10)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Arthritis, Psoriatic/	23129
2	(psoria* adj3 (arthriti* or polyarthr* or poly arthr* or arthropath* or rheumat* or spondyloarthr* or spondylarthr*)).mp.	27363
3	1 or 2	27363
4	exp guselkumab/	763
5	(Guselkumab or Tremfya or cnto 1959 or cnto1959 or UNII 089658A12D or UNII089658A12D).mp.	803
6	1350289-85-8.rn.	699
7	4 or 5 or 6	804
8	3 and 7	239
9	random*.tw. or Placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1851247
10	8 and 9	99
11	10 not Medline.cr.	95
12	remove duplicates from 11	93

Indirekter Vergleich zVT Ustekinumab - Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.09.2020	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Arthritis, Psoriatic/	433
2	(psoria* adj3 (arthriti* or polyarthr* or poly arthr* or arthropath* or rheumat* or spondyloarthr* or spondylarthr*)).mp.	2301
3	1 or 2	2301
4	(ustekinumab or stelara or cnto1275 or cnto 1275).mp	840
5	3 and 4	175
6	remove duplicates from 5	189

Indirekter Vergleich zVT Ustekinumab - Dokumentation der Recherche in Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to September 16, 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.09.2020	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing versio (130)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (10)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Arthritis, Psoriatic/	6164
2	(psoria* adj3 (arthriti* or polyarthr* or poly arthr* or arthropath* or rheumat* or spondyloarthr* or spondylarthr*))mp.	12112
3	1 or 2	12112
4	exp Ustekinumab/	1060
5	(ustekinumab or stelara or cnto1275 or cnto 1275).mp.	2063
6	4 or 5	2063
7	3 and 6	415
8	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	602246
9	randomized.ab.	492410
10	placebo.ab.	210947
11	clinical trials as topic.sh.	192925
12	randomly.ab.	341017
13	trial.ti.	225074
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1313413
15	exp animals/ not humans.sh.	4735057
16	14 not 15	1209176
17	randomized controlled trial.pt.	513253
18	(randomized or placebo*).mp.	932783
19	17 or 18	932783
20	7 and 16	119
21	7 and 19	107
22	20 or 21	127

23	remove duplicates from 22	125

Indirekter Vergleich zVT Ustekinumab - Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	Embase 1974 to 2020 September 16	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.09.2020	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (10)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Arthritis, Psoriatic/	22623
2	(psoria* adj3 (arthriti* or polyarthr* or poly arthr* or arthropath* or rheumat* or spondyloarthr* or spondylarthr*)).mp.	26792
3	1 or 2	26792
4	exp Ustekinumab/	7164
5	(ustekinumab or stelara or cnto1275 or cnto 1275).mp.	7417
6	(815610-63-0 or 949907-93-1).rn.	6239
7	4 or 5 or 6	7418
8	3 and 7	1959
9	random*.tw. or Placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1829287
10	8 and 9	566
11	10 not Medline.cr.	561
12	remove duplicates from 11	554

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.10.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Guselkumab OR Tremfya OR cnto 1959 OR cnto1959 OR UNII 089658A12D OR UNII089658A12D [Other Terms]
Treffer	50 Registereinträge

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	26.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Guselkumab OR Tremfya OR cnto1959 OR "cnto 1959" OR "UNII 089658A12D" OR UNII089658A12D [Search Term]
Treffer	26 Registereinträge

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Guselkumab OR Tremfya OR cnto1959 OR cnto 1959 OR UNII 089658A12D OR UNII089658A12D [Search Term]
Treffer	137 records for 66 trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche*Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Indirekter Vergleich Guselkumab)*

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.10.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Guselkumab OR Tremfya OR cnto 1959 OR cnto1959 OR UNII 089658A12D OR UNII089658A12D [Other Terms]
Treffer	50 Registereinträge

Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Indirekter Vergleich Guselkumab)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	26.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Guselkumab OR Tremfya OR cnto1959 OR "cnto 1959" OR "UNII 089658A12D" OR UNII089658A12D [Search Term]
Treffer	26 Registereinträge

Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP (Indirekter Vergleich Guselkumab)

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Guselkumab OR Tremfya OR cnto1959 OR cnto 1959 OR UNII 089658A12D OR UNII089658A12D [Search Term]
Treffer	137 records for 66 trials

Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Indirekter Vergleich zVT Ustekinumab)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.09.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	ustekinumab OR stelara OR cnto1275 OR cnto 1275 [Other Terms]
Treffer	111 Registereinträge

Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Indirekter Vergleich zVT Ustekinumab)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	ustekinumab OR stelara OR cnto1275 OR “cnto 1275” [Search Term]
Treffer	98 Registereinträge

Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP (Indirekter Vergleich zVT Ustekinumab)

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	ustekinumab OR stelara OR cnto1275 OR cnto 1275 [Search Term]
Treffer	464 records for 190 trials

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

Anhang 4-C1: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche (Indirekter Vergleich Guselkumab)

Nr	Ausgeschlossene Dokumente (bibliographische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Anonymous. <i>Erratum: Department of Error (The Lancet (2020) 395(10230) (1115-1125), (S0140673620302658), (10.1016/S0140-6736(20)30265-8)).</i> The Lancet. 2020:1114.	Publikationstyp
2	Kerschbaumer A, Aletaha D. <i>Targeting p19 in psoriatic arthritis: more than just another therapeutic approach?</i> The Lancet. 2020;395(10230):1091-1093.	Komparator
3	Kimball AB, Foley P, Thaci D, Vender R, Song M, Li S, et al. <i>Long-term efficacy and safety of guselkumab in psoriasis patients with and without psoriatic arthritis: A pooled analysis from VOYAGE 1 and VOYAGE 2.</i> Journal of the American Academy of Dermatology. 2019;81(4 Supplement 1):AB233.	Population
4	Mease PJ. <i>Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis.</i> Rheumatic Disease Clinics of North America. 2015;41(4):723-738.	Publikationstyp
5	Merola JF, Chakravarty SD, You Y, Kafka S, Karyekar C, Orbai AM. <i>Efficacy of Guselkumab in psoriasis patients with self-reported psoriatic arthritis with involvement of the scalp, nails, hands, and feet: A pooled analysis from 2 pivotal phase 3 psoriasis studies.</i> Annals of the rheumatic diseases. 2019;78(Supplement 2):1855-1856.	Publikationstyp
6	Nash P. <i>Psoriatic arthritis: novel targets add to a therapeutic renaissance.</i> The Lancet. 2018;391(10136):2187-2189.	Komparator
7	Orbai AM, Chakravarty SD, You Y, Kafka S, Karyekar CS, Merola JF. <i>Efficacy of guselkumab in psoriasis patients with self-reported psoriatic arthritis with involvement of the scalp, nails, hands, and feet: A pooled analysis from 2 pivotal phase 3 psoriasis studies.</i> Arthritis and rheumatology. 2018;70(Supplement 9):2852-2854.	Publikationstyp
8	Van Epps H, Clark A. <i>Research in Brief.</i> The Lancet Rheumatology. 2019;1(2):e83.	Komparator

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Anhang 4-C2 Tabelle 4-214: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche (Indirekter Vergleich Guselkumab)

Nr	Ausgeschlossene Dokumente (bibliographische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Anonymous. <i>Erratum: Department of Error (The Lancet (2020) 395(10230) (1115-1125), (S0140673620302658), (10.1016/S0140-6736(20)30265-8))</i> . The Lancet. 2020:1114.	Publikationstyp
2	Boehncke WH, Deodhar A, Gottlieb A, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, et al. <i>Efficacy and safety results of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis over 56 weeks</i> . Acta dermato-venereologica. 2018;98(Supplement 219):48-49	Publikationstyp
3	Deodhar A, Gottlieb A, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Barchuk W, et al. <i>Efficacy and safety results of guselkumab, an anti-IL23 monoclonal antibody, in patients with active psoriatic arthritis over 24 weeks: A phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> . Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(Supplement 2):142-143.	Publikationstyp
4	Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, et al. <i>Efficacy and safety results of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis over 56 weeks from a phase 2A, randomised, double-blind, placebo-controlled study</i> . Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(Supplement 2):201.	Publikationstyp
5	Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, et al. <i>Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study</i> . The Lancet. 2018;391(10136):2213-2224.	Publikationstyp
6	Deodhar A, Kirkham B, Rahman P, Helliwell P, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al. <i>Assessment of disease activity using RAPID3 and evaluation of treatment effect of guselkumab in patients with PSA: Cesults from a randomised placebo-controlled phase 2 clinical trial</i> . Rheumatology (United Kingdom). 2020;59(Supplement 2).	Publikationstyp
7	Deodhar A, Kirkham LB, Rahman P, Helliwell P, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al. <i>Assessment of disease activity using rapid3 and evaluation of treatment effect of guselkumab in patients with psa: Results from a randomized placebo-controlled phase 2 clinical trial</i> . Annals of the rheumatic diseases. 2019;78(Supplement 2):1838-1839.	Publikationstyp
8	Deodhar AA, Gottlieb AB, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Barchuk W, et al. <i>Efficacy and safety results of Guselkumab, an anti-IL23 monoclonal antibody, in patients with active psoriatic arthritis over 24 weeks: A phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> . Arthritis and rheumatology. 2016;68(Supplement 10):4359-4361.	Publikationstyp
9	Deodhar AA, Gottlieb AB, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, et al. <i>Efficacy and safety results of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis over 56 weeks from a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> . Arthritis and rheumatology.	Publikationstyp

	2017;69(Supplement 10).	
10	Gladman DD, Helliwell P, Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Xu XL, et al. <i>The effect of guselkumab on pasdas, grace index, mcpdai, and dapsa: Results from a phase 2 study in patients with active psoriatic arthritis</i> . Annals of the rheumatic diseases. 2019;78(Supplement 2):911-912.	Publikationstyp
11	Gossec L, Kirkham B, Rahman P, Helliwell P, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al. <i>Clinically meaningful improvement in health-related quality of life and the association with disease activity in psoriatic arthritis after treatment with guselkumab: Results from a randomized placebo-controlled phase II clinical trial</i> . Arthritis and rheumatology. 2018;70(Supplement 9):2909-2910.	Publikationstyp
12	Gottlieb A, Deodhar A, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Barchuk W, et al. <i>Efficacy and safety of guselkumab, an anti-IL23 Monoclonal antibody, in patients with active psoriatic arthritis: A phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> . Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;76(6 Supplement 1):AB111.	Publikationstyp
13	Gottlieb AB, Boehncke WH, Helliwell P, Deodhar A, Xu XL, Xu S, et al. <i>The effect of guselkumab on psoriasis in patients with active psoriatic arthritis: Results from a phase 2 study</i> . Journal of the American Academy of Dermatology. 2019;81(4 Supplement 1):AB131.	Publikationstyp
14	Gottlieb AB, Wolf-Henning B, Helliwell P, Deodhar A, Ozturk B, Xu XL, et al. <i>The effect of guselkumab on psoriasis in patients with active psoriatic arthritis: Results from a phase 2 study</i> . Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2019;33(Supplement 3):36-37.	Publikationstyp
15	Helliwell P, Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Xu XL, Xu S, et al. <i>Comparing composite measures of disease activity in psoriatic arthritis: Results from a randomized phase 2 trial with Guselkumab</i> . Annals of the rheumatic diseases. 2019;78(Supplement 2):1843.	Publikationstyp
16	Helliwell P, Gottlieb AB, Deodhar A, Boehncke WH, McGonagle D, Lawson FL, et al. <i>The effect of guselkumab on enthesitis: Results from a phase 2 study in patients with active psoriatic arthritis</i> . Journal of clinical rheumatology. 2019;25(3 Supplement):S65-S66.	Publikationstyp
17	Helliwell P, Gottlieb AB, Deodhar A, Boehncke WH, McGonagle D, Xu XL, et al. <i>The effect of guselkumab on enthesitis: results from a phase 2 study in patients with active psoriatic arthritis</i> . Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(Supplement 2):1037.	Publikationstyp
18	Helliwell P, Gottlieb AB, Deodhar AA, Boehncke WH, McGonagle D, Xu XL, et al. <i>The effect of guselkumab on enthesitis: Results from a phase 2 study in patients with active psoriatic arthritis</i> . Arthritis and rheumatology. 2018;70(Supplement 9):1838-1839.	Publikationstyp
19	Helliwell PS, Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke W-H, Xu XL, Xu S, et al. <i>Composite Measures of Disease Activity in Psoriatic Arthritis: Comparative Instrument Performance Based on the Efficacy of Guselkumab in an Interventional Phase 2 Trial</i> . Arthritis care & research.	Population

	2019.	
20	McInnes I, Helliwell P, Gottlieb AB, Boehncke WH, Xu XL, Xu S, et al. <i>Consistent efficacy in patient subgroups across baseline demographics and disease characteristics: Results from a phase 2 study of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis.</i> Annals of the rheumatic diseases. 2019;78(Supplement 2):1277-1278.	Population
21	Mease PJ. <i>Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis.</i> Rheumatic Disease Clinics of North America. 2015;41(4):723-738.	Publikationstyp
22	Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia E, Kollmeier A, Xu X, et al. <i>Guselkumab, an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: Week 24 results of the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study.</i> Arthritis and rheumatology. 2019;71(Supplement 10):5247-5250.	Publikationstyp
23	Mease PJ, Gladman DD, Deodhar A, McGonagle DG, Nash P, Boehncke W-H, et al. <i>Impact of guselkumab, an interleukin-23 p19 subunit inhibitor, on enthesitis and dactylitis in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: results from a randomised, placebo-controlled, phase II study.</i> RMD open. 2020;6(2).	Population
24	Merola JF, Chakravarty SD, You Y, Kafka S, Karyekar C, Orbai AM. <i>Efficacy of Guselkumab in psoriasis patients with self-reported psoriatic arthritis with involvement of the scalp, nails, hands, and feet: A pooled analysis from 2 pivotal phase 3 psoriasis studies.</i> Annals of the rheumatic diseases. 2019;78(Supplement 2):1855-1856.	Publikationstyp
25	Nash P. <i>Psoriatic arthritis: novel targets add to a therapeutic renaissance.</i> The Lancet. 2018;391(10136):2187-2189.	Publikationstyp
26	Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. <i>Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study.</i> Journal of dermatology. 2018;45(9):1053-1062.	Population
27	Orbai AM, Chakravarty SD, You Y, Kafka S, Karyekar CS, Merola JF. <i>Efficacy of guselkumab in psoriasis patients with self-reported psoriatic arthritis with involvement of the scalp, nails, hands, and feet: A pooled analysis from 2 pivotal phase 3 psoriasis studies.</i> Arthritis and rheumatology. 2018;70(Supplement 9):2852-2854.	Publikationstyp
28	Puig L, Han C, Vender R, Song M, You Y, Shen YK, et al. <i>Impact of guselkumab versus placebo and adalimumab on patient reported outcomes in patients with and without psoriatic arthritis in a phase 3 pivotal psoriasis study.</i> Arthritis and rheumatology. 2018;70(Supplement 9):2861-2862.	Publikationstyp
29	Puig L, Han C, Vender R, Song M, You Y, Shen YK, et al. <i>Impact of guselkumab versus placebo and adalimumab on patient reported outcomes in patients with and without psoriatic arthritis in voyage 2.</i> Acta dermatovenereologica. 2018;98(Supplement 219):50-51.	Publikationstyp
30	Song Q, Loza M, Leander K, Scott B, Branigan P, Sweet K. <i>Reduction of serum IL17F and IL22 by IL23P19 blockade with guselkumab is associated</i>	Publikationstyp

	<i>with improvement in joint symptoms in psoriatic arthritis. Arthritis and rheumatology. 2018;70(Supplement 9):1105-1106.</i>	
31	Song Q, Loza MJ, Leander K, Scott B, Lawson FL, Branigan P, et al. <i>Reduction of serum IL17F and IL22 by IL23P19 blockade with guselkumabis associated with improvement in joint symptoms in psoriatic arthritis. Journal of clinical rheumatology. 2019;25(3 Supplement):S66.</i>	Publikationstyp
32	Van Epps H, Clark A. <i>Research in Brief. The Lancet Rheumatology. 2019;1(2):e83.</i>	Publikationstyp

Anhang 4-C2 Tabelle 4-215: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche (Indirekter Vergleich zVT Ustekinumab)

Nr	Ausgeschlossene Dokumente (bibliographische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Cuchacovich RS, Espinoza LR. <i>Ustekinumab for psoriatic arthritis</i> . Lancet. 2009;373(9664):605-606.	Publikationstyp
2	Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, Gasink C, Chakravarty SD, Farahi K, et al. <i>Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs</i> . Drug safety. 2019;42(6):751-768.	Publikationstyp
3	Ghosh S, Sands BE, De Villiers W, Ott E, Gasink C, Lang Y, et al. <i>A pooled safety analysis from the ustekinumab crohn's disease and psoriatic diseases phase 2 and 3 clinical trial programs</i> . United european gastroenterology journal. 2016;4(5 Supplement 1):A258-A259.	Publikationstyp
4	Gottlieb AB, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Ritchlin C, Li S, et al. <i>Ustekinumab improves physical function, general as well as arthritis-related and skinrelated quality of life and work productivity of patients with active psoriatic arthritis who were naive to MTX, despite MTX therapy or previously treated with anti-TNFalpha: Results from PSUMMIT I and PSUMMIT II</i> . Rheumatology (United Kingdom). 2014;53(SUPPL. 1).	Publikationstyp
5	Hatswell AJ, Almond C, Nassens D, Ganguly R, Ito T. <i>Quality of life in psoriatic arthritis: Consistent and stable across datasets</i> . Value in Health. 2014;17(7):A385.	Publikationstyp
6	Hatswell AJ, Ito T, Ganguly R, Nassens D, Almond C. <i>Mapping from SF-6D to EQ-5D: Changes in estimates based on the choice of algorithm</i> . Value in Health. 2014;17(7):A330-A331.	Publikationstyp
7	Hussar DA, Jacob J. <i>Edoxaban tosylate monohydrate, secukinumab, and suvorexant</i> . Journal of the American Pharmacists Association. 2015;55(5):563-567.	Intervention
8	Kavanaugh A. <i>The efficacy of ustekinumab on the articular and dermatologic manifestations of psoriatic arthritis</i> . Curr Rheumatol Rep. 2009;11(4):233-234.	Publikationstyp
9	Kavanaugh A, Chakravarty SD, Morgan GJ, Apaolaza MI, Kafka S, Hsia EC, et al. <i>Efficacy of ustekinumab in psoriatic arthritis patients by prior treatment exposure and disease duration</i> . Arthritis and rheumatology. 2017;69(Supplement 10).	Publikationstyp
10	Kavanaugh A, McInnes I, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb A, et al. <i>Integrated safety of ustekinumab in psoriatic arthritis: 2 year follow-up from the psoriatic arthritis clinical development program</i> . Ann Rheum Dis. 2015;74(SUPPL. 2):350.	Publikationstyp
11	Kavanaugh A, McInnes IB, Ritchlin CT, Rahman P, Sanz LP, Gottlieb AB, et al. <i>Integrated safety of ustekinumab in psoriatic arthritis: 2 year follow-up from the psoriatic arthritis clinical development program</i> . Arthritis and rheumatology. 2014;66(SUPPL. 10):S686-S687.	Publikationstyp

12	Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li S, et al. <i>Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with spondylitis and peripheral joint involvement: Results from 2 phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled study.</i> Journal of Investigative Dermatology. 2015;135(SUPPL. 3):S12.	Publikationstyp
13	Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin CT, You Y, Li S, et al. <i>Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with spondylarthritis as well as peripheral arthritis: Results from 2 phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled study.</i> Arthritis and rheumatology. 2015;67(SUPPL. 10).	Publikationstyp
14	McInnes I, Chakravarty SD, Morgan GJ, Apaolaza I, Kafka S, Hsia EC, et al. <i>Efficacy of ustekinumab in psoriatic arthritis patients by prior treatment exposure and disease duration: Data from psummit 1 and psummit 2.</i> Ann Rheum Dis. 2017;76(Supplement 2):944.	Publikationstyp
15	McInnes I, Papp K, Puig L, Reich K, Ritchlin C, Strober B, et al. <i>Safety of ustekinumab from the placebo-controlled periods of psoriatic arthritis and psoriasis clinical developmental programs.</i> Ann Rheum Dis. 2013;72(SUPPL. 3).	Publikationstyp
16	McInnes I, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb A, Song M, et al. <i>Ustekinumab is effective in inhibiting radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: Integrated data analysis of two phase 3, randomized, placebo-controlled studies.</i> Ann Rheum Dis. 2014;73(SUPPL. 2).	Publikationstyp
17	McInnes I, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Song M, et al. <i>Early and sustained modified psarc response in psoriatic arthritis patients treated with ustekinumab: Results from psummit 1 and psummit 2.</i> Ann Rheum Dis. 2014;73(SUPPL. 2).	Publikationstyp
18	McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. <i>Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial.</i> The Lancet. 2013;382(9894):780-789.	Population
19	McInnes IB, Papp K, Puig L, Reich K, Ritchlin CT, Strober B, et al. <i>Safety of ustekinumab from the placebo-controlled periods of psoriatic arthritis and psoriasis clinical developmental programs.</i> Arthritis Rheum. 2013;65(SUPPL. 10):S138-S139.	Publikationstyp
20	McInnes IB, Ritchlin CT, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Song M, et al. <i>Ustekinumab is effective in inhibiting radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: Integrated data analysis of two phase 3, randomized, placebo-controlled studies.</i> Arthritis Rheum. 2013;65(SUPPL. 10):S718.	Publikationstyp
21	Montilla Morales C, Gomez-Castro S, Sanchez M, Lopez R, Hidalgo C, Del Pino-Montes J. <i>New therapeutic targets in psoriatic arthritis.</i> Reumatol Clin. 2012;8(SUPPL.1):15-19.	Publikationssprache
22	O'Connor J, Rice S, Smith A, Rodgers M, Lopez RR, Craig D, et al. <i>The Clinical and Cost Effectiveness of Ustekinumab for the Treatment of</i>	Publikationstyp

	<i>Psoriatic Arthritis: A Critique of the Evidence</i> . Pharmacoeconomics. 2016;34(4):337-348.	
23	Papp K, Mendelsohn A, Gottlieb A, Chan D. <i>Safety of ustekinumab from the placebo-controlled periods of psoriatic arthritis and psoriasis clinical developmental programs</i> . J Am Acad Dermatol. 2014;70(5 SUPPL. 1):AB184.	Publikationstyp
24	Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Kavanaugh A, McInnes I, Ritchlin C, et al. <i>Ustekinumab improves physical function, quality of life and work productivity of patients with active psoriatic arthritis who were naive to MTX, despite MTX therapy or previously treated with anti-TNF: Results from psummit I and psummit II</i> . Ann Rheum Dis. 2013;72(SUPPL. 3).	Publikationstyp
25	Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Kavanaugh A, McInnes IB, Ritchlin CT, et al. <i>Ustekinumab improves physical function, quality of life, and work productivity of patients with active psoriatic arthritis who were methotrexate-naïve or previously treated with methotrexate or anti-tumor necrosis factor agent: Data from 2 phase 3, randomized, placebo-controlled trials</i> . Arthritis Rheum. 2013;65(SUPPL. 10):S138.	Publikationstyp
26	Ritchlin CT, Gottlieb AB, McInnes IB, Puig L, Rahman P, Li S, et al. <i>Ustekinumab in active psoriatic arthritis including patients previously treated with anti-TNF agents: Results of a phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled study</i> . Arthritis Rheum. 2012;64(SUPPL. 10):S1080-S1081.	Publikationstyp
27	Ritchlin CT, Rahman P, Sanz LP, Gottlieb AB, Kavanaugh A, McInnes IB, et al. <i>Treatment effect of ustekinumab on fatigue in patients with psoriatic arthritis: Results from a phase 3 clinical trial</i> . Arthritis and rheumatology. 2014;66(SUPPL. 10):S682.	Publikationstyp
28	Warren RB, Chinoy H. <i>Ustekinumab for psoriatic arthritis: Close to the PSUMMIT?</i> The Lancet. 2013;382(9894):748-749.	Publikationstyp
29	Zhu Y, Comisar C, Hu C, Zong A, Marini JC, Li S, et al. <i>Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ustekinumab in two phase 3 studies in patients with active psoriatic arthritis</i> . Clinical Pharmacology in Drug Development. 2013;2(SUPPL. 1):31.	Publikationstyp
30	Zhu Y, Keen M, Gunn G, Schantz A, Li S, Mendelsohn A, et al. <i>Immunogenicity and clinical relevance of ustekinumab in two phase 3 studies in patients with active psoriatic arthritis</i> . Clinical Pharmacology in Drug Development. 2013;2(SUPPL. 1):32.	Publikationstyp

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Anhang 4-D1 Tabelle 4-216: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (4.3.1.1.3)
ClinicalTrials.gov	50	50	0
EU-CTR	26	26	0
WHO ICTRP	66	66	0
Summe	142	142	0

Anhang 4-D2 Tabelle 4-2174: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien (Indirekter Vergleich Guselkumab)

Studien, die in mehr als einem Studienregister identifiziert wurden, werden mehrfach aufgeführt.

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov*</i>			
1	NCT00508547	Janssen Scientific Affairs LLC June 21 2007. ClinicalTrials.gov: Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00508547	Studientyp
2	NCT00925574	Centocor Inc. June 4 2009. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and How the Body Affects a Drug (CNT0 1959) in Healthy Volunteers and in Patients With Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925574	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3	NCT01483599	Janssen Inc. November 10 2011. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate CNTO 1959 in the Treatment of Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01483599	Population
4	NCT01484587	Janssen Pharmaceutical K.K. August 22 2011. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (What the Body Does to the Drug), and Pharmacodynamics (What the Drug Does to the Body) of CNTO 1959 Following a Single Subcutaneous (Under the Skin) Administration in Japanese Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484587	Population
5	NCT01645280	Janssen Research and Development LLC August 2012. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effectiveness and Safety of Ustekinumab (STELARA) and CNTO 1959 Administered Under the Skin of Patients With Active Rheumatoid Arthritis, Despite Existing Methotrexate Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645280	Population
6	NCT01845987	Janssen Pharmaceutical K.K. June 2013. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of CNTO 1959, a Human Anti-IL 23 Monoclonal Antibody in Participants With Palmoplantar Pustulosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845987	Population
7	NCT01866007	Janssen Research and Development LLC May 9 2013. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Pharmacokinetic Comparability of Guselkumab (CNTO1959) When Delivered by 2 Different Devices and as 2 Formulations in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866007	Population
8	NCT02103361	University of California - San Diego, The Organization of Teratology Information Specialists and Janssen Biotech Inc. November 2013. ClinicalTrials.gov: Stelara and Tremfya Pregnancy Exposure Registry OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103361	Studientyp
9	NCT02155192	Janssen Research and Development LLC March 2014. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Genetic Study in Participants With Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155192	Population
10	NCT02203032	Janssen Research and Development LLC October 7 2014. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203032	Komparator

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	NCT02207231	Janssen Research and Development LLC December 2014. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207231	Population
12	NCT02207244	Janssen Research and Development LLC November 3 2014. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis With Randomized Withdrawal and Retreatment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207244	Population
13	NCT02319759	Janssen Research and Development LLC March 27 2015. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319759	Population
14	NCT02325219	Janssen Pharmaceutical K.K. December 19 2014. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) in Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325219	Population
15	NCT02343744	Janssen Pharmaceutical K.K. January 19 2015. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of CNTO1959 (Guselkumab) in the Treatment of Participants With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343744	Population
16	NCT02397382	Janssen Research and Development LLC June 18 2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study to Evaluate the Effect of a Single Dose of Guselkumab (CNTO 1959) on CYP 450 Enzyme Activities After Subcutaneous Administration in Participants With Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397382	Intervention
17	NCT02570373	Janssen Research and Development LLC September 25 2015. ClinicalTrials.gov: A Study to Characterize the Elimination of Guselkumab Glycoform Variants in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570373	Population
18	NCT02641730	Janssen Pharmaceutical K.K. December 15 2015. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Palmoplantar Pustulosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641730	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT02905331	Janssen Research and Development LLC February 28 2017. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905331	Population
20	NCT02951533	Janssen-Cilag GmbH December 12 2016. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951533	Population
21	NCT03079531	Anne Chang, Stanford University June 21 2017. ClinicalTrials.gov: Open Label Study to Assess the Effect of Secukinumab in Moderate to Severe Papulopustular Rosacea https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079531	Population
22	NCT03090100	Janssen Research and Development LLC April 27 2017. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090100	Endpunkte
23	NCT03158285	Janssen Research and Development LLC July 12 2017. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158285	Population
24	NCT03162796	Janssen Research and Development LLC August 24 2017. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti -Tumor Necrosis Factor (TNF) Alpha Agent(s) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162796	Komparator
25	NCT03451851	Janssen Research and Development LLC July 11 2018. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451851	Population
26	NCT03466411	Janssen Research and Development LLC April 13 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03466411	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
27	NCT03536325	Janssen Pharmaceutical K.K. May 31 2018. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Guselkumab Following a Single Intravenous Administration in Healthy Japanese Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536325	Population
28	NCT03553823	Novartis Pharmaceuticals and Novartis January 14 2019. ClinicalTrials.gov: Comparison of Secukinumab Versus Guselkumab in Clearing Psoriatic Plaques Refractory to Ustekinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553823	Population
29	NCT03573323	Eli Lilly Company November 9 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixekizumab (LY2439821) Compared to Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573323	Population
30	NCT03628924	Janssen Research and Development LLC September 4 2018. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Guselkumab for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (HS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628924	Population
31	NCT03649971	Janssen Research and Development LLC November 19 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Familial Adenomatous Polyposis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649971	Population
32	NCT03662542	Janssen Research and Development LLC November 20 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662542	Population
33	NCT03796858	Janssen Pharmaceutica N.V. Belgium March 22 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNF Alpha) Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03796858	Komparator
34	NCT03818035	Janssen-Cilag GmbH February 8 2019. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies With Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818035	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
35	NCT03975153	Oregon Health Science University October 3 2019. ClinicalTrials.gov: Guselkumab in the Treatment of Pityriasis Rubra Pilaris (PRP) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03975153	Population
36	NCT03998683	Janssen-Cilag Ltd. September 3 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998683	Population
37	NCT04030533	Janssen Research and Development LLC November 29 2019. ClinicalTrials.gov: Study of Guselkumab and Ustekinumab Following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration in Healthy Chinese Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030533	Population
38	NCT04033445	Janssen Research and Development LLC September 26 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033445	Population
39	NCT04061395	Barbara Horváth, Janssen-Cilag Ltd. and University Medical Center Groningen September 2019. ClinicalTrials.gov: Guselkumab for Hidradenitis Suppurativa, a Mode of Action Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061395	Population
40	NCT04080648	University Hospital Ghent, KU Leuven and University Ghent June 27 2018. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Drug Monitoring of Guselkumab in Psoriasis Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04080648	Population
41	NCT04084665	Rockefeller University and Janssen Scientific Affairs LLC June 1 2020. ClinicalTrials.gov: Biomarkers in Participants With Hidradenitis Suppurativa Receiving Guselkumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04084665	Population
42	NCT04147338	Janssen Research and Development LLC October 30 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneously-administered Guselkumab Delivered by 3 Different Devices in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147338	Population
43	NCT04261010	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain, Janssen-Cilag International NV and University Hospital Ghent January 14 2020. ClinicalTrials.gov: TNF and IL23 Blocking Agents Gene Expression Ratios in the Psoriatic Arthritis Synovium_ (TIGERS) Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04261010	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
44	NCT04340076	Radboud University, ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development, Belgium Health Care Knowledge Centre and University Hospital Ghent May 2020. ClinicalTrials.gov: Dose Reduction of IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340076	Population
45	NCT04376827	Janssen Research and Development LLC August 27 2020. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Active Lupus Nephritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04376827	Population
46	NCT04394936	Centre for Human Drug Research Netherlands and Janssen Pharmaceuticals June 1 2020. ClinicalTrials.gov: An Explorative Psoriasis Biomarker Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394936	Population
47	NCT04397263	Janssen Pharmaceutical K.K. June 10 2020. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397263	Population
48	NCT04439526	Janssen-Cilag S.p.A. June 10 2020. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Naive or Bio-experienced Participants With Regional (Facial and Genital) Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439526	Population
49	NCT04459507	Janssen Pharmaceutical K.K. September 30 2020. ClinicalTrials.gov: A Registry Study of Palmoplantar Pustulosis (PPP) Treatment Patterns, Disease Burden and Treatment Outcomes in Japan https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04459507	Population
50	NCT04533737	LEO Pharma September 1 2020. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Guselkumab in the Treatment of Plaque Psoriasis After Inadequate Response to Ustekinumab (COBRA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04533737	Population
EU Clinical Trials Register*			
51	2011-001066-17	Janssen-Cilag International NV 2012-04-10 EU-CTR: A Phase 2 Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate CNTO 1959 for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (X-PLORE) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001066-17	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	2011-001122-18	Janssen-Cilag International N.V. 2012-06-13 EU-CTR: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab (STELARA®) and CNTO 1959 Administered Subcutaneously in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis Despite Concomitant Methotrexate Therapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001122-18	Population
53	2014-000719-15	Janssen-Cilag International NV 2014-10-24. EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000719-15	Population
54	2014-000720-18	Janssen-Cilag International N.V. 2015-02-11. EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000720-18	Population
55	2014-000721-20	Janssen-Cilag International N.V. 2014-10-28 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000721-20	Population
56	2014-003697-17	Janssen-Cilag International N.V. 2015-04-22 EU-CTR: A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003697-17	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
57	2016-001163-37	Janssen-Cilag International N.V. 2017-07-25 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001163-37	Komparator
58	2016-001224-63	Janssen-Cilag International N.V. 2017-07-06 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001224-63	Population
59	2016-002022-37	Janssen-Cilag International N.V. 2016-09-14 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) Delivered via a SelfDose™ Device in the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002022-37	Population
60	2016-002135-15	Janssen-Cilag GmbH 2016-11-15 EU-CTR: Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002135-15	Population
61	2016-002995-29	Janssen-Cilag International N.V. 2017-05-10 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002995-29	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
62	2017-002195-13	Janssen-Cilag International NV 2019-06-05 EU-CTR: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002195-13	Population
63	2017-003053-42	Janssen-Cilag International N.V. 2018-09-04 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Subjects (≥ 6 To < 18 Years of Age) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003053-42	Population
64	2018-001048-70	Novartis Pharma AG 2018-11-05 EU-CTR: A 16-week randomized, open-label, multicenter study to assess the superiority of secukinumab over guselkumab in the complete treatment of ustekinumab-resistant psoriatic plaques - ARROW https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001048-70	Population
65	2018-001176-38	Janssen-Cilag International N.V. 2018-10-29 EU-CTR: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Proof-of-Concept Study to Evaluate Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001176-38	Population
66	2018-001238-16	Janssen-Cilag International NV 2019-01-03 EU-CTR: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Multicenter Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies with Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001238-16	Population
67	2018-001510-15	Janssen-Cilag International NV 2019-05-02 EU-CTR: A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001510-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
68	2018-002978-52	Universitair Medisch Centrum Groningen 2019-07-16 EU-CTR: Guselkumab for hidradenitis suppurativa, a mode of action study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002978-52	Population
69	2018-003155-38	Janssen-Cilag International NV 2020-08-09 EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Guselkumab in Subjects with Active Lupus Nephritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003155-38	Population
70	2018-003206-58	Janssen-Cilag International NV 2019-06-29 EU-CTR: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Population
71	2018-003214-41	Janssen-Cilag International N.V. 2019-01-22 EU-CTR: A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (PPP) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003214-41	Population
72	018-004002-25	Janssen-Cilag International NV 2019-10-15 EU-CTR: A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004002-25/SE	Population
73	2018-004451-20	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn 2019-07-17 EU-CTR: A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (PPP) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004451-0	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
74	2019-002383-27	Centre for Human Drug Research 2019-08-01 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002383-27	Komparator
75	2019-004099-20	LEO Pharma A/S 2020-09-28 EU-CTR: Efficacy and safety comparison of brodalumab versus guselkumab in adult subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and inadequate response to ustekinumab https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004099-20	Population
76	2019-004230-42	Radboudumc 2020-03-05 EU-CTR: Dose reduction of the new generation biologics (IL17 and IL23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004230-42	Population
WHO ICTRP*			
77	CTRI/2019/06/019738	Janssen Research Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohns Disease. - GALAXI. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=34226	Population
78	DRKS00017588	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 2019. WHO ICTRP: Treatment Adjustment in commonly used Biologics for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: a German real world retrospective study (TABU) - TABU. http://www.drks.de/DRKS00017588	Population
79	2011-001066-17	Janssen-Cilag International N. V. 2011. WHO ICTRP: A Phase 2 Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate CNTO 1959 for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (X-PLORE) - X-PLORE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001066-17	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
80	2011-001122-18	Janssen-Cilag International N. V. 2012. WHO ICTRP: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab (STELARA®) and CNTO 1959 Administered Subcutaneously in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis Despite Concomitant Methotrexate Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001122-18	Population
81	2016-002022-37	Janssen-Cilag International N. V. 2016. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) Delivered via a SelfDose™ Device in the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002022-37	Population
82	2016-002135-15	Janssen-Cilag GmbH. 2016. WHO ICTRP: Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment - POLARIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002135-15	Population
83	2016-002995-29	Janssen-Cilag International N. V. 2017. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002995-29	Endpunkte
84	2017-002195-13	Janssen-Cilag International N. V. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease - GALAXI. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002195-13	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
85	2018-001238-16	Janssen-Cilag International N. V. 2018. WHO ICTRP: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Multicenter Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies with Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis - GUIDE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001238-16	Population
86	2018-002978-52	Universitair Medisch Centrum Groningen. 2019. WHO ICTRP: Guselkumab for hidradenitis suppurativa, a mode of action study. - HiGUS trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002978-52	Population
87	2018-003206-58-DE	Janssen-Cilag International N. V. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis - G-PLUS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Population
88	2018-003206-58-ES	Janssen-Cilag International N. V. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis - G-PLUS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Population
89	2018-003206-58-FR	Janssen-Cilag International N. V. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis - G-PLUS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Population
90	2018-003214-41	Janssen-Cilag International N. V. 2018. WHO ICTRP: Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNFα) Therapy - COSMOS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003214-41	Komparator

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
91	2018-004002-25	Janssen-Cilag International N. V. 2019. WHO ICTRP: A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - QUASAR. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004002-25	Population
92	2018-004451-20	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. 2019. WHO ICTRP: A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (PPP). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004451-20	Population
93	2019-002383-27	Centre for Human Drug Research. 2019. WHO ICTRP: An exploratory, single-center, double-blinded, healthy volunteer controlled study to characterize psoriasis patients and explore novel biomarkers for the treatment response of psoriasis with a multi-modal patient profiling approach. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002383-27	Population
94	2019-004230-42	Radboudumc. 2020. WHO ICTRP: Dose reduction of the new generation biologics (IL17 and IL23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study - BeNeBio. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004230-42	Population
95	JapicCTI-163121	Janssen Pharmaceutical K. K. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Palmoplantar Pustulosis. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163121	Population
96	JapicCTI-183950	Janssen Pharmaceutical K. K. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallelgroup, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183950	Population
97	JPRN-UMIN000032969	Janssen Pharmaceutical K. K. 2018. WHO ICTRP: Special drug use survey of Tremfya for Psoriasis. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037599	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
98	JPRN-UMIN000036102	Janssen Pharmaceutical K. K. 2019. WHO ICTRP: Special drug use survey of Tremfya for palmoplantar pustulosis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000041128	Population
99	NCT00508547	Janssen Scientific Affairs L. L. C. 2007. WHO ICTRP: A Multicenter, Open Registry of Patients With Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy Including Biologics. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00508547	Studientyp
100	NCT00925574	Centocor Inc. 2009. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CNTO 1959 Following a Single Intravenous or a Single Subcutaneous Administration in Healthy Subjects and in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00925574	Population
101	NCT01484587	Janssen Pharmaceutical K. K. 2011. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CNTO 1959 Following a Single Subcutaneous Administration in Japanese Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01484587	Population
102	NCT01845987	Janssen Pharmaceutical K. K. 2013. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of CNTO 1959, a Human Anti-IL 23 Monoclonal Antibody, Following Subcutaneous Administration in Subjects With Palmoplantar Pustulosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01845987	Population
103	NCT01866007	Janssen Research and Development L. L. C. 2013. WHO ICTRP: Phase 1, Open-label, Randomized, Parallel Study to Assess the Pharmacokinetic Comparability of 2 Formulations and to Evaluate Pharmacokinetic Comparability of Guselkumab (CNTO1959) Delivered by 2 Different Devices in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01866007	Population
104	NCT02103361	University of California - San Diego. 2014. WHO ICTRP: Stelara® and Tremfya® Pregnancy Exposure Registry: OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02103361	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
105	NCT02203032	Janssen Research and Development L. L. C. 2014. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02203032	Population
106	NCT02207231	Janssen Research and Development L. L. C. 2014. WHO ICTRP: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207231	Population
107	NCT02207244	Janssen Research and Development L. L. C. 2014. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis With Randomized Withdrawal and Retreatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207244	Population
108	NCT02319759	Janssen Research and Development L. L. C. 2014. WHO ICTRP: A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02319759	Population
109	NCT02325219	Janssen Pharmaceutical K. K. 2014. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02325219	Population
110	NCT02343744	Janssen Pharmaceutical K. K. 2015. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO1959 (Guselkumab) in the Treatment of Subjects With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343744	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	NCT02397382	Janssen Research and Development L. L. C. 2015. WHO ICTRP: A Phase 1, Open-label, Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Guselkumab (CNTO 1959) on Cytochrome P450 Enzyme Activities Following a Single Subcutaneous Administration in Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02397382	Intervention
112	NCT02570373	Janssen Research and Development L. L. C. 2015. WHO ICTRP: Phase 1, Open-label, Single-dose Study to Characterize the Elimination of Guselkumab Glycoform Variants in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02570373	Population
113	NCT02641730	Janssen Pharmaceutical K. K. 2015. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Palmoplantar Pustulosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02641730	Population
114	NCT02905331	Janssen Research and Development L. L. C. 2016. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) Delivered Via a SelfDose (TM) Device in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02905331	Population
115	NCT02951533	Janssen-Cilag GmbH. 2016. WHO ICTRP: Multicenter, Randomized, Open-Label, Efficacy Assessor-Blinded, Active Comparator-Controlled Phase 3b Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters (Fumaderm Initial/ Fumaderm) for Adult Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Candidates for and Naive to Systemic Treatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02951533	Population
116	NCT03158285	Janssen Research and Development L. L. C. 2017. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158285	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
117	NCT03162796	Janssen Research and Development L. L. C. 2017. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti-TNF Alpha Agents. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03162796	Komparator
118	NCT03451851	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Subjects (=6 To 18 Years of Age). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03451851	Population
119	NCT03466411	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03466411	Population
120	NCT03536325	Janssen Pharmaceutical K. K. 2018. WHO ICTRP: A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Single Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Guselkumab Following a Single Intravenous Administration in Healthy Japanese Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03536325	Population
121	NCT03553823	Novartis Pharmaceuticals. 2018. WHO ICTRP: A 16-week Randomized, Open-label, Multicenter Study to Assess the Superiority of Secukinumab Over Guselkumab in the Complete Treatment of Ustekinumab Resistant Psoriatic Plaques. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03553823	Population
122	NCT03573323	Eli Lilly Company. 2018. WHO ICTRP: A 24-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Guselkumab in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03573323	Population
123	NCT03628924	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Proof-of-Concept Study to Evaluate Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628924	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
124	NCT03649971	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 1b, Multicenter, Randomized, Blinded, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy of Guselkumab in Subjects With Familial Adenomatous Polyposis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03649971	Population
125	NCT03662542	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03662542	Population
126	NCT03796858	Janssen Pharmaceutica N.V. Belgium. 2019. WHO ICTRP: Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNFα) Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796858	Komparator
127	NCT03818035	Janssen-Cilag GmbH. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies With Guselkumab in Patients With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03818035	Population
128	NCT03975153	Oregon Health Science University. 2019. WHO ICTRP: An Open Label Pilot Trial of Guselkumab in the Treatment of Adults With Pityriasis Rubra Pilaris (PRP). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03975153	Population
129	NCT03998683	Janssen-Cilag Ltd. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03998683	Population
130	NCT04030533	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Guselkumab and Ustekinumab Following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration in Healthy Chinese Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04030533	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
131	NCT04033445	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04033445	Population
132	NCT04061395	Barbara Horváth - Principal Investigator. 2019. WHO ICTRP: Guselkumab for Hidradenitis Suppurativa, a Mode of Action Study. The HiGUS-trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04061395	Population
133	NCT04080648	University Hospital Ghent. 2019. WHO ICTRP: Evaluation of the Predictive Value of Early Serum Trough Concentrations and Anti-drug Antibodies of Guselkumab and the Development of the Concentration-response Curve of Guselkumab for Psoriasis Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04080648	Population
134	NCT04084665	Rockefeller University. 2019. WHO ICTRP: A Pilot Study to Examine Safety, Activity and Biomarkers in Participants With Hidradenitis Suppurativa Receiving a Previously Tested Subcutaneous Dose of Anti-IL-23 Monoclonal Antibody Guselkumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04084665	Population
135	NCT04147338	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: An Open-label, Randomized, Parallel-group Study to Assess the Pharmacokinetic Bioequivalence of Subcutaneously-administered Guselkumab Delivered by 3 Different Devices in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04147338	Population
136	NCT04340076	Radboud University. 2020. WHO ICTRP: Dose Reduction of the New Generation Biologicals (IL17 and IL23 Inhibitors) in Psoriasis: A Pragmatic, Multicentre, Randomized, Controlled, Non-inferiority Study - BeNeBio Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04340076	Population
137	NCT04376827	Janssen Research and Development L. L. C. 2020. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Guselkumab in Subjects With Active Lupus Nephritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04376827	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
138	NCT04394936	Centre for Human Drug Research Netherlands. 2020. WHO ICTRP: An Exploratory, Single-center, Double-blinded, Healthy Volunteer Controlled Study to Characterize Psoriasis Patients and Explore Novel Biomarkers for the Treatment Response of Psoriasis With a Multimodal Patient Profiling Approach. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04394936	Population
139	NCT04397263	Janssen Pharmaceutical K. K. 2020. WHO ICTRP: A Phase 3, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04397263	Population
140	NCT04439526	Janssen-Cilag S. p A. 2020. WHO ICTRP: Observational Study on GUselkumab: Effectiveness and Impact on quaLity of Life in naïVE or Bio Experienced Patients With Regional (Facial and Genital) Psoriasis (GULLIVER Study). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04439526	Population
141	NCT04533737	L. E. O. Pharma. 2020. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Comparison of Brodalumab Versus Guselkumab in Adult Subjects With Moderate-to-severe Plaque Psoriasis and Inadequate Response to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04533737	Population
142	NL8470	Radboudumc. 2020. WHO ICTRP: Dose reduction of the new generation biologicals (IL17 and IL23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study. https://trialregister.nl/trial/8470	Population

*Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:

ClinicalTrials.gov: Actual Study Start Date

EU Clinical Trials Register: Start Date

WHO International Clinical Trials Registry Platform WHO: Year of registration

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Anhang 4-D2 Tabelle 4-2185: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (4.3.1.1.3)
ClinicalTrials.gov	50	48	2
EU-CTR	26	24	2
WHO ICTRP	66	63	3
Summe	142	135	7

Anhang 4-D2 Tabelle 4-219: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien (Indirekter Vergleich Guselkumab)

Studien, die in mehr als einem Studienregister identifiziert wurden, werden mehrfach aufgeführt.

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov*</i>			
1	NCT00508547	Janssen Scientific Affairs LLC June 21 2007. ClinicalTrials.gov: Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00508547	Studientyp
2	NCT00925574	Centocor Inc. June 4 2009. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and How the Body Affects a Drug (CNTO 1959) in Healthy Volunteers and in Patients With Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925574	Population
3	NCT01483599	Janssen Inc. November 10 2011. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate CNTO 1959 in the Treatment of Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01483599	Population
4	NCT01484587	Janssen Pharmaceutical K.K. August 22 2011. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (What the Body Does to the Drug), and Pharmacodynamics (What the Drug Does to the Body) of CNTO 1959 Following a Single Subcutaneous (Under the Skin) Administration in Japanese Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484587	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
5	NCT01645280	Janssen Research and Development LLC August 2012. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effectiveness and Safety of Ustekinumab (STELARA) and CNTO 1959 Administered Under the Skin of Patients With Active Rheumatoid Arthritis, Despite Existing Methotrexate Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645280	Population
6	NCT01845987	Janssen Pharmaceutical K.K. June 2013. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of CNTO 1959, a Human Anti-IL 23 Monoclonal Antibody in Participants With Palmoplantar Pustulosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845987	Population
7	NCT01866007	Janssen Research and Development LLC May 9 2013. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Pharmacokinetic Comparability of Guselkumab (CNTO1959) When Delivered by 2 Different Devices and as 2 Formulations in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866007	Population
8	NCT02103361	University of California - San Diego, The Organization of Teratology Information Specialists and Janssen Biotech Inc. November 2013. ClinicalTrials.gov: Stelara and Tremfya Pregnancy Exposure Registry OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103361	Studientyp
9	NCT02155192	Janssen Research and Development LLC March 2014. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Genetic Study in Participants With Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155192	Population
10	NCT02203032	Janssen Research and Development LLC October 7 2014. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203032	Population
11	NCT02207231	Janssen Research and Development LLC December 2014. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207231	Population
12	NCT02207244	Janssen Research and Development LLC November 3 2014. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis With Randomized Withdrawal and Retreatment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207244	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
13	NCT02319759	Janssen Research and Development LLC March 27 2015. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319759	Population
14	NCT02325219	Janssen Pharmaceutical K.K. December 19 2014. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) in Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325219	Population
15	NCT02343744	Janssen Pharmaceutical K.K. January 19 2015. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of CNTO1959 (Guselkumab) in the Treatment of Participants With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343744	Population
16	NCT02397382	Janssen Research and Development LLC June 18 2015. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study to Evaluate the Effect of a Single Dose of Guselkumab (CNTO 1959) on CYP 450 Enzyme Activities After Subcutaneous Administration in Participants With Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397382	Intervention
17	NCT02570373	Janssen Research and Development LLC September 25 2015. ClinicalTrials.gov: A Study to Characterize the Elimination of Guselkumab Glycoform Variants in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570373	Population
18	NCT02641730	Janssen Pharmaceutical K.K. December 15 2015. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Palmoplantar Pustulosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641730	Population
19	NCT02905331	Janssen Research and Development LLC February 28 2017. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905331	Population
20	NCT02951533	Janssen-Cilag GmbH December 12 2016. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951533	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
21	NCT03079531	Anne Chang, Stanford University June 21 2017. ClinicalTrials.gov: Open Label Study to Assess the Effect of Secukinumab in Moderate to Severe Papulopustular Rosacea https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079531	Population
22	NCT03090100	Janssen Research and Development LLC April 27 2017. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090100	Komparator
23	NCT03158285	Janssen Research and Development LLC July 12 2017. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants With Active Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158285	Population
24	NCT03451851	Janssen Research and Development LLC July 11 2018. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451851	Population
25	NCT03466411	Janssen Research and Development LLC April 13 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03466411	Population
26	NCT03536325	Janssen Pharmaceutical K.K. May 31 2018. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Guselkumab Following a Single Intravenous Administration in Healthy Japanese Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536325	Population
27	NCT03553823	Novartis Pharmaceuticals and Novartis January 14 2019. ClinicalTrials.gov: Comparison of Secukinumab Versus Guselkumab in Clearing Psoriatic Plaques Refractory to Ustekinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553823	Population
28	NCT03573323	Eli Lilly Company November 9 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixekizumab (LY2439821) Compared to Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573323	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	NCT03628924	Janssen Research and Development LLC September 4 2018. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Guselkumab for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (HS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628924	Population
30	NCT03649971	Janssen Research and Development LLC November 19 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Familial Adenomatous Polyposis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649971	Population
31	NCT03662542	Janssen Research and Development LLC November 20 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662542	Population
32	NCT03818035	Janssen-Cilag GmbH February 8 2019. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies With Guselkumab in Participants With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818035	Population
33	NCT03975153	Oregon Health Science University October 3 2019. ClinicalTrials.gov: Guselkumab in the Treatment of Pityriasis Rubra Pilaris (PRP) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03975153	Population
34	NCT03998683	Janssen-Cilag Ltd. September 3 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998683	Population
35	NCT04030533	Janssen Research and Development LLC November 29 2019. ClinicalTrials.gov: Study of Guselkumab and Ustekinumab Following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration in Healthy Chinese Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030533	Population
36	NCT04033445	Janssen Research and Development LLC September 26 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033445	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
37	NCT04061395	Barbara Horváth, Janssen-Cilag Ltd. and University Medical Center Groningen September 2019. ClinicalTrials.gov: Guselkumab for Hidradenitis Suppurativa, a Mode of Action Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061395	Population
38	NCT04080648	University Hospital Ghent, KU Leuven and University Ghent June 27 2018. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Drug Monitoring of Guselkumab in Psoriasis Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04080648	Population
39	NCT04084665	Rockefeller University and Janssen Scientific Affairs LLC June 1 2020. ClinicalTrials.gov: Biomarkers in Participants With Hidradenitis Suppurativa Receiving Guselkumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04084665	Population
40	NCT04147338	Janssen Research and Development LLC October 30 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneously-administered Guselkumab Delivered by 3 Different Devices in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147338	Population
41	NCT04261010	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain, Janssen-Cilag International NV and University Hospital Ghent January 14 2020. ClinicalTrials.gov: TNF and IL23 Blocking Agents Gene Expression Ratios in the Psoriatic Arthritis Synovium_(TIGERS) Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04261010	Intervention
42	NCT04340076	Radboud University, ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development, Belgium Health Care Knowledge Centre and University Hospital Ghent May 2020. ClinicalTrials.gov: Dose Reduction of IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340076	Population
43	NCT04376827	Janssen Research and Development LLC August 27 2020. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Active Lupus Nephritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04376827	Population
44	NCT04394936	Centre for Human Drug Research Netherlands and Janssen Pharmaceuticals June 1 2020. ClinicalTrials.gov: An Explorative Psoriasis Biomarker Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394936	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
45	NCT04397263	Janssen Pharmaceutical K.K. June 10 2020. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397263	Population
46	NCT04439526	Janssen-Cilag S.p.A. June 10 2020. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Naive or Bio-experienced Participants With Regional (Facial and Genital) Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439526	Population
47	NCT04459507	Janssen Pharmaceutical K.K. September 30 2020. ClinicalTrials.gov: A Registry Study of Palmoplantar Pustulosis (PPP) Treatment Patterns, Disease Burden and Treatment Outcomes in Japan https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04459507	Population
48	NCT04533737	LEO Pharma September 1 2020. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Guselkumab in the Treatment of Plaque Psoriasis After Inadequate Response to Ustekinumab (COBRA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04533737	Population
EU Clinical Trials Register*			
49	2011-001066-17	Janssen-Cilag International NV 2012-04-10 EU-CTR: A Phase 2 Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate CNTO 1959 for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (X-PLORE) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001066-17	Population
50	2011-001122-18	Janssen-Cilag International N.V. 2012-06-13 EU-CTR: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab (STELARA®) and CNTO 1959 Administered Subcutaneously in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis Despite Concomitant Methotrexate Therapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001122-18	Population
51	2014-000719-15	Janssen-Cilag International NV. 2014-10-24 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000719-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	2014-000720-18	Janssen-Cilag International NV. 2015-02-11 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis with Randomized Withdrawal and Retreatment https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000720-18	Population
53	2014-000721-20	Janssen-Cilag International N.V. 2014-10-28 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000721-20	Population
54	2014-003697-17	Janssen-Cilag International N.V. 2015-04-22 EU-CTR: A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003697-17	Population/ Patientenzahl
55	2016-001224-63	Janssen-Cilag International N.V. 2017-07-06 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001224-63	Population
56	2016-002022-37	Janssen-Cilag International N.V. 2016-09-14 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) Delivered via a SelfDose™ Device in the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002022-37	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
57	2016-002135-15	Janssen-Cilag GmbH 2016-11-15 EU-CTR: Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002135-15	Population
58	2016-002995-29	Janssen-Cilag International N.V. 2017-05-10 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002995-29	Komparator
59	2017-002195-13	Janssen-Cilag International NV 2019-06-05 EU-CTR: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002195-13	Population
60	2017-003053-42	Janssen-Cilag International N.V. 2018-09-04 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Subjects (≥ 6 To < 18 Years of Age) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003053-42	Population
61	2018-001048-70	Novartis Pharma AG 2018-11-05 EU-CTR: A 16-week randomized, open-label, multicenter study to assess the superiority of secukinumab over guselkumab in the complete treatment of ustekinumab-resistant psoriatic plaques - ARROW https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001048-70	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
62	2018-001176-38	Janssen-Cilag International N.V. 2018-10-29 EU-CTR: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Proof-of-Concept Study to Evaluate Guselkumab for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001176-38	Population
63	2018-001238-16	Janssen-Cilag International NV 2019-01-03 EU-CTR: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Multicenter Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies with Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001238-16	Population
64	2018-001510-15	Janssen-Cilag International NV 2019-05-02 EU-CTR: A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001510-15	Population
65	2018-002978-52	Universitair Medisch Centrum Groningen 2019-07-16 EU-CTR: Guselkumab for hidradenitis suppurativa, a mode of action study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002978-52	Population
66	2018-003155-38	Janssen-Cilag International NV 2020-08-09 EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Guselkumab in Subjects with Active Lupus Nephritis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003155-38	Population
67	2018-003206-58	Janssen-Cilag International NV 2019-06-29 EU-CTR: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
68	2018-004002-25	Janssen-Cilag International NV 2019-10-15 EU-CTR: A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004002-25/SE	Population
69	2018-004451-20	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn 2019-07-17 EU-CTR: A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (PPP) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004451-0	Population
70	2019-002383-27	Centre for Human Drug Research 2019-08-01 EU-CTR: An exploratory, single-center, double-blinded, healthy volunteer controlled study to characterize psoriasis patients and explore novel biomarkers for the treatment response of psoriasis with a multi-modal patient profiling approach https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002383-27	Population
71	2019-004099-20	LEO Pharma A/S 2020-09-28 EU-CTR: Efficacy and safety comparison of brodalumab versus guselkumab in adult subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and inadequate response to ustekinumab https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004099-20	Population
72	2019-004230-42	Radboudumc 2020-03-05 EU-CTR: Dose reduction of the new generation biologics (IL17 and IL23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004230-42	Population
WHO ICTRP*			
73	CTRI/2019/06/019738	Janssen Research Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohns Disease. - GALAXI. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=34226	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
74	DRKS00017588	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 2019. WHO ICTRP: Treatment Adjustment in commonly used Biologics for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: a German real world retrospective study (TABU) - TABU. http://www.drks.de/DRKS00017588	Population
75	2011-001066-17	Janssen-Cilag International N. V. 2011. WHO ICTRP: A Phase 2 Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-Comparator-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate CNTO 1959 for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (X-PLORE) - X-PLORE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001066-17	Population
76	2011-001122-18	Janssen-Cilag International N. V. 2012. WHO ICTRP: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab (STELARA®) and CNTO 1959 Administered Subcutaneously in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis Despite Concomitant Methotrexate Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001122-18	Population
77	2016-002022-37	Janssen-Cilag International N. V. 2016. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) Delivered via a SelfDose™ Device in the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002022-37	Population
78	2016-002135-15	Janssen-Cilag GmbH. 2016. WHO ICTRP: Multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator-controlled phase 3b study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters (Fumaderm® initial/ Fumaderm®) for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for and naive to systemic treatment - POLARIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002135-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
79	2016-002995-29	Janssen-Cilag International N. V. 2017. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Evaluating the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002995-29	Endpunkte
80	2017-002195-13	Janssen-Cilag International N. V. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease - GALAXI. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002195-13	Population
81	2018-001238-16	Janssen-Cilag International N. V. 2018. WHO ICTRP: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Multicenter Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies with Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis - GUIDE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001238-16	Population
82	2018-002978-52	Universitair Medisch Centrum Groningen. 2019. WHO ICTRP: Guselkumab for hidradenitis suppurativa, a mode of action study. - HiGUS trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002978-52	Population
83	2018-003206-58-DE	Janssen-Cilag International N. V. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis - G-PLUS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Population
84	2018-003206-58-ES	Janssen-Cilag International N. V. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis - G-PLUS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
85	2018-003206-58-FR	Janssen-Cilag International N. V. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis - G-PLUS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Population
86	2018-004002-25	Janssen-Cilag International N. V. 2019. WHO ICTRP: A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - QUASAR. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004002-25	Population
87	2018-004451-20	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. 2019. WHO ICTRP: A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (PPP). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004451-20	Population
88	2019-002383-27	Centre for Human Drug Research. 2019. WHO ICTRP: An exploratory, single-center, double-blinded, healthy volunteer controlled study to characterize psoriasis patients and explore novel biomarkers for the treatment response of psoriasis with a multi-modal patient profiling approach. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002383-27	Population
89	2019-004230-42	Radboudumc. 2020. WHO ICTRP: Dose reduction of the new generation biologics (IL17 and IL23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study - BeNeBio. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004230-42	Population
90	JapicCTI-163121	Janssen Pharmaceutical K. K. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects with Palmoplantar Pustulosis. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163121	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
91	JapicCTI-183950	Janssen Pharmaceutical K. K. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallelgroup, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183950	Population
92	JPRN-UMIN000032969	Janssen Pharmaceutical K. K. 2018. WHO ICTRP: Special drug use survey of Tremfya for Psoriasis. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037599	Studientyp
93	JPRN-UMIN000036102	Janssen Pharmaceutical K. K. 2019. WHO ICTRP: Special drug use survey of Tremfya for palmoplantar pustulosis https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000041128	Population
94	NCT00508547	Janssen Scientific Affairs L. L. C. 2007. WHO ICTRP: A Multicenter, Open Registry of Patients With Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy Including Biologics. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00508547	Studientyp
95	NCT00925574	Centocor Inc. 2009. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CNTO 1959 Following a Single Intravenous or a Single Subcutaneous Administration in Healthy Subjects and in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00925574	Population
96	NCT01484587	Janssen Pharmaceutical K. K. 2011. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CNTO 1959 Following a Single Subcutaneous Administration in Japanese Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01484587	Population
97	NCT01845987	Janssen Pharmaceutical K. K. 2013. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of CNTO 1959, a Human Anti-IL 23 Monoclonal Antibody, Following Subcutaneous Administration in Subjects With Palmoplantar Pustulosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01845987	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
98	NCT01866007	Janssen Research and Development L. L. C. 2013. WHO ICTRP: Phase 1, Open-label, Randomized, Parallel Study to Assess the Pharmacokinetic Comparability of 2 Formulations and to Evaluate Pharmacokinetic Comparability of Guselkumab (CNTO1959) Delivered by 2 Different Devices in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01866007	Population
99	NCT02103361	University of California - San Diego. 2014. WHO ICTRP: Stelara® and Tremfya® Pregnancy Exposure Registry: OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02103361	Studientyp
100	NCT02203032	Janssen Research and Development L. L. C. 2014. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02203032	Population
101	NCT02207231	Janssen Research and Development L. L. C. 2014. WHO ICTRP: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207231	Population
102	NCT02207244	Janssen Research and Development L. L. C. 2014. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis With Randomized Withdrawal and Retreatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207244	Population
103	NCT02319759	Janssen Research and Development L. L. C. 2014. WHO ICTRP: A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02319759	Population
104	NCT02325219	Janssen Pharmaceutical K. K. 2014. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02325219	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
105	NCT02343744	Janssen Pharmaceutical K. K. 2015. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO1959 (Guselkumab) in the Treatment of Subjects With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343744	Population
106	NCT02397382	Janssen Research and Development L. L. C. 2015. WHO ICTRP: A Phase 1, Open-label, Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Guselkumab (CNTO 1959) on Cytochrome P450 Enzyme Activities Following a Single Subcutaneous Administration in Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02397382	Intervention
107	NCT02570373	Janssen Research and Development L. L. C. 2015. WHO ICTRP: Phase 1, Open-label, Single-dose Study to Characterize the Elimination of Guselkumab Glycoform Variants in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02570373	Population
108	NCT02641730	Janssen Pharmaceutical K. K. 2015. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Palmoplantar Pustulosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02641730	Population
109	NCT02905331	Janssen Research and Development L. L. C. 2016. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) Delivered Via a SelfDose (TM) Device in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02905331	Population
110	NCT02951533	Janssen-Cilag GmbH. 2016. WHO ICTRP: Multicenter, Randomized, Open-Label, Efficacy Assessor-Blinded, Active Comparator-Controlled Phase 3b Study to Compare the Efficacy of Guselkumab to Fumaric Acid Esters (Fumaderm Initial/Fumaderm) for Adult Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Candidates for and Naive to Systemic Treatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02951533	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	NCT03158285	Janssen Research and Development L. L. C. 2017. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158285	Population
112	NCT03451851	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Subjects (=6 To 18 Years of Age). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03451851	Population
113	NCT03466411	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03466411	Population
114	NCT03536325	Janssen Pharmaceutical K. K. 2018. WHO ICTRP: A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Single Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Guselkumab Following a Single Intravenous Administration in Healthy Japanese Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03536325	Population
115	NCT03553823	Novartis Pharmaceuticals. 2018. WHO ICTRP: A 16-week Randomized, Open-label, Multicenter Study to Assess the Superiority of Secukinumab Over Guselkumab in the Complete Treatment of Ustekinumab Resistant Psoriatic Plaques. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03553823	Population
116	NCT03573323	Eli Lilly Company. 2018. WHO ICTRP: A 24-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Guselkumab in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03573323	Population
117	NCT03628924	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Proof-of-Concept Study to Evaluate Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628924	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
118	NCT03649971	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 1b, Multicenter, Randomized, Blinded, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy of Guselkumab in Subjects With Familial Adenomatous Polyposis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03649971	Population
119	NCT03662542	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter, Proof-of-concept Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03662542	Population
120	NCT03818035	Janssen-Cilag GmbH. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate Further Therapeutic Strategies With Guselkumab in Patients With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03818035	Population
121	NCT03975153	Oregon Health Science University. 2019. WHO ICTRP: An Open Label Pilot Trial of Guselkumab in the Treatment of Adults With Pityriasis Rubra Pilaris (PRP). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03975153	Population
122	NCT03998683	Janssen-Cilag Ltd. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03998683	Population
123	NCT04030533	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Guselkumab and Ustekinumab Following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration in Healthy Chinese Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04030533	Population
124	NCT04033445	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04033445	Population
125	NCT04061395	Barbara Horváth - Principal Investigator. 2019. WHO ICTRP: Guselkumab for Hidradenitis Suppurativa, a Mode of Action Study. The HiGUS-trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04061395	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
126	NCT04080648	University Hospital Ghent. 2019. WHO ICTRP: Evaluation of the Predictive Value of Early Serum Trough Concentrations and Anti-drug Antibodies of Guselkumab and the Development of the Concentration-response Curve of Guselkumab for Psoriasis Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04080648	Population
127	NCT04084665	Rockefeller University. 2019. WHO ICTRP: A Pilot Study to Examine Safety, Activity and Biomarkers in Participants With Hidradenitis Suppurativa Receiving a Previously Tested Subcutaneous Dose of Anti-IL-23 Monoclonal Antibody Guselkumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04084665	Population
128	NCT04147338	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: An Open-label, Randomized, Parallel-group Study to Assess the Pharmacokinetic Bioequivalence of Subcutaneously-administered Guselkumab Delivered by 3 Different Devices in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04147338	Population
129	NCT04340076	Radboud University. 2020. WHO ICTRP: Dose Reduction of the New Generation Biologicals (IL17 and IL23 Inhibitors) in Psoriasis: A Pragmatic, Multicentre, Randomized, Controlled, Non-inferiority Study - BeNeBio Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04340076	Population
130	NCT04376827	Janssen Research and Development L. L. C. 2020. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Guselkumab in Subjects With Active Lupus Nephritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04376827	Population
131	NCT04394936	Centre for Human Drug Research Netherlands. 2020. WHO ICTRP: An Exploratory, Single-center, Double-blinded, Healthy Volunteer Controlled Study to Characterize Psoriasis Patients and Explore Novel Biomarkers for the Treatment Response of Psoriasis With a Multimodal Patient Profiling Approach. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04394936	Population
132	NCT04397263	Janssen Pharmaceutical K. K. 2020. WHO ICTRP: A Phase 3, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04397263	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
133	NCT04439526	Janssen-Cilag S. p A. 2020. WHO ICTRP: Observational Study on GUselkumab: Effectiveness and Impact on quaLity of LIfE in naïVE or Bio Experienced Patients With Regional (Facial and Genital) Psoriasis (GULLIVER Study). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04439526	Population
134	NCT04533737	L. E. O. Pharma. 2020. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Comparison of Brodalumab Versus Guselkumab in Adult Subjects With Moderate-to-severe Plaque Psoriasis and Inadequate Response to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04533737	Population
135	NL8470	Radboudumc. 2020. WHO ICTRP: Dose reduction of the new generation biologicals (IL17 and IL23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study. https://trialregister.nl/trial/8470	Population

*Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:

ClinicalTrials.gov: Actual Study Start Date

EU Clinical Trials Register: Start Date

WHO International Clinical Trials Registry Platform WHO: Year of registration

Anhang 4-D2 Tabelle 4-220: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zVT Ustekinumab

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (4.3.1.1.3)
ClinicalTrials.gov	111	110	1
EU-CTR	98	97	1
WHO ICTRP	190	189	1
Summe	399	396	3

Anhang 4-D2 Tabelle 4-2218: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien (Indirekter Vergleich)

Studien, die in mehr als einem Studienregister identifiziert wurden, werden mehrfach aufgeführt.

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov*</i>			
1	NCT00207727	Centocor Inc. and Centocor BV July 2004. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of CNTO1275 in Patients With Multiple Sclerosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207727	Population
2	NCT00265122	Centocor Inc. April 2004. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Efficacy of Ustekinumab (CNTO 1275) in Participants With Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265122	Population
3	NCT00267956	Centocor Inc. December 2005. ClinicalTrials.gov: An Effectiveness and Safety Study of CNTO 1275 in Patients With Active Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267956	Studiendauer
4	NCT00267969	Centocor Research and Development Inc. December 2005. ClinicalTrials.gov: A Study of Safety and Effectiveness of Ustekinumab (CNTO 1275) in Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267969	Population
5	NCT00307437	Centocor Research and Development Inc. May 2005. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Efficacy of Ustekinumab (CNTO 1275) in Patients With Moderate to Severe Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00307437	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
6	NCT00320216	Centocor Inc. November 2003. ClinicalTrials.gov: A Safety and Effectiveness Study of CNTO 1275 in Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00320216	Population
7	NCT00454584	Centocor Inc. March 2007. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of CNTO 1275 Compared to Etanercept in Patients With Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00454584	Population
8	NCT00723528	Janssen Pharmaceutical K.K. March 2008. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab (CNTO 1275) in Participants With Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723528	Population
9	NCT00741793	Janssen Inc. February 12 2002. ClinicalTrials.gov: Biologic Treatment Registry Across Canada https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00741793	Studientyp
10	NCT00747344	Centocor Inc. December 2008. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Trial to Look at the Safety and Effectiveness of Ustekinumab in Korean and Taiwanese Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747344	Studiendauer
11	NCT00771667	Centocor Inc. December 2008. ClinicalTrials.gov: A Study of Safety and Effectiveness of Ustekinumab in Patients With Moderate to Severe Active Crohn's Disease Who Have Been Previously Treated With Anti-TNF Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00771667	Population
12	NCT00870285	Medical University of Graz March 2009. ClinicalTrials.gov: Ustekinumab Plus UVB-311nm in Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870285	Population
13	NCT00955279	Centocor Inc. November 2009. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Ustekinumab or Golimumab Administered Subcutaneously (SC) in Patients With Sarcoidosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00955279	Population
14	NCT01008995	Centocor Inc. October 2009. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Effectiveness of Ustekinumab (Stelara) in Chinese Patients With Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01008995	Population
15	NCT01009086	Janssen Research and Development LLC December 2009. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Effectiveness of Ustekinumab in Patients With Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009086	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
16	NCT01059773	Janssen-Cilag International NV October 2009. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Ustekinumab in Patients With Plaque Psoriasis Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059773	Population
17	NCT01081704	Centocor Inc. October 2009. ClinicalTrials.gov: A Study of the Pharmacokinetics of Ustekinumab in Chinese Male Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081704	Population
18	NCT01081730	Janssen Biotech Inc. February 9 2010. ClinicalTrials.gov: Ustekinumab Safety and Surveillance Program Using the Ingenix NHI Database https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081730	Population
19	NCT01090063	Tufts Medical Center and Centocor Inc. February 2010. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Ustekinumab in Patients With Moderate to Severe Palmar Plantar Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090063	Population
20	NCT01090427	Janssen Research and Development LLC May 2010. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Efficacy of Ustekinumab in Adolescent Patients With Psoriasis (CADMUS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090427	Population
21	NCT01091051	Innovaderm Research Inc. and Janssen-Ortho LLC March 2010. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Palmo-Plantar Pustular Psoriasis or With Palmo-Plantar Pustulosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091051	Population
22	NCT01276847	Merck Sharp and Dohme Corp. March 2011. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Ustekinumab (Stelara®) and Etanercept (Enbrel®) in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (MK-0000-206) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276847	Population
23	NCT01330901	Charite University Berlin - Germany October 2011. ClinicalTrials.gov: Ustekinumab for the Treatment of Patients With Active Ankylosing Spondylitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01330901	Population
24	NCT01369329	Janssen Research and Development LLC July 2011. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Failed or Are Intolerant to Tumor Necrosis Factor (TNF) Antagonist Therapy (UNITI-1) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369329	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	NCT01369342	Janssen Research and Development LLC July 2011. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (UNITI-2) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369342	Population
26	NCT01369355	Janssen Research and Development LLC September 13 2011. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (IM-UNITI) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369355	Population
27	NCT01389973	Janssen Research and Development LLC September 2011. ClinicalTrials.gov: A Study of Efficacy and Safety of Ustekinumab in Patients With Primary Biliary Cirrhosis (PBC) Who Had an Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01389973	Population
28	NCT01511315	University of California - San Francisco March 2012. ClinicalTrials.gov: The Quality of Life Study in Psoriasis Patients After Ustekinumab Treatment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511315	Studientyp
29	NCT01550744	Janssen Biotech Inc. March 2012. ClinicalTrials.gov: A Study of Ustekinumab to Evaluate a "Subject-tailored" Maintenance Dosing Approach in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01550744	Population
30	NCT01558310	Paul Steven Yamauchi and Janssen Services LLC. August 2012. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effectiveness of STELARA™ (USTEKINUMAB) in the Treatment of Scalp Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558310	Population
31	NCT01645280	Janssen Research and Development LLC August 2012. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effectiveness and Safety of Ustekinumab (STELARA) and CNTO 1959 Administered Under the Skin of Patients With Active Rheumatoid Arthritis, Despite Existing Methotrexate Therapy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645280	Population
32	NCT01647152	National Eye Institute and National Institutes of Health Clinical Center July 3 2012. ClinicalTrials.gov: Ustekinumab for Active Sight-Threatening Uveitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647152	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33	NCT01677598	Johnson and Johnson Pte Ltd December 2011. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ustekinumab in Patients With Plaque Psoriasis in Asia-Pacific Countries https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677598	Population
34	NCT01704534	University Medical Center Groningen and Janssen-Cilag B.V. May 2012. ClinicalTrials.gov: A Proof of Concept Study to Evaluate the Effectiveness of Ustekinumab in Hidradenitis Suppurativa https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704534	Population
35	NCT01706692	Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies July 2011. ClinicalTrials.gov: Swiss Dermatology Network of Targeted Therapies (SDNTT) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706692	Population
36	NCT01708603	Bausch Health Americas Inc. August 2012. ClinicalTrials.gov: P3 Study Brodalumab in Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708603	Population
37	NCT01708629	Bausch Health Americas Inc. September 2012. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708629	Population
38	NCT01713400	H. Lee Moffitt Cancer Center Research Institute and Gateway for Cancer Research February 25 2013. ClinicalTrials.gov: Tacrolimus, Sirolimus and Ustekinumab vs. Tacrolimus and Sirolimus for the Prevention of Acute Graft-Versus-Host Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713400	Population
39	NCT01806662	Rockefeller University March 2013. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Ustekinumab for Subjects With Chronic Atopic Dermatitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01806662	Population
40	NCT01945086	Janssen Pharmaceutical K.K. September 2013. ClinicalTrials.gov: A Study of Ustekinumab (STELARA®) in Adult Japanese Participants With Severe Atopic Dermatitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945086	Population
41	NCT01999868	National Institute of Allergy and Infectious Diseases and Immune Tolerance Network March 19 2014. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Ustekinumab Followed by Abatacept for the Treatment of Psoriasis Vulgaris https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999868	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	NCT02054481	Boehringer Ingelheim February 2014. ClinicalTrials.gov: BI 655066 Dose Ranging in Psoriasis, Active Comparator Ustekinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054481	Komparator
43	NCT02074982	Novartis Pharmaceuticals February 26 2014. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Patients With Plaque-type Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074982	Population
44	NCT02075697	Fundación Academia Española de Dermatología, Spanish Agency of Medicines and Health Products. and Health Products, Janssen LP, Merck Sharp and Dohme Corp., Dohme Corp., Pfizer, Abbott, Eli Lilly and Company and Novartis October 2008. ClinicalTrials.gov: Spanish Registry of Systemic Treatments in Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075697	Studientyp
45	NCT02103361	University of California - San Diego, The Organization of Teratology Information Specialists and Janssen Biotech Inc. November 2013. ClinicalTrials.gov: Stelara and Tremfya Pregnancy Exposure Registry OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103361	Studientyp
46	NCT02117765	University of British Columbia and Juvenile Diabetes Research Foundation March 2015. ClinicalTrials.gov: Pilot Clinical Trial of Ustekinumab in Patients With New-onset T1D https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117765	Population
47	NCT02156375	Janssen Research and Development LLC May 2014. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetic Study of Single-Dose Intravenous Ustekinumab Delivered in 2 Different Liquid in Vial Formulations https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156375	Population
48	NCT02187172	University of Pennsylvania and Janssen Scientific Affairs LLC July 2014. ClinicalTrials.gov: Vascular Inflammation in Psoriasis-Ustekinumab (VIP-U) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187172	Population
484 9	NCT02199496	National Institute of Allergy and Infectious Diseases and National Institutes of Health Clinical Center October 19 2015. ClinicalTrials.gov: Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Ustekinumab for Symptomatic Gastrointestinal Inflammation Associated With Common Variable Immunodeficiency https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199496	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
50	NCT02203032	Janssen Research and Development LLC October 7 2014. ClinicalTrials.gov: A Study of Guselkumab in Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203032	Population
51	NCT02204397	Jewish General Hospital November 2015. ClinicalTrials.gov: Study of Tolerability and Safety of Adding Ustekinumab to INGAP Peptide for 12 Weeks in Adult Patients With TD1 Melitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204397	Population
52	NCT02319759	Janssen Research and Development LLC March 27 2015. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319759	Intervention
53	NCT02349061	Janssen Research and Development LLC October 15 2015. ClinicalTrials.gov: A Phase 2a, Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Systemic Lupus Erythematosus https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349061	Population
54	NCT02407223	Janssen Research and Development LLC July 13 2015. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407223	Population
55	NCT02407236	Janssen Research and Development LLC July 10 2015. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407236	Population
56	NCT02437162	Janssen Research and Development LLC September 3 2015. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF α Naive Participants With Active Radiographic Axial Spondyloarthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437162	Population
57	NCT02438787	Janssen Research and Development LLC July 31 2015. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF(Alpha) Refractory Participants With Active Radiographic Axial Spondyloarthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438787	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
58	NCT02561806	Eli Lilly and Company October 2015. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561806	Population
59	NCT02627768	Janssen Pharmaceutica N.V. - Belgium December 17 2015. ClinicalTrials.gov: A Study on Assessment of STELARA and Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor Therapies in Participants With Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02627768	Studientyp
60	NCT02648581	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris June 14 2017. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Monoclonal Anti-IL-12/IL-23 Antibody, in Patients With Behçet Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648581	Population
61	NCT02684357	AbbVie and Boehringer Ingelheim March 2016. ClinicalTrials.gov: BI 655066 Versus Placebo & Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684357	Population
62	NCT02684370	AbbVie and Boehringer Ingelheim February 2016. ClinicalTrials.gov: BI 655066 (Risankizumab) Compared to Placebo and Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684370	Population
63	NCT02693470	Chang Gung Memorial Hospital August 2014. ClinicalTrials.gov: The Difference of Microparticles in Patients With Psoriasis Vulgaris Who Received Stelara(Ustekinumab) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693470	Population
64	NCT02698475	Janssen Research and Development LLC May 13 2016. ClinicalTrials.gov: An Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Study of Subcutaneously Administered Ustekinumab in the Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Participants Greater Than or Equal to 6 to Less Than 12 Years of Age https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02698475	Population
65	NCT02786732	MedDerm Associates August 2012. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Broadlumab vs Placebo and Ustekinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786732	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
66	NCT02826603	Novartis Pharmaceuticals June 22 2016. ClinicalTrials.gov: Study of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Subjects With Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826603	Population
67	NCT02835716	Millennium Magnetic Technologies LLC September 2016. ClinicalTrials.gov: Pre-Clinical (Alzheimers) Diagnosis PCD = Optimum Outcomes OO https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835716	Population
68	NCT02911116	National Eye Institute, National Institutes of Health Clinical Center, March 30 2017. ClinicalTrials.gov: Ustekinumab (STELARA) for the Treatment of Active Sight-Threatening Uveitis (STAR Study) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911116	Population
69	NCT02955147	Massachusetts General Hospital December 1 2016. ClinicalTrials.gov: Ustekinumab for the Treatment of Giant Cell Arteritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955147	Population
70	NCT02968108	Janssen Research and Development LLC January 18 2017. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetic Study of Ustekinumab in Pediatric Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968108	Population
71	NCT03107793	Janssen-Cilag Ltd. April 19 2017. ClinicalTrials.gov: Study of Treat to Target Versus Routine Care Maintenance Strategies in Crohn's Disease Patients Treated With Ustekinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107793	Population
72	NCT03108326	Ced Service GmbH April 15 2017. ClinicalTrials.gov: Real World Effectiveness of Ustekinumab in Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108326	Population
73	NCT03148860	Dr. Frank Behrens, Janssen-Cilag Ltd., Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology December 15 2016. ClinicalTrials.gov: Impact of Concomitant MTX on Efficacy, Safety and Adherence of Ustekinumab-treatment in Patients With Active PsA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148860	Komparator
74	NCT03218488	Janssen-Cilag International NV August 29 2017. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of Ustekinumab in the Treatment of Pediatric Participants Aged 12 Years and Older With Moderate to Severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218488	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
75	NCT03336281	Janssen Cilag S.A.S. April 25 2017. ClinicalTrials.gov: A Study to Characterize Profile of Participant With Psoriatic Arthritis Depending on Whether Their Disease is Managed by a Dermatologist or by a Rheumatologist, and Starting Ustekinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336281	Studientyp
76	NCT03351647	Hospices Civils de Lyon February 14 2018. ClinicalTrials.gov: Predictive Factors of Clinical Response to Ustekinumab in Active Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351647	Population
77	NCT03358706	Janssen Research and Development LLC February 2 2018. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Ustekinumab on Cytochrome P450 Enzyme Activities Following Induction and Maintenance Dosing in Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358706	Population
78	NCT03362736	Janssen Research and Development LLC ClinicalTrials.gov: An Early Access Program For Ustekinumab In Participants With Moderately To Severely Active Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03362736	Population
79	NCT03366142	National Institute of Allergy and Infectious Diseases and National Institutes of Health Clinical Center July 2 2018. ClinicalTrials.gov: Ustekinumab (Anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody) in Patients With Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1 (LAD1) Who Have Inflammatory Pathology https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366142	Population
80	NCT03464136	Janssen Scientific Affairs LLC March 29 2018. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Adalimumab Versus Ustekinumab for One Year https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464136	Population
81	NCT03495973	Janssen-Cilag Ltd. October 25 2017. ClinicalTrials.gov: Prospective Observational Study on Ustekinumab (Stelara) Assessing Efficacy and Healthcare Resource Utilization in Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03495973	Population
82	NCT03517722	Janssen Research and Development LLC April 16 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Ustekinumab in Participants With Active Systemic Lupus Erythematosus https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517722	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
83	NCT03553823	Novartis Pharmaceuticals January 14 2019. ClinicalTrials.gov: Comparison of Secukinumab Versus Guselkumab in Clearing Psoriatic Plaques Refractory to Ustekinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553823	Population
84	NCT03565042	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam December 8 2015. ClinicalTrials.gov: Mechanism of Action of Ustekinumab in Psoriatic Arthritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565042	Komparator
85	NCT03606499	Janssen Cilag S.A.S. September 26 2018. ClinicalTrials.gov: Real-world Effectiveness of Ustekinumab in Participants Suffering From Crohn's Disease With Extra-intestinal Manifestations or Immune-mediated Inflammatory Diseases https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606499	Population
86	NCT03629379	Universitaire Ziekenhuizen Leuven September 1 2018. ClinicalTrials.gov: Response to Ustekinumab for Anti-tnf Induced Psoriasiform Skin Lesions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03629379	Population
87	NCT03711448	Centre Hospitalier Universitaire Dijon January 7 2019. ClinicalTrials.gov: Ustekinumab for the Treatment of Relapse of Refractory Giant Cell Arteritis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711448	Population
88	NCT03712826	Hospices Civils de Lyon April 2019. ClinicalTrials.gov: Identification by Cytometry by Mass of Predictive Immunological Profiles of Answer to Treatment by Biotherapies for Patients With Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712826	Population
89	NCT03782376	Janssen-Cilag Ltd. December 20 2018. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ustekinumab Re-induction Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782376	Population
90	NCT03823924	University Hospital Lille and Janssen Pharmaceuticals March 11 2019. ClinicalTrials.gov: Changes in Body Composition Under Ustekinumab in PsA https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823924	Studientyp
91	NCT03847272	Centre Hospitalier Universitaire Dijon August 1 2019. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Phase 2 Single-arm Proof-of-concept Trial to Assess the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Association With Prednisone for the Treatment of Non-infectious Severe Uveitis (NISU) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03847272	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
92	NCT03885713	Fundación de Investigación Biomédica - Hospital Universitario de La Princesa September 10 2019. ClinicalTrials.gov: Identification of Predictive Biomarkers for Response to Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885713	Population
93	NCT03941132	University of British Columbia, Juvenile Diabetes Research Foundation and Janssen LP July 2019. ClinicalTrials.gov: Clinical Phase II/III Trial of Ustekinumab to Treat Type 1 Diabetes (UST1D2) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941132	Population
94	NCT03942120	Janssen Korea Ltd. - Korea April 8 2019. ClinicalTrials.gov: Post-Marketing Surveillance for Crohn's Disease Participants Treated With Stelara (Ustekinumab) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942120	Population
95	NCT03981744	Janssen Pharmaceutical K.K. July 26 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Ustekinumab in Participants With Active Polymyositis and Dermatomyositis Who Have Not Adequately Responded to One or More Standard-of-care Treatments https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981744	Population
96	NCT04030533	Janssen Research and Development LLC November 29 2019. ClinicalTrials.gov: Study of Guselkumab and Ustekinumab Following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration in Healthy Chinese Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030533	Population
97	NCT04060888	Janssen Research and Development LLC June 5 2020. ClinicalTrials.gov: A Study of Ustekinumab in Chinese Participants With Active Systemic Lupus Erythematosus https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060888	Population
98	NCT04089345	Universitaire Ziekenhuizen Leuven and Janssen LP June 11 2020. ClinicalTrials.gov: Stelara fOr ChRonic AntibioTic rEfractory pouchitiS https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089345	Population
99	NCT04093531	University of Rochester January 15 2020. ClinicalTrials.gov: Pilot Trial of Ustekinumab for Primary Sjögren's Syndrome https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093531	Population
100	NCT04117932	CHU de Reims March 11 2020. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Ustekinumab in Bullous Pemphigoid https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04117932	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
101	NCT04245215	Belgian Inflammatory Bowel Disease Research and Development VZW and Janssen Cilag N.V./S.A. February 13 2020. ClinicalTrials.gov: Loss of RESponse to Ustekinumab Treated by Dose Escalation https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04245215	Population
102	NCT04305327	LEO Pharma April 2021. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Brodalumab in Adolescents From 12 to 17 Years of Age With Moderate-to-severe Plaque Psoriasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305327	Population
103	NCT04371185	Bio-Thera Solutions May 2020. ClinicalTrials.gov: Comparative Study to Evaluate the Pharmacokinetics of BAT2206 vs Stelara® in Healthy Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04371185	Population
104	NCT04372108	Janssen Scientific Affairs LLC May 14 2020. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Long-Term Safety of Ustekinumab Versus Other Biologics in Patients With Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04372108	Population
105	NCT04428814	Celltrion August 3 2020. ClinicalTrials.gov: Study to Compare PK and Safety of Subcutaneous Injection of Ustekinumab and CT-P43 in Healthy Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04428814	Population
106	NCT04435600	AbbVie July 14 2020. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Risankizumab Injection for Pediatric Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Change in Disease Symptoms https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04435600	Population
107	NCT04496063	Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives and Janssen LP September 2 2020. ClinicalTrials.gov: USTekinumab in Fistulising Perianal Crohn's Disease (USTAP) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04496063	Population
108	NCT04524611	AbbVie October 31 2020. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Intravenous (IV)/Subcutaneous (SC) Risankizumab to IV/SC Ustekinumab to Assess Change in Crohn's Disease Activity Index (CDAI) in Adult Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease (CD) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04524611	Population
109	NCT04533737	LEO Pharma September 30 2020. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Guselkumab in the Treatment of Plaque Psoriasis After Inadequate Response to Ustekinumab https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04533737	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
110	NCT04549792	Northwestern University, Janssen Scientific Affairs LLC. November 1 2020. ClinicalTrials.gov: An Open-Label and Long-Term Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Patients With Ichthyoses https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549792	Population
<i>EU Clinical Trials Register*</i>			
111	2004-000145-38	Centocor B. V. 2004. EU-CTR: A Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Dose-ranging Study of Multiple Subcutaneous Injections of Human Monoclonal Antibody to IL-12p40 (CNTO 1275) in Subjects with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000145-38	Population
112	2005-003525-92	Centocor B. V. 2006. EU-CTR: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial of CNTO 1275, a Fully Human Anti IL 12 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003525-92	Studiendauer
113	2005-003530-17	Centocor B. V. 2006. EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1275 in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003530-17	Population
114	2006-003444-30	Centocor B. V. 2007. EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing CNTO 1275 and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003444-30	Population
115	2008-000649-77	Centocor B. V. 2009. EU-CTR: A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Previously Treated with TNF Antagonist Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000649-77	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
116	2008-006227-31	Medical Faculty - Otto-von-Guericke-University Magdeburg. 2009. EU-CTR: Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006227-31	Population
117	2008-008171-34	Janssen-Cilag EMEA Medical Affairs. 2009. EU-CTR: An Exploratory Trial to Assess Naturalistic Safety and Efficacy Outcomes in Patients Transitioned to Ustekinumab from Previous Methotrexate Therapy (Transit). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008171-34	Population
118	2009-010714-30	Janssen Biologics B. V. 2009. EU-CTR: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double blind, Parallel group, Placebo controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Treatment with Ustekinumab or Golimumab in Subjects with Chronic Sarcoidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010714-30	Population
119	2009-012264-14	Janssen Biologics B. V. 2009. EU-CTR: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL 12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012264-14	Population
120	2009-014368-20	Janssen-Cilag International N. V. 2011. EU-CTR: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebocontrolled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Adolescent Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014368-20	Population
121	2010-018279-99	Faculty of Medicine - Otto-von-Guericke-University Magdeburg. 2010. EU-CTR: Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018279-99	Population
122	2010-018517-29	Medical Faculty - Otto-von-Guericke-University Magdeburg. 2010. EU-CTR: Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018517-29	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
123	2010-019988-10	Pfizer Inc. 2011. EU-CTR: A Phase 3, Multi-Site, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of 2 Oral Doses of Cp-690,550 in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019988-10	Population
124	2010-020002-15	Pfizer Inc. 2010. EU-CTR: A Phase 3, Multi-Site, Open-Label Study of the Long Term Safety and Tolerability of 2 Oral Doses of Cp-690,550 in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020002-15	Population
125	2010-020003-73	Pfizer Inc. 2011. EU-CTR: A Phase 3, Multi-Site, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of 2 Oral Doses of Cp-690,550 in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020003-73	Population
126	2010-020004-30	Pfizer Inc. 2010. EU-CTR: A PHASE 3, MULTI SITE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 AND 1 SUBCUTANEOUS DOSE OF ETANERCEPT IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020004-30	Population
127	2010-020005-32	Pfizer Inc. 2011. EU-CTR: A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, MIXED-BLIND, PARALLEL-GROUP TREATMENT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020005-32	Population
128	2010-022758-18	Janssen-Cilag International N. V. 2011. EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Failed or Are Intolerant to TNF Antagonist Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022758-18	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
129	2010-022759-42	Janssen-Cilag International N. V. 2011. EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022759-42	Population
130	2010-022760-12	Janssen-Cilag International N. V. 2011. EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022760-12	Population
131	2010-023901-36	Faculty of Medicine - Otto-von-Guericke-University Magdeburg. 2011. EU-CTR: Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study) - as an interventional observation study (phase IV) within approved label and indication and with minimal invasive taking of skin biopsies - as an investigator originated proposal (IOP) / investigator initiated study/trial (IIS/T) according to AMG and GCP regulations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023901-36	Studientyp
132	2011-000554-31	Janssen-Cilag International N. V. 2011. EU-CTR: A Phase 2, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Subjects with Primary Biliary Cirrhosis Who had an Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid (UDCA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000554-31	Population
133	2011-000844-56	Charité Universitätsmedizin - Berlin. 2011. EU-CTR: UsTekinumab for the treatment Of Patients with active Ankylosing Spondylitis (TOPAS) – a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000844-56	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
134	2011-001122-18	Janssen-Cilag International N. V. 2012. EU-CTR: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab (STELARA®) and CNTO 1959 Administered Subcutaneously in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Despite Concomitant Methotrexate Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001122-18	Population
135	2011-002920-41	University Hospital Tübingen. 2012. EU-CTR: Open-label Trial of Stelara® (Ustekinumab) In Patients with Pyoderma gangrenosum – an open, non-placebo controlled pilot study with 10 patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002920-41	Population
136	2012-000656-34	Amgen Inc. 2012. EU-CTR: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Regimens of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000656-34	Population
137	2012-000667-24	Amgen Inc. 2012. EU-CTR: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Regimens of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-3. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000667-24	Population
138	2012-002640-25	University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals and N. H. S. Trust. 2013. EU-CTR: A prospective, single-centre, feasibility study evaluating the prevalence of diagnostic clinical imaging features of subclinical enthesitis in patients with moderate to severe plaque psoriasis and the response to skin directed treatment with Ustekinumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002640-25	Komparator

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
139	2012-004384-48	Boehringer Ingelheim. 2013. EU-CTR: 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004384-48	Population
140	2012-005809-53	2013. EU-CTR: A prospective study to determine the minimal biologic drug serum trough concentration required to maintain stable disease activity in psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005809-53	Population
141	2013-003434-32	Novartis Pharma Services A. G. 2014. EU-CTR: A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003434-32	Population
142	2014-000721-20	Janssen-Cilag International N. V. 2014. EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000721-20	Population
143	2014-003022-40	Universitätsklinikum Münster. 2015. EU-CTR: Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after systemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003022-40	Population
144	2014-003148-11	Academic Medical Center. 2015. EU-CTR: Mechanism of action study of Ustekinumab treatment in psoriatic arthritis: Impact on cellular and molecular pathways of synovial inflammation and tissue remodeling. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003148-11	Komparator

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
145	2014-003679-48	Janssen-Cilag International N. V. 2015. EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF α Naïve Subjects With Active Radiographic Axial Spondyloarthritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003679-48	Population
146	2014-003697-17	Janssen-Cilag International N. V. 2015. EU-CTR: A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003697-17	Intervention
147	2014-004798-17	Universitätsklinikum Erlangen. 2015. EU-CTR: Evaluation of inflammatory and structural joint damage in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with secukinumab: A phase 2, single arm, single centre mode of action study (Psoriasis-Arthritis & Bone Program, PSARTROS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004798-17	Intervention
148	2014-005000-19	Janssen-Cilag International N. V. 2015. EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Proof-of-Concept Study of Ustekinumab in Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005000-19	Population
149	2014-005117-23	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. K. G. 2016. EU-CTR: 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005117-23	Population
150	2014-005606-38	Janssen-Cilag International N. V. 2015. EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005606-38	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
151	2015-000288-16	Janssen-Cilag International N. V. 2015. EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF α Refractory Subjects With Active Radiographic Axial Spondyloarthritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000288-16	Population
152	2015-000289-67	Janssen-Cilag International N. V., 2015. EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000289-67	Population
153	2015-000892-28	Eli Lilly Company, 2015. EU-CTR: Protocol I1F-MC-RHBS A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000892-28	Population
154	2015-000943-17	Radboudumc. 2016. EU-CTR: Tight control dose reductions of biologics in psoriasis patients with low disease activity: a randomized pragmatic trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000943-17	Population
155	2015-002898-37	Novartis Pharma Services A. G. 2016. EU-CTR: A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of secukinumab (300 mg) to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index and Investigator's Global Assessment after 12 weeks of treatment, compared to ustekinumab, and to assess long-term safety, tolerability, and efficacy in patients with moderate to severe plaque psoriasis (CLARITY). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002898-37	Population
156	2015-003622-13	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V. 2016. EU-CTR: 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003622-13	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
157	2015-005777-20	Fraunhofer Gesellschaft for its Institute Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology. 2016. EU-CTR: Impact of concomitant Methotrexate on efficacy, safety and adherence of Ustekinumab-treatment in patients with active Psoriatic Arthritis (MUST-Study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005777-20	Komparator
158	2016-000121-40	Janssen-Cilag International N. V. 2016. EU-CTR: A Phase 3 Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Ustekinumab in the Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Subjects greater than 6 to less than 12 Years of Age. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000121-40	Population
159	2016-000634-21	Janssen-Cilag International N. V. 2016. EU-CTR: A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Safety and Efficacy of JNJ-64304500 in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000634-21	Population
160	2016-001367-36	Gilead Sciences Inc. 2017. EU-CTR: Combined Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Filgotinib in the Induction and Maintenance of Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001367-36	Population
161	2016-001956-22	Janssen-Cilag International N. V. 2017. EU-CTR: A Randomized Double-blind Pharmacokinetic study of Ustekinumab in Pediatric Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001956-22	Population
162	2016-002918-43	Janssen-Cilag International N. V. 2017. EU-CTR: Study of Treat to Target Versus Routine Care Maintenance Strategies in Crohn's Disease Patients Treated with Ustekinumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002918-43	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
163	2016-003179-23	Gilead Sciences Inc. 2017. EU-CTR: A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Filgotinib in the Treatment of Small Bowel Crohn's Disease (SB CD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003179-23	Population
164	2016-003425-42	U. C. B. Biopharma SPRL. 2018. EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003425-42	Studiendauer/Endpunkte
165	2017-000402-38	Gilead Sciences Inc. 2018. EU-CTR: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Study to Evaluate the Testicular Safety of Filgotinib in Adult Males with Moderately to Severely Active Inflammatory Bowel Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000402-38	Population
166	2017-000519-18	Assistance Publique - Hopitaux De Paris. 2019. EU-CTR: PIMOC : Personalized targeted therapies in inflammatory complex multi organ disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000519-18	Population
167	2017-000725-12	TiGenix S. A. U. 2017. EU-CTR: A phase III, randomized, double blind, parallel group, placebo controlled, international, multicentre study to assess efficacy and safety of Cx601, adult allogeneic expanded adipose-derived stem cells (eASC), for the treatment of complex perianal fistula(s) in patients with Crohn's disease over a period of 24 weeks and a follow-up period up to 52 weeks. ADMIRE-CD II study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000725-12	Population
168	2017-001226-18	AbbVie Deutschland GmbH & Co. K. G. 2018. EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or are Intolerant to Biologic Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001226-18	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
169	2017-001489-53	Janssen-Cilag International N. V. 2018. EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Ustekinumab in Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001489-53	Population
170	2017-002195-13	Janssen-Cilag International N. V. 2019. EU-CTR: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002195-13	Population
171	2017-002545-30	Barts Health and N. H. S. Trust. 2017. EU-CTR: Autologous Stem cell Transplantation In refractory Crohn's disease - Low Intensity Therapy Evaluation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002545-30	Population
172	2017-003017-25	Provention Bio Inc. 2018. EU-CTR: A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral PRV-6527 (JNJ-40346527), an Inhibitor of Colony Stimulating Factor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003017-25	Population
173	2017-003090-34	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG. 2019. EU-CTR: Mechanism of Action and Clinical Effect of BI 655130 in Patients with fistulizing Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003090-34	Population
174	2017-003359-43	Pfizer Inc. 2018. EU-CTR: A Phase 2a, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Oral PF-06651600 And PF-06700841 As Induction And Open Label Extension Treatment In Subjects With Moderate To Severe Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003359-43	Population
175	2017-003703-22	Immunic A. G. 2018. EU-CTR: A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of IMU 838 for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe ulcerative colitis CALDOSE-1. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003703-22	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
176	2017-004209-41	Janssen-Cilag International N. V. 2018. EU-CTR: A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Blinded, Active-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Ustekinumab to that of Adalimumab in the Treatment of Biologic Naïve Subjects with Moderately-to-Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004209-41	Population
177	2017-004292-31	Celgene International I. I. Sàrl. 2018. EU-CTR: Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004292-31	Population
178	2017-004293-33	Celgene International I. I. Sàrl. 2018. EU-CTR: Induction Study #2 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004293-33	Population
179	2017-005151-83	Charité Universitätsmedizin - Berlin. 2018. EU-CTR: Induction and Maintenance of Mucosal Healing in Crohn's Disease with Ustekinumab in Clinical Practice. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005151-83	Population
180	2018-001048-70	Novartis Pharma A. G. 2018. EU-CTR: A 16-week randomized, open-label, multicenter study to assess the superiority of secukinumab over guselkumab in the complete treatment of ustekinumab-resistant psoriatic plaques – ARROW. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001048-70	Population
181	2018-001895-39	Immunic A. G. 2019. EU-CTR: A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial to evaluate the efficacy and safety of IMU-838 for treatment of patients with active Crohn's disease with an option for open-label treatment extension (CALDOSE-2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001895-39	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
182	2018-002629-51	Janssen-Cilag International N. V. 2019. EU-CTR: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous Re-induction Therapy With Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002629-51	Population
183	2018-002925-47	Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Universitario de La Princesa. 2018. EU-CTR: Identification of predictive biomarkers for response to biologic therapies in inflammatory bowel disease by proteomic and mass cytometry approaches. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002925-47	Population
184	2018-003189-15	University Hospitals Leuven. 2018. EU-CTR: STRAUSS: responSe To ustekinumab foR Anti-tnf IndUced pSoriasisiform Skin lesions. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003189-15	Population
185	2018-003985-15	Arena Pharmaceuticals Inc. 2019. EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Etrasimod in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003985-15	Population
186	2018-003986-33	Arena Pharmaceuticals Inc. 2019. EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, 12 Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Etrasimod in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003986-33	Population
187	2018-003987-29	Arena Pharmaceuticals Inc. 2019. EU-CTR: An Open-Label Extension Study of Etrasimod in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003987-29	Population
188	2018-004293-10	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2019. EU-CTR: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Multiple Doses of BMS-986165 in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004293-10	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
189	2018-004614-18	Eli Lilly Company. 2019. EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Treat-Through Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004614-18	Population
190	2018-004694-27	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2019. EU-CTR: A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of BMS-986165 in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004694-27	Population
191	2018-005086-39	Landos Biopharma Inc. 2019. EU-CTR: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral BT-11 in Mild to Moderate Ulcerative Colitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-005086-39	Population
192	2019-000215-92	Bay Pharma GmbH. 2019. EU-CTR: Prospective, randomized, double blinded, placebo controlled, multicentre study for the evaluation of efficacy and safety of a Tacrolimus-containing solution (TACRO-Skin) in subjects with mild to severe scalp psoriasis as well as recording of the systemic bioavailability of Tacrolimus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000215-92	Population
193	2019-001337-13	Getaid. 2020. EU-CTR: USTekinumab in fistulising Perianal Crohn's Disease: The USTAP CD study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001337-13	Population
194	2019-001529-28	Centre Hospitalier Universitaire de Reims. 2019. EU-CTR: Efficacité et tolérance de l'ustekinumab dans la pemphigoïde bulleuse. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001529-28	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
195	2019-001868-30	L. E. O. Pharma A/S. 2020. EU-CTR: A phase 3, randomised, double-blind, multi-centre trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of brodalumab treatment compared to placebo (blinded) and ustekinumab (open-label) in adolescent subjects (12–17 years of age) with moderate-to-severe plaque psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001868-30	Population
196	2019-002038-35	U. Z. Leuven. 2019. EU-CTR: A prospective study investigating ustekinumab concentrations through dried blood spot sampling in Crohn's disease patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002038-35	Population
197	2019-002698-74	Pfizer Inc. 2020. EU-CTR: A PHASE 2B, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLEBLIND, PLACEBO CONTROLLED DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PF-06480605 IN ADULT PARTICIPANTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002698-74	Population
198	2019-002895-14	Arena Pharmaceuticals Inc. 2020. EU-CTR: A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Oral Etrasimod as Induction Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002895-14	Population
199	2019-003999-39	Pfizer Inc. 2020. EU-CTR: A PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, PLACEBO-CONTROLLED STUDY WITH AN OPEN LABEL EXTENSION TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF PF-06826647 IN PARTICIPANTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003999-39	Population
200	2019-004099-20	L. E. O. Pharma A/S. 2020. EU-CTR: Efficacy and safety comparison of brodalumab versus guselkumab in adult subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and inadequate response to ustekinumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004099-20	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
201	2019-004141-32	AbbVie Deutschland GmbH & Co. K. G. 2020. EU-CTR: A Randomized, Active-Controlled, Efficacy Assessor-Blinded Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Risankizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004141-32	Population
202	2019-004246-15	Novartis Pharma GmbH. 2020. EU-CTR: A 28-week, randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy of subcutaneously administered secukinumab compared to ustekinumab in adult patients with psoriatic arthritis and failure of TNF α -inhibitor treatment (AgAIN). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004246-15	Komparator
203	2019-004364-21	bioeq GmbH. 2020. EU-CTR: A Randomised, Double-blind, Parallel-group, Phase 3 Study to Compare the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the Proposed Biosimilar Ustekinumab FYB202 to Stelara in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004364-21	Population
204	2019-004652-11	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2020. EU-CTR: Randomized, Open-Label Phase 3b Study of Etrolizumab Based Induction Therapy Combinations Followed by Etrolizumab Maintenance Therapy in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004652-11	Population
205	2020-000047-31	Applied Molecular Transport Inc. 2020. EU-CTR: A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group, Multicenter, Phase 2a Study of the Efficacy and Safety of Oral AMT-101 in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000047-31	Population
206	2020-001357-52	Idival. 2020. EU-CTR: Randomized, Controlled, Double-blind Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Chemoprophylaxis With Hydroxychloroquine in Patients Under Biological Treatment and / or JAK Inhibitors in the Prevention of SARS-CoV-2 Infection. COVID-19. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001357-52	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
207	2020-001398-59	O. S. E. Immunotherapeutics. 2020. EU-CTR: Randomized, double-blind, Phase 2 study to evaluate the efficacy and the safety of OSE-127 versus placebo in subjects with moderate to severe active ulcerative colitis who have failed or are intolerant to previous treatment(s). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001398-59	Population
WHO ICTRP*			
208	ACTRN12619001473156	NeuClone Proprietary Limited. 2019. WHO ICTRP: A Phase 1, Randomized, Three-Arm, Double-Blind, Single-Dose Study To Compare The Pharmacokinetics And Safety Of The Potential Biosimilar NeuLara With Ustekinumab In Healthy Volunteers. https://anzctr.org.au/ACTRN12619001473156.aspx	Population
209	ACTRN1262000338965	Fiona Stanley Hospital. 2020. WHO ICTRP: The effect of Testosterone treatment on disease activity and symptoms in men with mild to moderate Crohn's disease. https://anzctr.org.au/ACTRN12620000338965.aspx	Population
210	ACTRN12620000584932	Christchurch Clinical Studies Trust. 2020. WHO ICTRP: Open-Label Study to Evaluate the Inter-subject Variability of Single Dose STELARA® Pharmacokinetics, Administered by Subcutaneous Injection in Healthy Adult Males. https://anzctr.org.au/ACTRN12620000584932.aspx	Population
211	ChiCTR1900022127	L. JiangSu Qyuns Therapeutics Co. 2019. WHO ICTRP: A Phase 1 Randomized, Double-Blind and Parallel, Controlled Single-dose Clinical Trial of Pharmacokinetic, Safety, Tolerability and Immunogenicity Study of QX001S and Stelara in Chinese Health Male Subjects. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=36798	Population
212	ChiCTR2000030273	The First Hospital of Jinlin University. 2020. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blinded, Single-dose, 3-arms Parallel, Comparative Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of BAT2206 Injection vs Ustekinumab Injection (Stelara) in Healthy Chinese Male Subjects. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48572	Population
213	ChiCTR2000034861	The First Affiliated Hospital of The Fourth Military Medical University. 2020. WHO ICTRP: Efficacy and safety of Ustekinumab in the treatment of Chinese patients with Crohn's disease: a multicenter, prospective, real-world clinical study. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=56902	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
214	CTRI/2019/06/019738	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohns Disease. - GALAXI. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=34226	Population
215	CTRI/2020/02/023107	Reliance Life Sciences Pvt Ltd. 2020. WHO ICTRP: Prospective, multi-center, randomized, double-blind, two-arm, parallel group, active control, comparative clinical study to evaluate efficacy and safety of R-TPR-046 / Stelara® in patients with moderate to severe plaque psoriasis. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=38907	Population
216	DRKS00005759	Janssen Research and Development L. L. C. 2017. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Failed or Are Intolerant to TNF Antagonist Therapy (UNITI-1). http://www.drks.de/DRKS00005759	Population
217	DRKS00007147	Universitätsklinikum Münster. 2015. WHO ICTRP: Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after sytemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - MIPSO. http://www.drks.de/DRKS00007147	Population
218	DRKS00011811	C. E. D. Service GmbH. 2017. WHO ICTRP: Real World Effectiveness of Ustekinumab in Induction and Maintenance Therapy for Crohn´s Disease - RUN-CD Study. http://www.drks.de/DRKS00011811	Population
219	DRKS00017588	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 2019. WHO ICTRP: Treatment Adjustment in commonly used Biologics for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: a German real world retrospective study (TABU) - TABU. http://www.drks.de/DRKS00017588	Population
220	DRKS00019082	Medizinische Hochschule Hannover. 2020. WHO ICTRP: Analysis of clinical, genetical, immunological and microbial factors in IBD patients to identify new prognostic and predictive factors to further optimize and personalize IBD management - The SIGMOID Study. http://www.drks.de/DRKS00019082	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
221	DRKS00022043	C. E. D. Service GmbH. 2020. WHO ICTRP: Effectiveness of Ustekinumab in Induction and Maintenance Therapy of ulcerative colitis (RUN-UC) - RUN-UC. http://www.drks.de/DRKS00022043	Population
222	2004-000145-38	Centocor B. V. 2004. WHO ICTRP: A Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Dose-ranging Study of Multiple Subcutaneous Injections of Human Monoclonal Antibody to IL-12p40 (CNTO 1275) in Subjects with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000145-38	Population
223	2005-003525-92	Centocor B. V. 2005. WHO ICTRP: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial of CNTO 1275, a Fully Human Anti IL 12 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003525-92	Studiendauer
224	2005-003530-17	Centocor B. V. 2006. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1275 in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - PHOENIX 2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003530-17	Population
225	2006-003444-30	Centocor B. V. 2007. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing CNTO 1275 and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003444-30	Komparator
226	2008-000649-77	Centocor B. V. 2008. WHO ICTRP: A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Previously Treated with TNF Antagonist Therapy - CERTIFI. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000649-77	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
227	2008-008171-34	Janssen-Cilag EMEA Medical Affairs. 2009. WHO ICTRP: AN EXPLORATORY TRIAL TO ASSESS NATURALISTIC SAFETY AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS TRANSITIONED TO USTEKINUMAB FROM PREVIOUS METHOTREXATE THERAPY (TRANSIT) - TRANSIT. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008171-34	Population
228	2009-010714-30	Janssen Biologics B. V. 2009. WHO ICTRP: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double blind, Parallel group, Placebo controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Treatment with Ustekinumab or Golimumab in Subjects with Chronic Sarcoidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010714-30	Population
229	2009-012264-14	Janssen Biologics B. V. 2009. WHO ICTRP: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL 12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. - PSUMMIT I. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012264-14	Population
230	2009-012265-60	Janssen-Cilag International N. V. 2010. WHO ICTRP: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Adolescent Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis - CADMUS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014368-20	Population
231	2010-022758-18	Janssen-Cilag International N. V. 2011. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Failed or Are Intolerant to TNF Antagonist Therapy - UNITI 1. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022758-18	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
232	2010-022759-42	Janssen-Cilag International N. V. 2011. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease - UNITI 2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022759-42	Population
233	2010-022760-12	Janssen-Cilag International N. V. 2011. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease - IMUNITI. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022760-12	Population
234	2010-023901-36	Faculty of Medicine Otto-von-Guericke-University Magdeburg. 2011. WHO ICTRP: Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study) - as an interventional observation study (phase IV) within approved label and indication and with minimal invasive taking of skin biopsies - as an investigator originated proposal (IOP) / investigator initiated study/trial (IIS/T) according to AMG and GCP regulations - PIROUETTE-Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023901-36	Studientyp
235	2011-001122-18	Janssen-Cilag International N. V. 2012. WHO ICTRP: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab (STELARA®) and CNTO 1959 Administered Subcutaneously in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis Despite Concomitant Methotrexate Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001122-18	Population
236	2011-002920-41	University Hospital Tübingen. 2011. WHO ICTRP: Open-label Trial of Stelara® (Ustekinumab) In Patients with Pyoderma gangrenosum – an open, non-placebo controlled pilot study with 10 patients. - SPG-Trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002920-41	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
237	2012-000656-34	Amgen Inc. 2012. WHO ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Regimens of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-2 - AMAGINE-2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000656-34	Population
238	2012-000667-24	Amgen Inc. 2012. WHO ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Regimens of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-3 - AMAGINE-3. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000667-24	Population
239	2012-002640-25	University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals and N. H. S. Trust. 2013. WHO ICTRP: A prospective, single-centre, feasibility study evaluating the prevalence of diagnostic clinical imaging features of subclinical enthesitis in patients with moderate to severe plaque psoriasis and the response to skin directed treatment with Ustekinumab - MUSTEK Study (Protocol Version 1.0). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002640-25	Komparator
240	2012-004384-48	Boehringer Ingelheim. 2013. WHO ICTRP: 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004384-48	Population
241	2012-005809-53	2013. WHO ICTRP: A prospective study to determine the minimal biologic drug serum trough concentration required to maintain stable disease activity in psoriasis. <Primary_sponsor />. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005809-53	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
242	2013-003434-32	Novartis Pharma Services A. G. 2013. WHO ICTRP: A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR) - Efficacy of secukinumab compared to ustekinumab in patients with plaque-type psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003434-32	Population
243	2014-003022-40	Universitätsklinikum Münster. 2014. WHO ICTRP: Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after systemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin - MIPSO. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003022-40	Population
244	2014-003148-11	Academic Medical Center. 2015. WHO ICTRP: Mechanism of action study of Ustekinumab treatment in psoriatic arthritis: Impact on cellular and molecular pathways of synovial inflammation and tissue remodeling - MoA-Ustekinumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003148-11	Komparator
245	2014-005117-23	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. K. G. 2015. WHO ICTRP: 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) - UltIMMa-1. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005117-23	Population
246	2015-000892-28	Eli Lilly Company. 2015. WHO ICTRP: Protocol I1F-MC-RHBS A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - IXORA - S. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000892-28	Population
247	2015-000943-17	Radboudumc. 2015. WHO ICTRP: Tight control dose reductions of biologics in psoriasis patients with low disease activity: a randomized pragmatic trial. - Tight control dose decrease of biologics for psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000943-17	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
248	2015-003622-13	S. C. S. Boehringer Ingelheim Comm.V. 2016. WHO ICTRP: 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) - BI 655066 pivotal efficacy trial with placebo and active comparator. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003622-13	Population
249	2015-005777-20	Fraunhofer Gesellschaft for its Institute Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology. 2016. WHO ICTRP: Impact of concomitant Methotrexate on efficacy, safety and adherence of Ustekinumab-treatment in patients with active Psoriatic Arthritis (MUST-Study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005777-20	Komparator
250	2016-000634-21	Janssen-Cilag International N. V. 2016. WHO ICTRP: A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Safety and Efficacy of JNJ-64304500 in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000634-21	Population
251	2016-002918-43	Janssen-Cilag International N. V. 2017. WHO ICTRP: Study of Treat to Target Versus Routine Care Maintenance Strategies in Crohn's Disease Patients Treated with Ustekinumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002918-43	Population
252	2016-003425-42	U. C. B. Biopharma SPRL. 2017. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003425-42	Population
253	2016-003425-42	U. C. B. Biopharma SPRL. 2017. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003425-42	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
254	2017-001489-53	Janssen-Cilag International N. V. 2018. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Ustekinumab in Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus - LOTUS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001489-53	Population
255	2017-001489-53	Janssen-Cilag International N. V. 2018. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Ustekinumab in Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus - LOTUS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001489-53	Population
256	2017-002195-13	Janssen-Cilag International N. V. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease - GALAXI. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002195-13	Population
257	2017-005151-83	Charité Universitätsmedizin Berlin. 2018. WHO ICTRP: INDUCTION AND MAINTENANCE OF MUCOSAL HEALING IN CROHN'S DISEASE WITH USTEKINUMAB IN CLINICAL PRACTICE - MUCUS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005151-83	Population
258	2018-002629-51	Janssen-Cilag International N. V. 2018. WHO ICTRP: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous Re-induction Therapy With Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease - Patient Optimization With ustekinumab Re-induction (POWER). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002629-51	Population
259	2018-002629-51	Janssen-Cilag International N. V. 2018. WHO ICTRP: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous Re-induction Therapy With Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease - Patient Optimization With ustekinumab Re-induction (POWER). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002629-51	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
260	2018-002925-47	Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Universitario de La Princesa. 2018. WHO ICTRP: Identification of predictive biomarkers for response to biologic therapies in inflammatory bowel disease by proteomic and mass cytometry approaches. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002925-47	Population
261	2018-003189-15	University Hospitals Leuven. 2018. WHO ICTRP: STRAUSS: responSe To ustekinumab foR Anti-tnf IndUced pSoriasisiform Skin lesions - STRAUSS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003189-15	Population
262	2019-001337-13	Getaid. 2020. WHO ICTRP: USTekinumab in fistulising Perianal Crohn's Disease: The USTAP CD study - USTAP. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001337-13	Population
263	2019-001529-28	Centre Hospitalier Universitaire de Reims. 2019. WHO ICTRP: Efficacité et tolérance de l'ustekinumab dans la pemphigoïde bulleuse. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001529-28	Population
264	2019-002038-35	U. Z. Leuven. 2019. WHO ICTRP: A prospective study investigating ustekinumab concentrations through dried blood spot sampling in Crohn's disease patients - DUST. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002038-35	Population
265	2019-004246-15	Novartis Pharma GmbH. 2020. WHO ICTRP: A 28-week, randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy of subcutaneously administered secukinumab compared to ustekinumab in adult patients with psoriatic arthritis and failure of TNFa-inhibitor treatment (AgAIN) - AgAIN. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004246-15	Komparator
266	2019-004364-21	bioeq GmbH. 2020. WHO ICTRP: A Randomised, Double-blind, Parallel-group, Phase 3 Study to Compare the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the Proposed Biosimilar Ustekinumab FYB202 to Stelara in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004364-21	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
267	2019-004652-11	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2020. WHO ICTRP: RANDOMIZED, OPEN-LABEL PHASE 3B STUDY OF ETROLIZUMAB BASED INDUCTION THERAPY COMBINATIONS FOLLOWED BY ETROLIZUMAB MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ULCERATIVE COLITIS - Lantana. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004652-11	Population
268	ISRCTN14274380	Cardiff University. 2018. WHO ICTRP: Phase II multicentre, double-blind, randomised trial of Ustekinumab in adolescents with new-onset type 1 diabetes. http://isrctn.com/ISRCTN14274380	Population
269	ISRCTN18043449	University of Leeds. 2012. WHO ICTRP: A prospective, single-centre, open-label, feasibility study evaluating the prevalence of diagnostic clinical imaging features of subclinical enthesitis in patients with moderate to severe plaque psoriasis and the impact on the MUSculoskeletal system of skin-directed therapy with usTEKinumab. http://isrctn.com/ISRCTN18043449	Population
270	JapicCTI-163122	Janssen Pharmaceutical K. K. 2016. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163122	Population
271	JapicCTI-183950	Janssen Pharmaceutical K. K. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallelgroup, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183950	Population
272	JapicCTI-205366	Ucb Japan Co Ltd. 2020. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205366	Population
273	JPRN-jRCT1031190056	Nanki Kousaku. 2019. WHO ICTRP: Research for medicinal predictive marker on Crohn's disease - E6011-CS1 study. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1031190056	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
274	JPRN-jRCTs021200013	Moroi Rintao. 2020. WHO ICTRP: A comparison of remission rate at 8 weeks between combination therapy of Ustekinumab and Budesonide and monotherapy of Ustekinumab in moderate to severe Japanese Crohn's disease; A phase III, single-center, double blind, randomized control trial. - BUUST. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs021200013	Population
275	JPRN-UMIN000015899	Janssen Pharmaceutical K. K. 2014. WHO ICTRP. Special Drug Use-results survey for long-term administration of Stelara https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018505	Studientyp
276	JPRN-UMIN000026966	Janssen Pharmaceutical K. K. 2017. WHO ICTRP: Special drug use survey of Stelara for Crohn's disease - STL2L. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030926	Population
277	JPRN-UMIN000028139	Graduate School of Medical Sciences Kyushu University. 2017. WHO ICTRP. Therapeutic reactivity of Ustekinumab in moderate to severe active stage Crohn's disease https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032210	Population
278	JPRN-UMIN000030884	Tohoku University Hospital - Division of Gastroenterology. 2018. WHO ICTRP. A comparison of remission rate at 8 weeks between combination therapy of Ustekinumab and Budesonide and monotherapy of Ustekinumab in moderate to severe Japanese Crohn's disease; A phase III, single-center, double blind, randomized control trial. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035262	Population
279	JPRN-UMIN000033552	Shiga University of Medical Science. 2018. WHO ICTRP: Pharmacokinetics and efficacy of Ustekinumab in Crohn's disease - Efficacy of Ustekinumab in Crohn's disease. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000038222	Population
280	JPRN-UMIN000039946	S. M. U. Saitama Medical Cnter. 2020. WHO ICTRP: Prospective evaluation of ustekinumab (UST)- effects in patients with ulcerative colitis - UST UC Cohort Study. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045549	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
281	JPRN-UMIN000039947	S. M. U. Saitama Medical Center. 2020. WHO ICTRP: Follow-up of effectiveness in patients with inflammatory bowel diseases treated by ustekinumab and vedolizumab - UV follow-up study in IBD. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045550	Population
282	JPRN-UMIN000041774	Kitasato University. 2020. WHO ICTRP: Efficacy of STELARA (ustekinumab) with ulcerative colitis: multicenter prospective observational study -KDOG UC-UST STUDY- - KDOG UC-UST STUDY. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000047680	Population
283	NCT00207727	Centocor Inc. 2005. WHO ICTRP: A Phase II, Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized, Dose-ranging Study of Multiple Subcutaneous Injections of Human Monoclonal Antibody to IL-12p40(CNTO1275) in Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00207727	Population
284	NCT00265122	Centocor Inc. 2005. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Phase 2a Study of Human Monoclonal Antibody to IL-12p40 (CNTO 1275) in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00265122	Population
285	NCT00267969	Centocor Research and Development Inc. 2005. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab (CNTO 1275) in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00267969	Population
286	NCT00320216	Centocor Inc. 2006. WHO ICTRP: A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Study of Single and Multiple Dose Regimens With Subcutaneous CNTO 1275 (Human Monoclonal Antibody to IL-12) in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00320216	Population
287	NCT00508547	Janssen Scientific Affairs L. L. C. 2007. WHO ICTRP: A Multicenter, Open Registry of Patients With Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy Including Biologics. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00508547	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
288	NCT00723528	Janssen Pharmaceutical K. K. 2008. WHO ICTRP: A Placebo-Controlled Double-Blind Comparative Study of CNTO1275 in Patients With Plaque Type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00723528	Population
289	NCT00747344	Centocor Inc. 2008. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Korean and Taiwanese Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00747344	Studiendauer
290	NCT00771667	Centocor Inc. 2008. WHO ICTRP: A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Previously Treated With TNF Antagonist Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00771667	Population
291	NCT00870285	Medical University of Graz. 2009. WHO ICTRP: Ustekinumab Plus UVB-311nm Half-side Phototherapy in Patients With Psoriasis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00870285	Population
292	NCT01008995	Centocor Inc. 2009. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Chinese Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01008995	Population
293	NCT01059773	Janssen-Cilag International N. V. 2010. WHO ICTRP: An Exploratory Trial to Assess Naturalistic Safety and Efficacy Outcomes in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Transitioned to Ustekinumab From Previous Methotrexate Therapy (TRANSIT). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01059773	Population
294	NCT01081704	Centocor Inc. 2010. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Ustekinumab Following a Single Subcutaneous Administration of 45 mg or 90 mg to Healthy, Chinese, Male Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01081704	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
295	NCT01081730	Janssen Biotech Inc. 2010. WHO ICTRP: A Large US Health Insurance Claims Database Will be Used to Estimate the Incidence of Serious Outcomes in Patients With Psoriasis Treated With Ustekinumab and Other Types of Biological and Systemic Non-biological Treatments. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01081730	Population
296	NCT01090063	Tufts Medical Center. 2010. WHO ICTRP: An Investigator-Initiated, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Patients With Moderate to Severe Palmar Plantar Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01090063	Population
297	NCT01091051	Innovaderm Research Inc. 2010. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Ustekinumab in the Treatment of Patients With Palmo-Plantar Pustular Psoriasis or With Palmo-Plantar Pustulosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01091051	Population
298	NCT01276847	Merck, Sharp and Dohme Corp., 2011. WHO ICTRP: A Clinical Trial to Assess the Effects of Ustekinumab and Etanercept on Skin and Blood Biomarkers of Psoriasis in Patients With Moderate to Severe Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01276847	Population
299	NCT01330901	Charite University - Berlin Germany. 2011. WHO ICTRP: Ustekinumab for the Treatment Of Patients With Active Ankylosing Spondylitis (TOPAS) - a 28-week, Prospective, Open-label, Proof-of-concept Study. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01330901	Population
300	NCT01369355	Janssen Research and Development L. L. C. 2011. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01369355	Population
301	NCT01389973	Janssen Research and Development L. L. C. 2011. WHO ICTRP: A Phase 2, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Subjects With Primary Biliary Cirrhosis Who Had an Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid (UDCA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01389973	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
302	NCT01511315	University of California - San Francisco. 2012. WHO ICTRP: A Single-Center, Open-Label Study to Assess Change in Psychosocial and Occupational Dimensions With Ustekinumab Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis Evaluated With the Psychological General Well Being (PGWB), Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), Psoriasis Quality of Life-12 Items (PQOL-12), and Dermatology Life Quality Index (DLQI). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01511315	Studientyp
303	NCT01550744	Janssen Biotech Inc. 2012. WHO ICTRP: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Multicenter Study to Evaluate a "Subject-tailored" Maintenance Dosing Approach in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01550744	Population
304	NCT01558310	Paul Steven Yamauchi. 2012. WHO ICTRP: A Double - Blind, Placebo Controlled Crossover Study to Evaluate The Efficacy and Tolerability of Stelara™ (Ustekinumab) in The Treatment of Scalp Psoriasis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01558310	Population
305	NCT01647152	National Eye Institute. 2012. WHO ICTRP: A Pilot Study to Investigate Ustekinumab (Stelara™) for the Treatment of Active Sight-Threatening Uveitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01647152	Population
306	NCT01677598	Johnson and Johnson Pte Ltd. 2012. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Ustekinumab in Clinical Practice in Patients With Plaque Psoriasis in Asia-Pacific Countries. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01677598	Population
307	NCT01704534	University Medical Centre Groningen. 2012. WHO ICTRP: A Prospective Proof of Concept Study to Evaluate the Potential Efficacy of Ustekinumab in Patients With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (Acne Ectopica). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01704534	Population
308	NCT01706692	Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies. 2012. WHO ICTRP: Long-Term Benefits and Safety of Systemic Psoriasis Therapy: Swiss Registry on the Treatment of Psoriasis With Biologics and Systemic Therapeutics. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01706692	Population
309	Population	Bausch Health Americas Inc. 2012. WHO ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Regimens of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-2. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01708603	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
310	NCT01708629	Bausch Health Americas Inc. 2012. WHO ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Regimens of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-3. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01708629	Population
311	NCT01713400	H. Lee Moffitt Cancer Center Research Institute. 2012. WHO ICTRP: Tacrolimus, Sirolimus and Ustekinumab vs. Tacrolimus and Sirolimus for the Prevention of Acute Graft-Versus-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01713400	Population
312	NCT01806662	Rockefeller University. 2013. WHO ICTRP: Randomized Pilot Study of Ustekinumab for Subjects With Chronic Atopic Dermatitis Who Have Sub-optimal Response to Prior Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01806662	Population
313	NCT01812954	Jochen Schmitt. 2013. WHO ICTRP. Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis <Acronym /> https://clinicaltrials.gov/show/NCT01812954	Population
314	NCT01945086	Janssen Pharmaceutical K. K. 2013. WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study of Ustekinumab in Adult Japanese Subjects With Severe Atopic Dermatitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945086	Population
315	NCT01999868	National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2013. WHO ICTRP: Efficacy of Ustekinumab (Anti-IL-12/23) Followed by Abatacept (CTLA4-Ig) for the Treatment of Psoriasis Vulgaris (ITN059AI). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01999868	Population
316	NCT02103361	University of California - San Diego. 2014. WHO ICTRP: Stelara® and Tremfya® Pregnancy Exposure Registry: OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02103361	Population
317	NCT02117765	University of British Columbia. 2014. WHO ICTRP: Phase I/II Study of Ustekinumab in Patients With New-onset Type 1 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117765	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
318	NCT02144857	University of Athens. 2014. WHO ICTRP: Effects of Treatment With Biological Agents on Endothelial Glycocalyx, Arterial Elastic Properties, Coronary Flow, Myocardial Deformation and Twisting in Psoriasis. Comparative Study With Patients With CAD or Untreated Hypertension. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02144857	Population
319	NCT02156375	Janssen Research and Development L. L. C., 2014. WHO ICTRP: A Phase 1, Randomized, Open-label, Parallel-design Study to Compare Single-dose Pharmacokinetics of Intravenous Ustekinumab Delivered in 2 Different Liquid in Vial Formulations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02156375	Population
320	NCT02187172	University of Pennsylvania. 2014. WHO ICTRP: A PHASE IV, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFECTS OF USTEKINUMAB ON VASCULAR INFLAMMATION IN PSORIASIS. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02187172	Population
321	NCT02199496	National Institute of Allergy and Infectious Diseases 2014. WHO ICTRP: An Open-Label Phase I/II Pilot Study to Assess the Safety/Tolerability and Efficacy of Ustekinumab for Symptomatic Gastrointestinal Inflammation Associated With Common Variable Immunodeficiency. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02199496	Population
322	NCT02203032	Janssen Research and Development L. L. C. 2014. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02203032	Population
323	NCT02204397	Jewish General Hospital. 2014. WHO ICTRP: A Single-center, Open-Label, Exploratory Study to Assess the Tolerability and Safety of the Addition of Ustekinumab to INGAP Peptide for 12 Weeks in Adult Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02204397	Population
324	NCT02319759	Janssen Research and Development L. L. C. 2014. WHO ICTRP: A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02319759	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
325	NCT02330380	University Hospitals Cleveland Medical Center. 2014. WHO ICTRP: Comparative Effectiveness of Psoriasis Treatments on Systemic Inflammation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02330380	Population
326	NCT02349061	Janssen Research and Development L. L. C., 2015. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Proof-of-Concept Study of Ustekinumab in Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02349061	Population
327	NCT02407223	Janssen Research and Development L. L. C., 2015. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02407223	Population
328	NCT02407236	Janssen Research and Development L. L. C. 2015. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02407236	Population
329	NCT02437162	Janssen Research and Development L. L. C. 2015. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF Alpha Naive Subjects With Active Radiographic Axial Spondyloarthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02437162	Population
330	NCT02438787	Janssen Research and Development L. L. C. 2015. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF(Alpha) Refractory Subjects With Active Radiographic Axial Spondyloarthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02438787	Population
331	NCT02561806	Eli Lilly Company. 2015. WHO ICTRP: A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02561806	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
332	NCT02627768	Janssen Pharmaceutica N.V - Belgium. 2015. WHO ICTRP: Assessment of STELARA® (Ustekinumab) and Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor Therapies in Patients With Psoriatic Arthritis in Standard Health-Care Practice; A Prospective, Observational Cohort. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02627768	Studientyp
333	NCT02648581	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2015. WHO ICTRP: A Phase 2 Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Monoclonal Anti-IL-12/IL-23 Antibody, in Patients With Behçet Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02648581	Population
334	NCT02684357	AbbVie. 2016. WHO ICTRP: 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02684357	Population
335	NCT02693470	Chang Gung Memorial Hospital. 2016. WHO ICTRP: The Difference of Circulating Endothelial-derived and Platelet-derived Microparticles in Patients With Psoriasis Successfully Treated With Stelara(Ustekinumab). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02693470	Population
336	NCT02698475	Janssen Research and Development L. L. C. 2016. WHO ICTRP: A Phase 3 Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Ustekinumab in the Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Subjects Greater Than or Equal to 6 to Less Than 12 Years of Age. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02698475	Population
337	NCT02763969	Bristol-Myers Squibb. 2016. WHO ICTRP: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BMS-986202 in Healthy Subjects and to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Efficacy of BMS-986202 in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02763969	Population
338	NCT02786732	MedDerm Associates. 2014. WHO ICTRP: Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Regimens of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02786732	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
339	NCT02826603	Novartis Pharmaceuticals. 2015. WHO ICTRP: A 52-week, Randomized, Double-blind Study of Secukinumab (300 mg) Compared to Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02826603	Population
340	NCT02835716	Millennium Magnetic Technologies L. L. C. 2016. WHO ICTRP: Pre-Clinical Alzheimer's (ALZ) Diagnosis (PCD) = Optimum Outcomes (OO). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02835716	Population
341	NCT02877134	Janssen Research and Development L. L. C. 2016. WHO ICTRP: A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of JnJ-64304500 in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02877134	Population
342	NCT02911116	National Eye Institute. 2016. WHO ICTRP: A Pilot Study to Investigate Ustekinumab (STELARA) for the Treatment of Active Sight-Threatening Uveitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02911116	Population
343	NCT02955147	Massachusetts General Hospital. 2016. WHO ICTRP: Open Label Study to Test the Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Giant Cell Arteritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02955147	Population
344	NCT02968108	Janssen Research and Development L. L. C. 2016. WHO ICTRP: A Randomized Double-blind Pharmacokinetic Study of Ustekinumab in Pediatric Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02968108	Population
345	NCT03043677	Fundación de Investigación Biomédica - Hospital Universitario de La Princesa, 2017. WHO ICTRP: Ex-vivo Modulatory Effect of Biological Drugs for Inflammatory Bowel Disease on the Mucosa and on Peripheral Blood Mononuclear Cells. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043677	Population
346	NCT03107793	Janssen-Cilag Ltd. 2017. WHO ICTRP: Study of Treat to Target Versus Routine Care Maintenance Strategies in Crohn's Disease Patients Treated With Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03107793	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
347	NCT03108326	Ced Service GmbH. 2017. WHO ICTRP: Real World Effectiveness of Ustekinumab in Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Conjunction With Long-term Outcome. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03108326	Population
348	NCT03148860	Dr. Frank Behrens. 2017. WHO ICTRP: Impact of Concomitant Methotrexate on Efficacy, Safety and Adherence of Ustekinumab-treatment in Patients With Active Psoriasis Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03148860	Komparator
349	NCT03218488	Janssen-Cilag International N. V. 2017. WHO ICTRP: An Observational Post-authorization Safety Study of Ustekinumab in the Treatment of Pediatric Patients Aged 12 Years and Older With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03218488	Population
350	NCT03336281	Janssen Cilag S. A. S. 2017. WHO ICTRP: Prospective, Multicenter, Non-interventional Study to Characterize Profile of Patient With Psoriatic Arthritis Depending on Whether Their Disease is Managed by a Dermatologist or by a Rheumatologist, and Starting Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03336281	Studientyp
351	NCT03351647	Hospices Civils de Lyon. 2017. WHO ICTRP: Identification of Biological Predictive Factors of Clinical Response to Ustekinumab in Patients With Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Antagonists Refractory Crohn's Disease: Interest of Dosage of C Reactive Protein (CRP), Calprotectin, Ustekinumab Through Levels and Antibodies. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03351647	Population
352	NCT03358693	Prof. Dr. Stephan Weidinger. 2017. WHO ICTRP: Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03358693	Population
353	NCT03358706	Janssen Research and Development L. L. C., 2017. WHO ICTRP: A Phase 1, Open-label, Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Ustekinumab on Cytochrome P450 Enzyme Activities Following Induction and Maintenance Dosing in Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03358706	Population
354	NCT03362736	Janssen Research and Development L. L. C., 2017. WHO ICTRP: An Early Access Program for Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03362736	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
355	NCT03366142	National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2017. WHO ICTRP: Use of Ustekinumab (Anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody) in Patients With Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1 (LAD1) Who Have Inflammatory Pathology. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03366142	Population
356	NCT03464136	Janssen Scientific Affairs L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Blinded, Active-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Ustekinumab to That of Adalimumab in the Treatment of Biologic Naïve Subjects With Moderately-to-Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03464136	Population
357	NCT03466411	Janssen Research and Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03466411	Population
358	NCT03495973	Janssen-Cilag Ltd. 2018. WHO ICTRP: Prospective Observational Study on Stelara Assessing Efficacy and Healthcare Resource Utilization in Crohn's Disease (PROSE). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03495973	Population
359	NCT03553823	Novartis Pharmaceuticals. 2018. WHO ICTRP: A 16-week Randomized, Open-label, Multicenter Study to Assess the Superiority of Secukinumab Over Guselkumab in the Complete Treatment of Ustekinumab Resistant Psoriatic Plaques. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03553823	Population
360	NCT03565042	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam. 2016. WHO ICTRP: Mechanism of Action Study of Ustekinumab Treatment in Psoriatic Arthritis: Impact on Cellular and Molecular Pathways of Synovial Inflammation and Tissue Remodeling. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03565042	Komparator
361	NCT03606499	Janssen Cilag S. A. S. 2018. WHO ICTRP: Effectiveness of Ustekinumab in Patients Suffering From Crohn's Disease With Extra-intestinal Manifestations or Immune-Mediated Inflammatory Diseases in a Real-world Setting. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03606499	Population
362	NCT03629379	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2018. WHO ICTRP: Response to Ustekinumab for Anti-tnf Induced Psoriasiform Skin Lesions. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03629379	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
363	NCT03651518	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2018. WHO ICTRP: Personalized Targeted Therapies in Inflammatory Complex Multi Organ Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03651518	Population
364	NCT03711448	Centre Hospitalier Universitaire Dijon. 2018. WHO ICTRP: Ustekinumab for the Treatment of Relapse of Refractory Giant Cell Arteritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03711448	Population
365	NCT03712826	Hospices Civils de Lyon. 2018. WHO ICTRP: Identification by Cytometry by Mass of Predictive Immunological Profiles of Answer to Treatment by Biotherapies for Patients With Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03712826	Population
366	NCT03782376	Janssen-Cilag Ltd. 2018. WHO ICTRP: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous Re-induction Therapy With Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03782376	Population
367	NCT03823924	University Hospital Lille. 2019. WHO ICTRP: Body Composition and Bone Mineral Density in Patients With Psoriatic Arthritis and Changes After 6 Months of Treatment With Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823924	Studientyp
368	NCT03847272	Centre Hospitalier Universitaire Dijon. 2019. WHO ICTRP: A Multicenter Phase 2 Single-arm Proof-of-concept Trial to Assess the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Association With Prednisone for the Treatment of Non-infectious Severe Uveitis (NISU). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03847272	Population
369	NCT03881059	Bristol-Myers Squibb. 2019. WHO ICTRP: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Multiple Doses of BMS-986165 in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (PsA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03881059	Intervention
370	NCT03885713	Fundación de Investigación Biomédica - Hospital Universitario de La Princesa 2019. WHO ICTRP: Identification of Predictive Biomarkers for Response to Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease by Proteomic and Mass Cytometry Approaches. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03885713	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
371	NCT03926130	Eli Lilly Company. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Treat-Through Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03926130	Population
372	NCT03941132	University of British Columbia. 2019. WHO ICTRP: Clinical Phase II/III Trial of Ustekinumab to Treat Type 1 Diabetes (UST1D2). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03941132	Population
373	NCT03942120	Janssen Korea Ltd Korea. 2019. WHO ICTRP: Post-Marketing Surveillance for Crohn's Disease Patients Treated With STELARA. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03942120	Population
374	NCT03981744	Janssen Pharmaceutical K. K. 2019. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Ustekinumab in Participants With Active Polymyositis and Dermatomyositis Who Have Not Adequately Responded to One or More Standard-of-care Treatments. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03981744	Population
375	NCT04030533	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Guselkumab and Ustekinumab Following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration in Healthy Chinese Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04030533	Population
376	NCT04060888	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Ustekinumab in Chinese Subjects With Active Systemic Lupus Erythematosus. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04060888	Population
377	NCT04089345	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2019. WHO ICTRP: Stelara fOR ChRonic AntibioTic rEfractory pouchitiS (SOCRATES): A Belgian Open Label Multicenter Pilot-study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04089345	Population
378	NCT04093531	University of Rochester. 2019. WHO ICTRP: Pilot Trial of Ustekinumab for Primary Sjögren's Syndrome. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04093531	Population
379	NCT04117932	C. H. U. de Reims. 2019. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Ustekinumab in Bullous Pemphigoid. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04117932	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
380	NCT04245215	Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Development. 2020. WHO ICTRP: Loss of RESponse to Ustekinumab Treated by Dose Escalation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04245215	Population
381	NCT04305327	L. E. O. Pharma. 2020. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomised, Double-blind, Multi-centre Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brodalumab Treatment Compared to Placebo and Ustekinumab in Adolescent Subjects With Moderate-to-severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04305327	Population
382	NCT04371185	Bio-Thera Solutions. 2020. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blinded, Single-dose, 3-arms Parallel, Comparative Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of BAT2206 Injection vs Ustekinumab Injection (Stelara) in Healthy Chinese Male Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04371185	Population
383	NCT04372108	Janssen Scientific Affairs L. L. C. 2020. WHO ICTRP: An Observational Study to Assess the Long-term Safety of Ustekinumab Versus Other Biologic Therapies Among Patients With Crohn's Disease: A New-User Cohort Study Using the Department of Defense Electronic Health Records Database. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04372108	Population
384	NCT04428814	Celltrion. 2020. WHO ICTRP: A Phase 1, 2-Part, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Single-Dose Study to Compare the Pharmacokinetics, Safety and Immunogenicity of Three Subcutaneous Injection Formulations of Ustekinumab in Healthy Male Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04428814	Population
385	NCT04435600	AbbVie. 2020. WHO ICTRP: A Randomized, Active-Controlled, Efficacy Assessor-Blinded Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Risankizumab in Patients From 6 to Less Than 18 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04435600	Population
386	NCT04496063	Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. 2020. WHO ICTRP: USTekinumab in Fistulising Perianal Crohn's Disease (CD): The USTAP CD Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04496063	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
387	NCT04524611	AbbVie. 2020. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Ustekinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease Who Have Failed Anti-TNF Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04524611	Population
388	NCT04533737	L. E. O. Pharma. 2020. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Comparison of Brodalumab Versus Guselkumab in Adult Subjects With Moderate-to-severe Plaque Psoriasis and Inadequate Response to Ustekinumab. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04533737	Population
389	NCT04549792	Northwestern University. 2020. WHO ICTRP: An Open-Label and Long-Term Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Patients With Ichthyoses. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04549792	Population
390	NCT04572815	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020. WHO ICTRP: Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Trial Examining Ustekinumab for Prevention of Graft Vs. Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04572815	Population
391	NCT04595409	Bioeq GmbH. 2020. WHO ICTRP: A Randomised, Double-blind, Parallel-group, Phase 3 Study to Compare the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the Proposed Biosimilar Ustekinumab FYB202 to Stelara® in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04595409	Population
392	NCT04607980	Amgen. 2020. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Evaluating the Efficacy and Safety of ABP 654 Compared With Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04607980	Population
393	NCT04610476	University of Erlangen-Nürnberg Medical School. 2020. WHO ICTRP: A Prospective, Randomized, Controlled, Open Label, Assessor-blinded, Parallel-group Phase III Clinical Trial to Evaluate the Impact of Tapering Systemic Immunosuppressive Therapy in a Treat-to-target Approach on Maintaining Minimal Disease Activity in Adult Subjects With Psoriatic Arthritis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04610476	Komparator

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
394	Trial NL5161	Radboudumc - Nijmegen (The Netherlands). 2015. WHO ICTRP: Tight control dose reductions of biologics in psoriasis patients with low disease activity: a randomized pragmatic trial. https://trialregister.nl/trial/5161	Population
395	RBR-2pk58p	Cpclin - Centro De Pesquisas Clinicas Ltda - Sao Paulo - S. P. Brazil. 2016. WHO ICTRP: CNTO1275AKS3003 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2pk58p/	Population
396	RBR-3q2sdt	Lmk Serviços Médicos Ss - Porto Alegre- R. S. Brazil. 2016. WHO ICTRP: CNTO1275AKS3002 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF(alpha) Refractory Subjects With Active Radiographic Axial Spondyloarthritis. http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3q2sdt/	Population

*Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:

ClinicalTrials.gov: Actual Study Start Date

EU Clinical Trials Register: Start Date

WHO International Clinical Trials Registry Platform WHO: Year of registration

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 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** 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 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Anhang 4-E Tabelle 4-222: Studiendesign und -methodik für Studie CTO1959PSA3002 (COSMOS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Fragestellung und Hypothesen	Ziele, und Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab (s.c.) bei Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis. Primäres Ziel Evaluierung der Wirksamkeit der Behandlung von Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis mit Guselkumab durch Bewertung der Reduktion von Anzeichen und Symptomen der Psoriasis Arthritis bei Patienten, die unzureichend auf einen TNF-Inhibitor angesprochen haben. Sekundäre Ziele Bewertung einer Behandlung mit Guselkumab hinsichtlich der folgenden Aspekte: • Verbesserung der physischen Funktionalität • Wirksamkeit hinsichtlich einer Verbesserung von allgemeiner und krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität und patientenberichteten Endpunkten • Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung von psoriatischen Hautläsionen • Sicherheit Hypothese Gemessen am Anteil der Patienten, die zu Woche 24 ein ACR 20-Ansprechen erreichen, ist die Behandlung mit Guselkumab (100 mg s.c. zu Wochen 0, 4, und Q8W folgend) gegen Placebo überlegen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1 zu Guselkumab 100 mg s.c. oder Placebo) Möglichkeit einer zusätzlichen Behandlung für Patienten die zu Woche 16 < 5 % Verbesserung hinsichtlich der Anzahl geschwollener und druckschmerzempfindlicher Gelenke erreichen. Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: Doppelblind Studienhorizont: 1. Screening-Phase: bis zu 6 Wochen 2. Placebo-kontrollierte Behandlungs-Phase (verblindet): Woche 0 - 24 3. Aktive Behandlungs-Phase (verblindet): Woche 24 - 48

		4. Follow-Up-Phase: Woche 48 - 56 Zu Woche 24 findet ein Crossover der Patienten aus der Vergleichsgruppe (Placebo) in die Behandlungsgruppe I (Guselkumab 100 mg s.c. Q4W) statt. Design: Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie Studienorganisation: Multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Studienprotokoll wurden die folgenden relevanten Änderungen vorgenommen: 1. Amendment (25. September 2019) • Klarstellung des Safety Analysis Sets • Änderung der Biomarker Proben beim Screening Besuch von vorgeschrieben zu optional • Klarstellung von Einschlusskriterien • Klarstellung von Ausschlusskriterien • Klarstellung der Zeitpunkte zum Assessment von suizidalem Risiko • Klarstellung, dass nominale unadjustierte Analysen für die wichtigen sekundären Zielkriterien gemacht werden können • Anpassung der explorativen Endpunkte zu Woche 24 an die explorativen Endpunkte zum Ende der Studie
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien • Alter von min. 18 Jahren • Diagnose der Psoriasis Arthritis mindesten sechs Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Erfüllung der „Classification Criteria for Psoriasis Arthritis“ (CASPAR) im Screening • Vorliegen einer aktiven Psoriasis Arthritis definiert durch ≥ 3 druckschmerzempfindliche und ≥ 3 geschwollene Gelenke sowohl im Screening als auch zur Baseline • Vorliegen mindestens einer Unterform der Psoriasis Arthritis: distale interphalangeale Gelenkbeteiligung, polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten, mutilierende Arthritis, asymmetrische periphere Arthritis oder Spondylitis mit peripherer Arthritis • Aktive Plaque Psoriasis mit min. einem psoriatischem Ausschlag von ≥ 2 cm im Durchmesser, psoriatischer Nagelveränderungen oder eine dokumentierte Plaque Psoriasis in der Anamnese • Dokumentierter Nachweis eines unzureichenden Ansprechens auf einen TNF-Inhibitor, definiert durch das Vorliegen einer aktiven Psoriasis Arthritis trotz der Behandlung mit 1 oder 2 TNF-Inhibitoren und unzureichendem Ansprechen oder mangelnde Verträglichkeit dieser Therapie(n)

		○ Dokumentierter Nachweis eines unzureichenden Ansprechens nach der Verabreichung von mindestens 12 Wochen Etanercept, Adalimumab, Golimumab oder Certolizumab Pegol (oder entsprechende Biosimilars) und/oder mindestens 14-wöchiges Dosisregimen von Infliximab (oder entsprechendes Biosimilar) ○ Dokumentierte Intoleranz gegenüber der Therapie mit Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab Pegol oder Infliximab (oder entsprechende Biosimilars) • Eine Therapie mit stabilen Dosen nicht-biologischer DMARD (begrenzt auf Methotrexat ≤ 25 mg/Woche, Sulfasalazin ≤ 3 g/Tag, Hydroxychloroquin ≤ 400 mg/Tag oder Leflunomid ≤ 20 mg/Tag), niedrig dosiertem oralen Corticosteroid (≤ 10 mg Prednison pro Tag oder ein Äquivalent) oder NSAID und anderen Analgetika kann während der Studie fortgesetzt werden • Patienten, die diese Medikationen zur Baseline nicht verwenden, müssen die Einnahme dieser Medikationen min. ≥ 4 Wochen (für Methotrexat, Sulfasalazin, oder Hydroxychloroquin), ≥ 12 Wochen (für Leflunomid), oder ≥ 2 Wochen (für NSAID und andere Analgetika oder orale Corticosteroide) vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation beenden • Zustimmung, geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung zu verwenden • Erfüllung der Kriterien hinsichtlich einer Tuberkulose in der Anamnese und der Ergebnisse des Tuberkulostests • Zustimmung, keine Impfungen mit aktiven Viren, Bacillus Calmette-Guérin oder lebenden Bakterien während der Studie oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Administration der Studienmedikation zu erhalten • Erfüllung der Kriterien hinsichtlich der Ergebnisse des Labortest beim Screening • Zustimmung, längere Sonnenexposition, Solariumbenutzung oder andere Ultraviolett-Strahlung zu vermeiden Ausschlusskriterien • Andere entzündliche Erkrankung, welche die Bewertung der Behandlungserfolge der Therapie mit Guselkumab beeinflussen könnte einschließlich, aber nicht ausschließlich der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondylitis, des systematischen Lupus Erythematodes, der Lyme-Borreliose oder einer Form der Psoriasis, die nicht Plaque-bedingt oder aktuell durch Arzneimittel induziert ist • Vorbehandlung mit mehr als zwei verschiedener TNF-Inhibitoren oder der Erhalt von TNF-Inhibitoren 4 – 8 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ○ Infliximab, Golimumab intravenös oder entsprechende Biosimilar 8 Wochen vor Studienbeginn

		○ Golimumab subkutan, Adalimumab, Certolizumab Pergol oder entsprechende Biosimilar 6 Wochen vor Studienbeginn ○ Etanercept oder entsprechende Biosimilar 4 Wochen vor Studienbeginn • Vorbehandlung mit Guselkumab • Vorbehandlung mit jeglicher biologischen Therapie (außer TNF-Inhibitoren) • Vorherige Behandlung mit Tofacitinib, Baricitinib, Filgotinib, Peficitinib, Decernotinib oder jegliche andere Janus kinase (JAK-Inhibitoren) • Erhalt jeglicher Immunsuppressiva in den 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Verabreichung von anderen nicht-biologischen DMARD außer Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid, oder systemischen Immunsuppressoren innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Gleichzeitige Verabreichung von 2 oder mehr erlaubten nicht-biologischen DMARD (Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid) zur Baseline • Erhalt von Apremilast in den 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Lichttherapie und andere systemische Medikationen, welche die Evaluierung der Psoriasis beeinflussen könnten innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Topische Wirkstoffe zur Behandlung der Psoriasis innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Verabreichung von Kortikosteroiden epidural, i.a., i.m. oder i.v; und Lithium in den 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Behandlung mit einer experimentellen Antikörper oder biologischen Therapie (außer der erlaubten aufgeführten Mittel in den Einschlusskriterien) oder einer anderen experimentellen Therapie, einschließlich experimenteller Medizinprodukte 90 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation oder aktuelle Teilnahme an einer anderen klinischen Studie • Zeichen oder Symptome einer schweren, progressiven oder unkontrollierten renalen, hepatischen, vaskulären, pulmonalen, gastrointestinalen, endokrinen, neurologischen, hämatologischen, rheumatologischen (außer Psoriasis Arthritis), psychiatrischen, urogenitalen oder metabolischen Erkrankungen in der Anamnese oder Screening

		Hohes Suizidrisiko oder suizidales Verhalten in den letzten 6 Monaten vor dem Screening sowie Bestätigung des Risikos durch die Prüfarzte, basierend auf der Evaluation durch einen Psychiater
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist die globale Organisation Janssen Research & Development, die in Form unterschiedlicher rechtskräftiger Entitäten in den einzelnen Ländern agiert. Die Studie wird multizentrisch in 84 Zentren in 13 Ländern durchgeführt: Belgien (1), Bulgarien (5), Frankreich (3), Deutschland (5), Großbritannien (5), Ungarn (6), Israel (4), Italien (3), Polen (6), Portugal (1), Russland (19), Spanien (11), Ukraine (15)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden nach einem 2:1 Randomisierungsschema der Behandlungsgruppe bzw. der Vergleichsgruppe zugeordnet. Gruppe 1: Guselkumab 100 mg subkutane Injektion (s.c.) zu den Wochen 0, 4, 12, 20, 28, 36 und 44, sowie Placebo s.c. zur Woche 24 Gruppe 2: Guselkumab-Placebo s.c. zur Woche 0, 4, 12, und 20. Guselkumab 100 mg s.c. zu Woche 24, 28, 36 und 44
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	Primäres Zielkriterium - Anteil der Patienten, die ein ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 erreichen Wichtige sekundäre Zielkriterien - Veränderung im HAQ-DI-Score zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline - Anteil der Patienten, die ein ACR 50-Ansprechen zu Woche 24 erreichen - Veränderung im SF-36 PCS zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline - Anteil der Patienten, die PASI 100 zu Woche 24 erreichen unter den Patienten mit $\geq 3\%$ BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline Andere sekundäre Zielkriterien zu Woche 24 - Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 ein ACR 20-, ACR 50- und ACR 70-Ansprechen erreichen - Veränderung der Komponenten der ACR-Ansprechkriterien im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf bis Woche 24

		• Mittlere absolute Veränderung im HAQ-DI-Score im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 eine Verbesserung des BASDAI-Score um $\geq 20\%$, $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ und $\geq 90\%$ im Vergleich zur Baseline erreichen unter den Patienten mit einer Spondylitis und peripheren Gelenkbeteiligung als primäre Manifestation der Psoriasis Arthritis im Vergleich zur Baseline • Anteil der Patienten die ein Ansprechen zu Woche 24 erreichen, basierend auf dem Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) • Mittlere absolute Veränderung im modified composite psoriatic disease activity index (mCPDAI) Score im Vergleich zu Baseline je Besuch zu Woche 24 • Mittlere absolute Veränderung im Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) Score im Vergleich zu Baseline je Besuch zu Woche 24 • Mittlere absolute Veränderung im GRAppa Composite score (GRACE) Score im Vergleich zu Baseline je Besuch zu Woche 24 • Mittlere absolute Veränderung im Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) Score im Vergleich zu Baseline je Besuch zu Woche 24 • Mittlere absolute Veränderung im minimal disease activity (MDA) Score im Vergleich zu Baseline je Besuch zu Woche 24 • Mittlere absolute Veränderung im very low disease activity (VLDA) Score im Vergleich zu Baseline je Besuch zu Woche 24 • Mittlere absolute Veränderung im Disease Activity Score 28-joint count with C-reactive protein (DAS28 CRP) im Vergleich zu Baseline je Besuch zu Woche 24 • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 eine Auflösung der Enthesitis erreichen unter den Patienten, die zur Baseline eine Enthesitis aufwiesen • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 eine Auflösung der Daktylitis erreichen unter den Patienten, die zur Baseline eine Daktylitis aufwiesen • Mittlere absolute Veränderung im LEI-Score im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 unter den Patienten, die zur Baseline eine Enthesitis aufwiesen • Mittlere absolute Veränderung im Enthesitis-Score (basierend auf SPARCC) im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 unter den Patienten, die zur Baseline eine Enthesitis aufwiesen • Mittlere absolute Veränderung im Daktylitis-Score im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 unter den Patienten, die zur Baseline eine Daktylitis aufwiesen • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (cleared) je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 unter Patienten mit $\geq 3\%$ BSA

		mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA-Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem psoriatischen Ansprechen (z.B. ein IGA-Score von 0 oder 1 [minimal] UND eine ≥ 2 Reduktion zur Baseline) zu Woche 24 unter Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA-Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 eine Verbesserung des PASI-Scores um ≥ 75 %, ≥ 90 % und 100 % erreichen unter den Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA-Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline • Mittlere absolute Veränderung im PASI-Score im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 unter den Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA-Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 sowohl einen PASI 75- als auch ein ACR 20-Ansprechen erreichen unter den Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA-Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 sowohl einen PASI 75- als auch modifiziertes PsARC-Ansprechen erreichen unter den Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA-Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline • Anteil der Patienten mit absolutem PASI von ≤ 1, 2 oder 3 zur Woche 24 • Mittlere absolute Veränderung im SF-36 PCS je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 im Vergleich zur Baseline • Mittlere absolute Veränderung im SF-36 MCS je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 im Vergleich zur Baseline • Mittlere absolute Veränderung im SF-36 gemäß der Scores auf lokalen Skalen je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 eine Verbesserung des SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte erreichen • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 eine Verbesserung des SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte erreichen • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 einen DLQI-Score von 0 oder 1 erreichen unter Patienten mit einem DLQI-Score von > 1 zur Baseline und ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA-Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 eine Verbesserung des DLQI-Scores um mindestens 5 Punkte erreichen unter Patienten mit einem DLQI-Score ≥ 5 zur

		Baseline und ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA-Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline • Mittlere absolute Veränderung im DLQI-Score im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 unter den Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA-Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline • Mittlere absolute Veränderung im FACIT-Fatigue-Score im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 eine Verbesserung des FACIT-Fatigue-Score um ≥ 4 Punkte erreichen <u>Sicherheitsparameter</u> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE mit schwerem Ausmaß • UE, die in Verbindung mit der Studienmedikation stehen • UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen • Infektionen • Schwerwiegenden Infektionen • Infektionen, die einer antimikrobiellen Therapie bedürfen • Reaktion an der Injektionsstelle • Anaphylaktische oder verzögerte hypersensitive Reaktion • Todesfälle • Klinische Laborparameter • Vitalparameter und körperliche Untersuchung • Suizidabsicht und suizidäres Verhalten Optimierung der Ergebnisqualität • Überwachung der Sicherheit der Studien in regelmäßigen Abständen durch ein unabhängiges externes Datenüberwachungskomitee (DMC) während des Studienverlaufs
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung basiert auf den Daten der Psoriasis Arthritis-Phase-III-Studie des Sponsors (CNT01275PSA3002): Das ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 lag bei 20,2 %, 43,7 % und 43,8 % für Placebo, Ustekinumab 45 mg bzw. Ustekinumab 90 mg.

		Insgesamt wurde unter der Annahme, dass der Anteil der Patienten mit einem ACR 20-Ansprechen 41 % in der Guselkumab-Gruppe und 20 % in der Placebo-Gruppe beträgt 163 für den Guselkumab und 82 Patienten für den Placebo Arm geschätzt, die nach einem Randomisierungsschema von 2:1 einer Behandlungsgruppe oder der Vergleichsgruppe zugeteilt wurden, um mit einer Power von ungefähr 90 % einen signifikanten Behandlungseffekt zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % zeigen zu können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Zwischenanalysen geplant. Folgende Gründe führen zum Studienabbruch: • Wenn der Prüfarzt der Meinung ist, dass Gründe gegen die Sicherheit und Verträglichkeit (z.B. UE) vorliegen • Wenn die Patientin schwanger wird • Wenn bei dem Patienten eine maligne Erkrankung diagnostiziert wird, mit Ausnahme von nicht mehr als 2 lokalen Basalzelltumoren, die ohne Rekurrenz oder Resterkrankung behandelt werden können • Wenn die Kriterien des Tuberkulose (TB)-Screenings nicht mehr erfüllt werden • Wenn der Patienten mit Medikationen/Therapien behandelt wird, die gemäß Protokoll nicht erlaubt sind • Wenn der Patienten die Einverständniserklärung zurückzieht • Wenn der Patient nicht in der Lage ist den Zeitplan für die Besuche einzuhalten oder die Anforderungen des Protokolls zu erfüllen • Wenn der Patient eine allergische Reaktion oder serumkrankheitsähnliche Reaktionen entwickelt Des Weiteren wurde ein Studienabbruch aus folgenden Gründen in Betracht gezogen: • Wenn der Patient eine schwerwiegende oder opportunistische Infektion entwickelt • Wenn der Patient eine Suizidabsicht des Levels 4 oder 5 oder ein suizidäres Verhalten in einer electronic Columbia-Suicidality Severity Rating Scale (eC-SSRS)-Bewertung nach Baseline zeigt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der zwei Behandlungsgruppen bzw. der Vergleichsgruppen basiert auf einem vom Sponsor bereitgestellten computerbasierten Randomisierungsschema
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis: 2:1 (permutierte Block-Randomisierung) Stratifizierung nach: • Verwendung eines nicht-biologischen DMARD (ja, nein) zur Baseline

		Anzahl der vorherigen eingesetzten TNF-Inhibitoren (1, 2)
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	Randomisierung: Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Web-Response-System (IWRS). Allocation Concealment: Der Prüfarzt hat keinen Zugang zu den Behandlungscodes. Die Behandlungscodes sind im IWRS gespeichert, welches dem Prüfarzt die Entblindung bezüglich eines individuellen Patienten ermöglicht, wenn dies aufgrund einer medizinischen Beurteilung notwendig ist. Durchführung der Zuteilung: Jedem Patienten wird ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Über den Behandlungscode erfolgt die Zuteilung der entsprechenden Studienmedikation.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgt zu Woche 0 im Prüfbereich, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte. Der Randomisierungsplan wurde vor Beginn der Studie unter Aufsicht des Sponsors erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Prüfarzte und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen in den Studienzentren waren bezüglich der Studienmedikation verblindet. Die Verblindung wurde bis zum finalen DBL zu Woche 56 aufrechterhalten. Daten, welche das Potenzial haben die Verblindung zu gefährden (z.B. Serumkonzentration der Studienmedikation, Antikörper gegen die Studienmedikation) werden besonders sensibel behandelt. Das externe Data Review Committee hatte Zugang zu entblindeten Daten. Der Sponsor überwachte die Sicherheit verblindet. Patienten in der Behandlungsgruppe II (Guselkumab Q8W) erhielten in den entsprechenden Wochen der Doppelblindphase zwischen der Verabreichung des aktiven Wirkstoffes Placebo-Injektionen zur Aufrechterhaltung der Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikationen sind im Aussehen identisch und sind identisch verpackt.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Statistische Methoden <u>Wirksamkeitsendpunkte</u> Der primäre Endpunkt wird mit einem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Test ausgewertet. Stratifiziert wird nach der nichtbiologischen Begleitbehandlung und der Anzahl der vorherigen TNF-Inhibitoren. Das 95%-Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen Behandlungsgruppe und Placebo wird mit der Wald Statistik berechnet. Patienten ohne Daten werden als Non-Responder gewertet. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte werden in einer festen Reihenfolge getestet. Der erste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt wird nur getestet, falls der primäre Endpunkt signifikant sein sollte. Für alle binären Wirksamkeitsendpunkte wird ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test angewendet. Für alle stetigen Wirksamkeitsendpunkte wird für die Behandlungsvergleiche eine Analyse mit einem MMRM Modell durchgeführt, welches alle verfügbaren Daten bis Woche 24 enthält. Fehlende Daten werden durch das Modell ersetzt. Die Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen werden durch Least Squares (LS) Means und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle sowie p-Werte berechnet. Alle statistischen Ausrechnungen werden zu einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für folgende Kategorien präspezifiziert: • Demographische Merkmale ○ Geschlecht (männlich, weiblich) ○ Alter zur Baseline (< 65, ≥ 65) ○ Gewicht zur Baseline (≤ 90 kg, > 90 kg) ○ Gewicht in Quartilen ○ Body Mass Index (BMI) zur Baseline (normal [< 25], übergewichtig [≥ 25 bis < 30], adipös [≥ 30]) ○ Raucher (ja, nein) • Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline ○ Dauer der Psoriasis Arthritis (< 1 Jahr, ≥ 1 bis < 3 Jahre, ≥ 3 Jahre) ○ Subtypen der Psoriasis Arthritis (distale interphalangeale Gelenkbeteiligung, polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten, mutilierende Arthritis, asymmetrische periphere Arthritis oder Spondylitis mit peripherer Arthritis) ○ Anzahl der geschwollenen Gelenke (< 10, $10 - 15$, > 15) ○ Anzahl der druckempfindlichen Gelenke (< 10, $10 - 15$, > 15) ○ HAQ-DI-Score (< 1, $1 - 2$, > 2) ○ PASI (< 12, $12 - 20$, > 20) ○ CRP-Wert zur Baseline ($\leq 0,3$, $> 0,3 - 1$, > 1 mg/dL)

		○ CRP-Wert zur Baseline (Quartile) ○ Daktylitis (ja, nein) ○ Enthesitis (ja, nein) ○ PASI (< 12, 12 - 20, > 20) ○ BSA-Auswertung (< 3 %, ≥ 3 bis < 10 %, ≥ 10 bis < 20 %, ≥ 20 %) ○ Primäre arthritische komplikäre Spondylitis (ja, nein) • Medizinische Vorbehandlung und Behandlung zur Baseline ○ Anzahl der vorherigen TNF-Inhibitoren (1,2) ○ Grund für die Beendigung der Therapie mit dem vorherigen TNF-Inhibitor (Wirksamkeit, Sicherheit) ○ Begleitende Therapie mit nicht-biologischen DMARD (Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid) zur Baseline (ja, nein) ○ Begleitende Therapie mit Methotrexat zur Baseline (ja, nein) ○ Begleitende Therapie mit anderen nicht-biologischen DMARD (außer Methotrexat) zur Baseline (ja, nein) ○ Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD (Keine, 1, 2, 3 oder mehr) ○ Behandlung mit Apremilast (ja, nein) ○ Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zur Baseline (ja, nein) ○ Begleitende Therapie mit NSAID zur Baseline (ja, nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Anhang 4-E Abbildung 4-175 im Anschluss an diese 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) Anzahl aller randomisierten Patienten: n=285 • Guselkumab 100 mg: n=189 • Placebo: n=96 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n=189 • Guselkumab 100 mg: n=189 • Placebo: n=96 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden n=285 • Guselkumab 100 mg: n=189 • Placebo: n=96

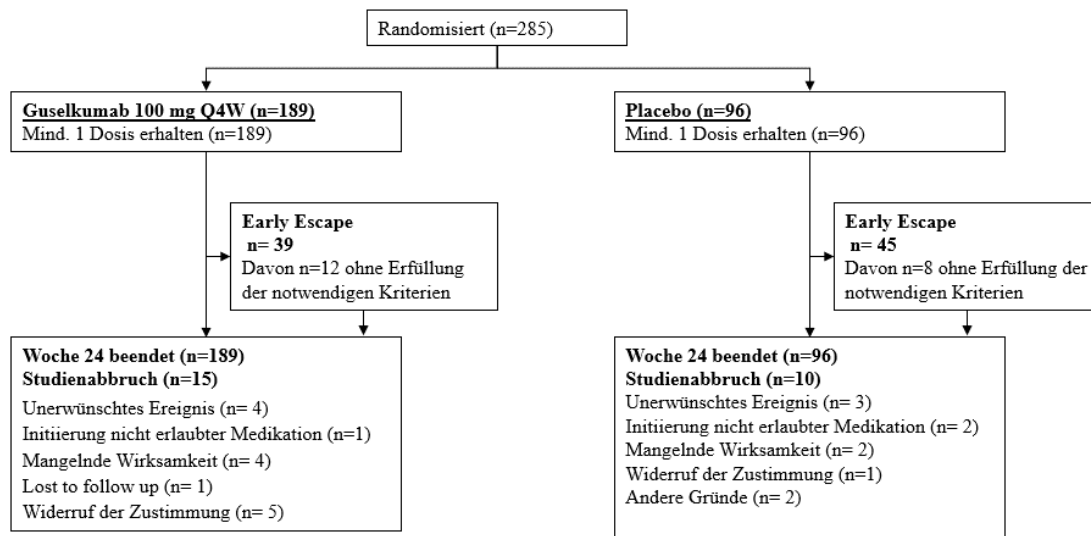
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, die die Studienteilnahme bis Woche 24 abgebrochen haben: <u>Guselkumab 100 mg: n=15 (7,9 %)</u> • UE: n=4 (2,1 %) • Initiierung nicht erlaubter Medikation: n=1(0,5 %) • Mangelnde Wirksamkeit: n=4(2,1 %) • Lost to follow up: n=1 (0,5 %) • Widerruf der Zustimmung: n=5 (2,6 %) <u>Placebos: n=10 (10,4 %)</u> • UE: n=3(3,1 %) • Initiierung nicht erlaubter Medikation: n=2(2,1 %) • Mangelnde Wirksamkeit: n=2(2,1 %) • Widerruf der Zustimmung: n=1 (1,0 %) • Andere Gründe: n=2(2,1 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 22. März 2019 DBL zu Woche 24: 03. August 2020 Studienende: laufend Die Studiendauer beträgt insgesamt 62 Wochen mit einer sechswöchigen Screening-Phase, einer 24-wöchigen verblindeten Placebo-kontrollierten Behandlungsphase, einer 24-wöchigen verblindeten aktiven Behandlungsphase und einer achtwöchigen Follow-Up-Phase.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DBL: Data Base Lock; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; i.a.: intraarteriell; i.m.: intramuskulär; IGA: Investigator's Global Assessment; i.v.: intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Score; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; Q4W: Verabreichung jede vierte Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; s.c.: subkutan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; SUE: Schwerwiegendes UE; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Anhang 4-E Abbildung 4-175: Flow-Chart Studie CNTO1959PSA3002 (COSMOS) bis Woche 24



Anhang 4-E Tabelle 4-223: Studiendesign und -methodik für Studie CNTO1959PSA3001 (DISCOVER 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab (s.c.) bei Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, einschließlich derer, die zuvor mit biologischen TNF-Inhibitoren behandelt wurden. Primäres Ziel: Evaluierung der Wirksamkeit von Guselkumab in der Behandlung von Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis durch Bewertung der Reduktion von Anzeichen und Symptomen der Psoriasis Arthritis. Sekundäre Ziele: Bewertung einer Behandlung mit Guselkumab hinsichtlich der folgenden Aspekte: • Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung von psoriatischen Hautläsionen • Verbesserung der physischen Funktionalität • Wirksamkeit hinsichtlich einer Verbesserung von allgemeiner und krankheitsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität und patientenberichteten Endpunkten • Sicherheit • Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Immunogenität Hypothese: Gemessen am Anteil der Patienten, die zu Woche 24 ACR 20-Ansprechen erreichen, ist die Behandlung mit Guselkumab (100 mg s.c. alle vier Wochen [Q4W] bzw. 100 mg s.c. alle acht Wochen [Q8W]) einer Verabreichung von Placebo überlegen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1:1; Guselkumab Q4W: Guselkumab Q8W : Placebo → Guselkumab Q4W) Möglichkeit einer zusätzlichen Behandlung mit erlaubter Begleittherapie für Patienten, die zu Woche 16 < 5 % Verbesserung hinsichtlich der Anzahl geschwollener und druckschmerzempfindlicher Gelenke erreichen. Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: Doppelblind Studienhorizont: 5. Screening-Phase: bis zu 6 Wochen 6. Placebo-kontrollierte Behandlungs-Phase (verblindet): Woche 0 - 24

		7. Aktive Behandlungs-Phase (Dosierung verblindet): Woche 24 - 52 8. Follow-Up-Phase: Woche 52 - 60 Zu Woche 24 erfolgte ein Crossover der Patienten aus der Vergleichsgruppe (Placebo) zur Behandlung mit Guselkumab 100 mg s.c. Q4W. Design: Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie Studienorganisation: Multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Studienprotokoll wurden die folgenden relevanten Änderungen vorgenommen: 1. Amendment (25. Januar 2018) • Der DLQI sowie der modified Composite Psoriatic Disease Activity Index (mCPDAI) wurden in der Studie nicht erhoben • Die Kriterien für Studienabbrüche wurden angepasst. Der Studienabbruch aus jeglichem Grund wurde hinzugefügt. Das Early Escape zu Woche 16 wurde als Kriterium für das Therapieversagen entfernt (Patienten mit einem Early Escape werden durch das Kriterium „Initiierung oder Erhöhung von konventionellen DMARD oder oraler Kortikosteroide im Vergleich zur Baseline“ als Therapieversager gewertet) • Aktualisierung der Versionsnamen des electronic Columbia-Suicidality Severity Rating Scale (eC-SSRS) sowie Klarstellung der Anlässe der Verwendung während Studienbesuche
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien • Alter von min. 18 Jahren • Diagnose der Psoriasis Arthritis mindesten sechs Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Erfüllung der „Classification Criteria for Psoriasis Arthritis“ (CASPAR) im Screening • Vorliegen einer aktiven Psoriasis Arthritis definiert durch ≥ 3 druck-schmerzempfindliche und ≥ 3 geschwollene Gelenke sowohl im Screening als auch zur Baseline und eine Serumkonzentration von $\geq 0,3$ mg/dL des C-reaktiven Proteins im Screening • Dokumentierter Nachweis eines unzureichenden Ansprechens oder Nachweis einer Intoleranz gegenüber einer Standardtherapie der Psoriasis Arthritis einschließlich nicht-biologischer DMARD (≥ 3 Monate), Apremilast (≥ 4 Monate) und/oder NSAID Therapie (≥ 4 Wochen) vor der ersten Applikation der Studienmedikation • Patienten, die mit bis zu 2 TNF-Inhibitoren vorbehandelt waren, werden eingeschlossen, allerdings wird ihr Anteil auf ungefähr 30 % der Studienpopulation begrenzt. Der Abbruchgrund musste dokumentiert werden • Vorliegen mindestens eines Subtyps der Psoriasis Arthritis: distale interphalangeale Gelenkbeteiligung, polyartikuläre Arthritis ohne

		rheumatoide Knoten, mutilierende Arthritis, asymmetrische periphere Arthritis oder Spondylitis mit peripherer Arthritis • Aktive Plaque-Psoriasis mit mindestens einem psoriatischen Ausschlag von ≥ 2 cm im Durchmesser, einer psoriatischer Nagelveränderungen oder eine dokumentierte Plaque-Psoriasis in der Anamnese • Eine Therapie mit stabilen Dosen nicht-biologischer DMARD (begrenzt auf Methotrexat ≤ 25 mg/Woche, Sulfasalazin ≤ 3 g/Tag, Hydroxychloroquin ≤ 400 mg/Tag oder Leflunomid ≤ 20 mg/Tag), niedrig dosiertem oralen Corticosteroid (≤ 10 mg Prednison pro Tag oder ein Äquivalent) oder NSAID und anderen Analgetika kann während der Studie fortgesetzt werden • Patienten, die diese Medikationen zur Baseline nicht verwenden, müssen die Einnahme dieser Medikationen min. ≥ 4 Wochen (für Methotrexat, Sulfasalazin, oder Hydroxychloroquin), ≥ 12 Wochen (für Leflunomid), oder ≥ 2 Wochen (für NSAID und andere Analgetika oder orale Corticosteroide) vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation beenden • Erfüllung der Kriterien hinsichtlich der Ergebnisse des Labortest beim Screening • Erfüllung der Kriterien hinsichtlich einer Tuberkulose in der Anamnese und der Ergebnisse des Tuberkulostests • Zustimmung, geeignete Verhütungsmethoden zu verwenden • Zustimmung, längere Sonnenexposition, Solariumbenutzung oder andere Ultraviolett-Strahlung zu vermeiden Ausschlusskriterien: • Andere rheumatische Erkrankung, welche die Bewertung der Behandlungserfolge der Therapie mit Guselkumab beeinflussen könnte einschließlich, aber nicht ausschließlich der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondylitis, des systematischen Lupus Erythematodes, der Lyme-Borreliose oder einer Form der Psoriasis, die nicht Plaque-bedingt oder aktuell durch Arzneimittel induziert ist • Vorbehandlung mit > 2 TNF-Inhibitoren oder einer anderen biologischen Behandlung als TNF-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht ausschließlich, Guselkumab, Ustekinumab, Abatacept, Secukinumab, Tildrakizumab, Ixekizumab, Brodalumab, Risankizumab) oder einer investigativen biologischen Behandlung • Behandlung mit den TNF-Inhibitoren Infliximab oder Golimumab i.v. < 8 Wochen; Golimumab s.c., Adalimumab, oder Certolizumab Pegol < 6 Wochen; oder Etanercept < 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Vorherige Exposition mit Janus kinase (JAK)-Inhibitoren • Gleichzeitige Verabreichung von 2 oder mehr erlaubten nicht-biologischen DMARD (Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid) zur Baseline

		• Verabreichung von anderen nicht-biologischen DMARD außer Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid, systemischen Immunsuppressoren oder Apremilast innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Verabreichung von Corticosteroiden und Lithium epidural, i.a., i.m. oder i.v; in den 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Lichttherapie und andere systemische Medikationen, welche die Evaluierung der Psoriasis beeinflussen könnten innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Topische Wirkstoffe zur Behandlung der Psoriasis innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Hohes Suizidrisiko (Stufe 4 und 5, Suizidgedanken oder suizidäres Verhalten innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening basierend auf der eC-SSRS und der Bewertung durch den Prüfarzt) • Schwerwiegende Infektion mit dem Herpes Zoster Virus innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening • Nachweis einer aktuell aktiven Infektion, einer latenten oder aktiven granulomatösen Infektion (einschließlich Tuberkulose) in der Anamnese • Nicht-tuberkulöse mikrobakterielle Infektion oder opportunistische Infektion • Chronische oder wiederkehrende infektiöse Erkrankung • Infektion mit dem Human Immundefizienz Virus, Hepatitis B oder Hepatitis C • Infektion einer Gelenkprothese in der Anamnese (außer wenn die Prothese entfernt oder ersetzt wurde) • Maligne Erkrankung (innerhalb der letzten 5 Jahre), lymphoproliferative Erkrankung, instabile kardiovaskuläre Erkrankung oder schwerwiegende, progressive oder unkontrollierte Zustände
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist die globale Organisation Janssen Research & Development, die in Form unterschiedlicher rechtskräftiger Entitäten in einzelnen Ländern agiert. Die Studie wurde multizentrisch in 86 Zentren in 13 Ländern durchgeführt: Australien (n=6), Malaysia (n=5), Südkorea (n=2), Taiwan (n=7), Tschechische Republik (n=5), Deutschland (n=5), Ungarn (n=5), Polen (n=11), Russland (n=10), Spanien (n=7), Ukraine (n=10), Kanada (n=6) und Vereinigte Staaten von Amerika (n=7).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder	Die Patienten werden nach einem 1:1:1 Randomisierungsschema einer von zwei Behandlungsgruppen bzw. der Vergleichsgruppe zugeordnet. Gruppe 1:

	Gruppe und zur Administration etc.	Guselkumab 100 mg subkutane Injektion (s.c.) alle vier Wochen von Woche 0 bis Woche 48. Gruppe 2: Guselkumab 100 mg (s.c.) zu Woche 0 und Woche 4, danach Guselkumab 100 mg s.c. alle acht Wochen (Woche 12, 20, 28, 36 und 44) und Guselkumab-Placebo s.c. an den übrigen Terminen (Woche 8, 16, 24, 32, 40 und 48) Gruppe 3: Guselkumab-Placebo s.c. alle vier Wochen von Woche 0 bis Woche 20, danach Crossover zu Guselkumab 100 mg s.c. alle vier Wochen von Woche 24 bis Woche 48.
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	Primäres Zielkriterium - Anteil der Patienten, die ein ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 erreichen Wichtige sekundäre Zielkriterien - Mittlere absolute Veränderung im HAQ-DI-Score zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline - Anteil der Patienten, die ein ACR 50-Ansprechen zu Woche 24 erreichen - Anteil der Patienten, die ein Ansprechen der Psoriasis gemäß Investigator's Global Assessment (IGA)-Score (0 [beseitigt] oder 1 [minimal] und ≥ 2 Punkte Reduktion im Vergleich zur Baseline) zu Woche 24 erreichen unter den Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA-Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline - Anteil der Patienten, die ein ACR 20-Ansprechen zu Woche 16 erreichen - Mittlere absolute Veränderung im DAS28 (CRP)-Score zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline - Anteil der Patienten, die ein ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 erreichen - Anteil der Patienten, die ein ACR 50-Ansprechen zu Woche 16 erreichen - Mittlere absolute Veränderung im SF-36 PCS zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline - Anteil der Patienten, die eine Auflösung der Enthesitis (LEI-Score=0) zu Woche 24 erreichen unter den Patienten, die zur Baseline eine Enthesitis aufwiesen - Mittlere absolute Veränderung im LEI-Score zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline unter den Patienten, die zur Baseline eine Enthesitis aufwiesen

		• Mittlere absolute Veränderung im SF-36 MCS zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline • Anteil der Patienten, die eine Auflösung der Daktylitis (DSS=0) zu Woche 24 erreichen unter den Patienten, die zur Baseline eine Daktylitis aufwiesen • Mittlere absolute Veränderung im DSS zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline unter den Patienten, die zu Baseline eine Daktylitis aufwiesen Weitere sekundäre Zielkriterien <u>Endpunkte im Zusammenhang mit der Reduktion von Anzeichen und Symptomen und mit der Physischen Funktion</u> • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 ein ACR 20-, ACR 50- und ACR 70-Ansprechen erreichen • Prozentuale Veränderung der Komponenten der ACR-Ansprechkriterien im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 • Mittlere absolute Veränderung im HAQ-DI-Scores im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 eine klinische bedeutsame Verbesserung des HAQ-DI-Scores (eine ≥ 0.35 Verbesserung im Vergleich zur Baseline) erreichen unter den Patienten die zur Baseline eine HAQ-DI-Score ≥ 0.35 aufwiesen • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 ein DAS28 (CRP)-Ansprechen erreichen • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 eine DAS28 (CRP)-Remission erreichen • Mittlere absolute Veränderung im DAS28 (CRP)-Score im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 • Anteil der Patienten, die basierend auf dem modifiziertem Psoriasis ArthritisRC-Ansprechen je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 ein Ansprechen erreichen • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 eine Auflösung der Enthesitis (LEI-Score=0) erreichen unter den Patienten, die zur Baseline eine Enthesitis aufwiesen • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 eine Auflösung der Daktylitis (DSS=0) erreichen unter den Patienten, die zur Baseline eine Daktylitis aufwiesen • Mittlere absolute Veränderung im LEI-Scores im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 unter den Patienten, die zur Baseline eine Enthesitis aufwiesen • Mittlere absolute Veränderung im Enthesitis Score (basierend auf SPARCC) je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 unter den Patienten, die zur Baseline eine Enthesitis aufwiesen

		• Mittlere absolute Veränderung im DSS im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 unter den Patienten, die zur Baseline eine Daktylitis aufwiesen • Mittlere absolute Veränderung im Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 • Mittlere absolute Veränderung im GRACE Index-Score im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 • Mittlere absolute Veränderung im Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA)-Score im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 • Anteil der Patienten die zu Woche 52 ein ACR20, ACR50 bzw. ACR70 Ansprechen haben unter den Patienten, die zu Woche 24 jeweils ein ACR20, ACR50, bzw. ACR70 Ansprechen hatten • Patienten, die ein HAQ-DI Ansprechen zu Woche 52 beibehalten, die ein HAQ-DI Ansprechen zu Woche 24 erreicht haben • Anteil von Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 eine minimal disease activity (MDA) erreichen • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 eine Verbesserung des BASDAI-Scores um $\geq 20\%$, $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ und $\geq 90\%$ im Vergleich zur Baseline erreichen unter den Patienten mit einer Spondylitis und peripheren Gelenkbeteiligung als primäre Manifestation der Psoriasis Arthritis und einem BASDAI-Score von > 0 im Vergleich zur Baseline <u>Endpunkte im Zusammenhang mit Hauterkrankungen</u> • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 eine Verbesserung des PASI-Scores um $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und 100% erreichen unter den Patienten mit $\geq 3\%$ BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 0 (beseitigt) je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 unter Patienten mit $\geq 3\%$ BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline • Mittlere absolute Veränderung im PASI-Score im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 unter den Patienten mit $\geq 3\%$ BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 sowohl einen PASI 75- als auch ein ACR 20-Ansprechen erreichen unter den Patienten mit $\geq 3\%$ BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 sowohl einen PASI 75- als auch ein modifiziertes Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)-Ansprechen erreichen unter den

		Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung und einem IGA Score von ≥ 2 (mild) zur Baseline <u>Endpunkte im Zusammenhang mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</u> • Mittlere absolute Veränderung im SF-36 PCS je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 im Vergleich zur Baseline • Mittlere absolute Veränderung im SF-36 MCS je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 24 im Vergleich zur Baseline • Mittlere absolute Veränderung im SF-36 gemäß des Scores auf lokalen Skalen je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 eine Verbesserung des SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte erreichen • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 eine Verbesserung des SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte erreichen • Mittlere absolute Veränderung im FACIT-F-Score im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 • Anteil der Patienten, die je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 eine Verbesserung des FACIT-F-Scores um ≥ 4 Punkte erreichen • Mittlere absolute Veränderung im PROMIS 29-Score im Vergleich zur Baseline je Besuch im zeitlichen Verlauf bis Woche 52 Sicherheitsparameter • UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führen • Infektionen • Schwerwiegenden Infektionen • Infektionen, die einer antimikrobiellen Therapie bedürfen • Anaphylaktische oder verzögerte hypersensitive Reaktion • Reaktion an der Injektionsstelle • Todesfälle • Klinische Laborparameter • Vitalparameter und körperliche Untersuchung • Suizidabsicht und suizidäres Verhalten Optimierung der Ergebnisqualität • Überwachung der Sicherheit der Studien in regelmäßigen Abständen durch ein unabhängiges externes Datenüberwachungskomitee (DMC) während des Studienverlaufs

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Endpunkte, die im Zusammenhang mit dem mCPDAI-Score stehen entfallen, da DLQI, eine Komponente des mCPDAI-Scores, nicht erhoben wurde.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung basiert auf den Daten der Psoriasis Arthritis Phase 3 Studie des Sponsors (CNT01275PSA3002), die mit einem TNF-Inhibitor vorbehandelte Patienten einschloss: Das ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 lag bei 20,2 %, 43,7 % bzw. 43,8 % für Placebo, Ustekinumab 45 mg bzw. Ustekinumab 90 mg. Insgesamt wurden unter der Annahme, dass der Anteil der Patienten mit einem ACR 20-Ansprechen 40 % in der Guselkumab-Gruppe und 20 % in der Placebo-Gruppe beträgt, 360 Patienten geschätzt, die nach einem Randomisierungsschema von 1:1:1 einer der Behandlungsgruppen oder der Vergleichsgruppe zugeteilt wurden, um für den primären Endpunkt eine ausreichende Power von > 90 % für die Aufdeckung einer Überlegenheit von Guselkumab gegenüber Placebo bezüglich des Anteils der Patienten mit einem ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % sicherzustellen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Zwischenanalysen geplant. Folgende Gründe führen zum Studienabbruch: • Wenn der Prüfarzt der Meinung ist, dass Gründe gegen die Sicherheit und Verträglichkeit (z.B. UE) vorliegen • Wenn die Patientin schwanger wird oder beabsichtigt, schwanger zu werden • Wenn bei dem Patienten eine maligne Erkrankung diagnostiziert wird, mit Ausnahme von nicht mehr als zwei lokalen Basalzelltumoren, die ohne Rezidiv oder Resterkrankung behandelt werden können • Wenn die Kriterien des Tuberkulose (TB)-Screenings nicht mehr erfüllt werden können • Wenn der Patient mit Medikationen/Therapien behandelt wird, die gemäß Protokoll nicht erlaubt sind • Wenn der Patient die Einverständniserklärung zurückzieht • Wenn der Patient nicht in der Lage ist den Zeitplan für die Besuche einzuhalten oder die Anforderungen des Protokolls zu erfüllen • Wenn der Patient eine allergische Reaktion oder serumkrankheitsähnliche Reaktionen entwickelt Des Weiteren wird ein Studienabbruch aus folgenden Gründen in Betracht gezogen:

		• Wenn der Patient eine schwerwiegende oder opportunistische Infektion entwickelt • Wenn der Patient eine Suizidabsicht des Levels 4 oder 5 oder ein suizidäres Verhalten in einer eC-SSRS Bewertung nach Baseline zeigt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der zwei Behandlungsgruppen bzw. der Vergleichsgruppen basiert auf einem vom Sponsor bereitgestellten computerbasierten Randomisierungsschema.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis: 1:1:1 (permutierte Block-Randomisierung) Stratifizierung nach: • Verwendung eines nicht-biologischen DMARD (ja, nein) zur Baseline • Vorherigen Exposition mit einem TNF-Inhibitor (ja, nein) zur Baseline
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	Randomisierung: Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Web-Response-System (IWRS). Allocation Concealment: Der Prüfarzt hat keinen Zugang zu den Behandlungscodes. Die Behandlungscodes sind im IWRS gespeichert, welches dem Prüfarzt die Entblindung bezüglich eines individuellen Patienten ermöglicht, wenn dies aufgrund einer medizinischen Beurteilung notwendig ist Durchführung der Zuteilung: Jedem Patienten wird ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Über den Behandlungscode erfolgt die Zuteilung der entsprechenden Studienmedikation.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgt zu Woche 0 im Prüfzentrum, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte. Der Randomisierungsplan wurde vor Beginn der Studie unter Aufsicht des Sponsors erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten	Patienten, Prüfarzte und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen in den Studienzentren waren bezüglich der Studienmedikation

	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?	verblindet. Die Verblindung wurde bis zum finalen DBL zu Woche 60 aufrechterhalten. Daten, welche das Potenzial haben die Verblindung zu gefährden (z.B. Serumkonzentration der Studienmedikation, Antikörper gegen die Studienmedikation) werden besonders sensibel behandelt. Im Voraus ausgewähltes Personal des Sponsors wurde zum DBL zu Woche 24 entblindet. Die Personen erhielten zwecks Datenanalyse und Review Zugang zu patientenindividuellen Daten und Daten auf Ebene der Behandlungsgruppen. Das externe DMC hatte Zugang zu entblindeten Daten. Der Sponsor überwachte die Sicherheit verblindet. Patienten in der Behandlungsgruppe 2 (Guselkumab Q8W) erhielten in den entsprechenden Wochen der Doppelblindphase zwischen der Verabreichung des aktiven Wirkstoffes Placebo-Injektionen zur Aufrechterhaltung der Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikationen waren im Aussehen identisch und waren identisch verpackt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Statistische Methoden <u>Wirksamkeitsendpunkte</u> Für alle stetigen Variablen werden Patientenzahl (n), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquantilabstand, Minimal- und Maximalwert angegeben. Für alle binären Variablen werden die Patientenanzahl (n) und prozentuale Anteile angegeben. Für alle binären Wirksamkeitsendpunkte wird ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test angewendet. Der Behandlungsunterschied wird über ein 95%-Konfidenzintervall, basierend auf der Wald Statistik, angegeben. In diesen Analysen werden Patienten, für die Daten fehlen, als Non-Responder gewertet, außer es ist explizit anders spezifiziert. Für die wichtigen sekundären Endpunkte wird mithilfe eines Shapiro-Wilk-Test auf das Vorliegen einer Normalverteilung getestet. Liegt eine Normalverteilung vor, werden die Ergebnisse der MMRM oder cLDA-Modelle präsentiert. Fehlende Daten werden nicht imputiert, sondern unter der Annahme MAR durch die Korrelation der wiederholten Messungen des Modells berücksichtigt. Liegt keine Normalverteilung vor, wird ein ANCOVA-Modell angewandt. Fehlende Daten werden unter der Annahme MAR mithilfe der Multiplen Imputation unter Verwendung eines Imputationsmodells, welches auf einem FCS-Regressionsmodell basiert, imputiert. Kovariaten sind Baseline Score, Verwendung eines nicht-biologischen DMARD zur Baseline (ja, nein) und vorherige Exposition mit einem TNF-Inhibitor (ja, nein). Für alle anderen stetigen Wirksamkeitsendpunkte wird für die Behandlungsvergleiche ein MMRM oder ein cLDA-Modell angewandt. Das Modell beinhaltet alle verfügbaren Daten für die drei Behandlungsarme bis Woche 24. Die Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen werden

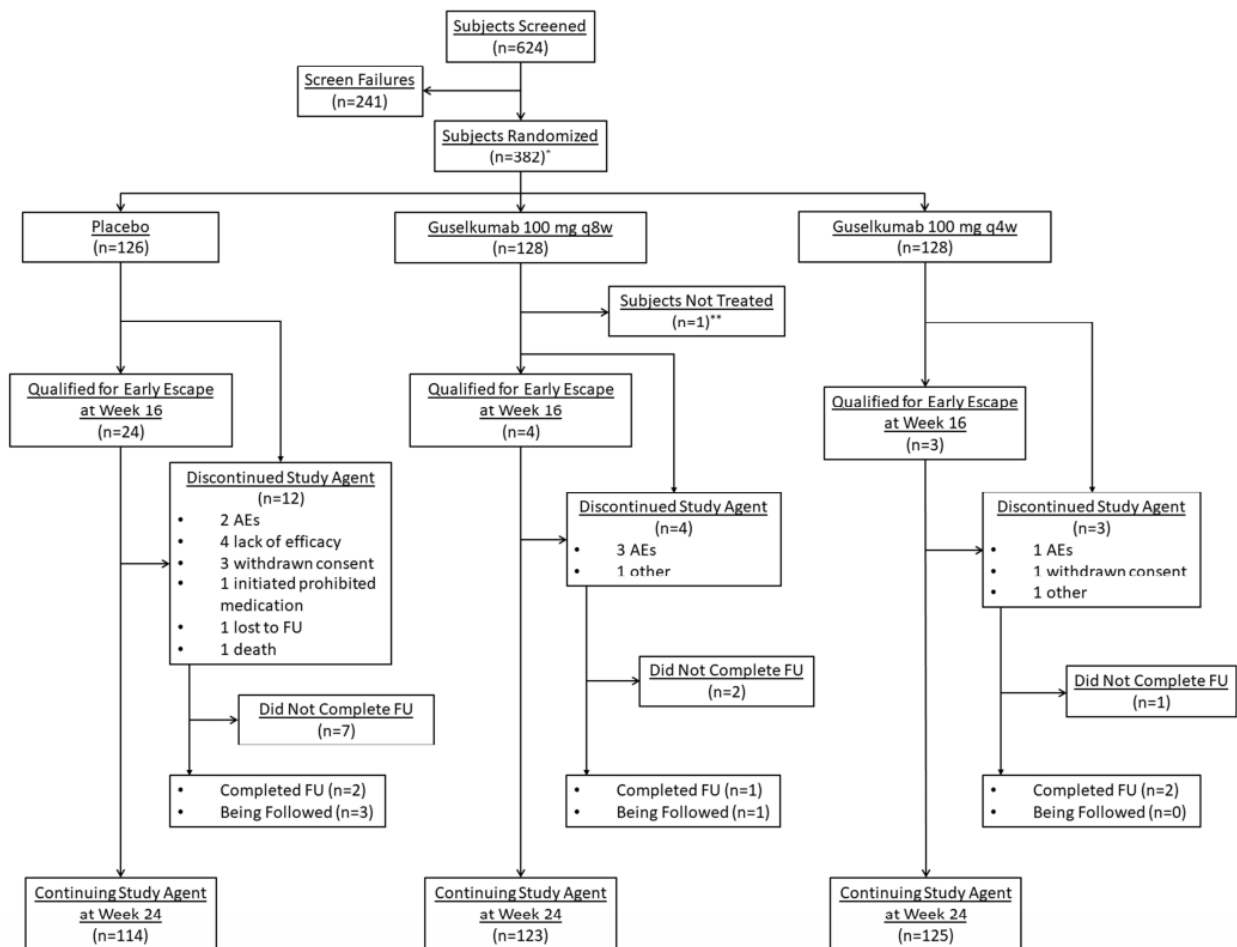
		durch Least Squares (LS) Means und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle sowie p-Werte berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für folgende Kategorien präspezifiziert • Demographische Merkmale ○ Geschlecht (männlich, weiblich) ○ Abstammung (Weiß, andere) ○ Alter zu Baseline (< 65, ≥ 45 bis < 65, ≥ 65) ○ Gewicht zu Baseline (≤ 90 kg, > 90 kg) ○ Gewicht zu Baseline (Quartile) ○ Body Mass Index (BMI) zu Baseline (normal [< 25], übergewichtig [≥ 25 bis < 30], adipös [≥ 30]) ○ Geographische Region (Polen, Russland, Ukraine, westliche Länder [USA, Canada, Spanien und Deutschland], andere) • Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline ○ Erkrankungsdauer der Psoriasis Arthritis (< 1 Jahr, ≥ 1 bis < 3 Jahre, ≥ 3 Jahre) ○ Subtypen der Psoriasis Arthritis (distale interphalangeale Gelenkbeteiligung, polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten, mutilierende Arthritis, asymmetrische periphere Arthritis oder Spondylitis mit peripherer Arthritis) ○ Anzahl der geschwollenen Gelenke (< 10, 10 - 15, > 15) ○ Anzahl der druckempfindlichen Gelenke (< 10, 10 - 15, > 15) ○ HAQ-DI Score zu Baseline (< 1, 1 - 2, > 2) ○ CRP Score zu Baseline (< 1 mg/dL, 1 - 2 mg/dL, ≥ 2 mg/dL) ○ CRP Score zu Baseline (Quartile) ○ Daktylitis (ja, nein) ○ Enthesitis (ja, nein) ○ PASI (< 12, 12 - 20, > 20) ○ BSA (< 3 %, 3 - 10 %, 10 - 20 %, > 20 %) ○ IGA zu Baseline (< 2, ≥ 2) • Medizinische Vorbehandlung und Behandlung zu Baseline ○ Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren (ja, nein) ○ Anzahl der vorherigen TNF-Inhibitoren (1,2) ○ Grund der Beendigung der Therapie mit TNF-Inhibitoren (Wirksamkeit, Sicherheit, Andere) ○ Behandlung mit nicht-biologischem DMARD (Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid) zu Baseline (ja, nein) ○ Behandlung mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline (ja, nein) ○ Behandlung mit NSAID zu Baseline (ja, nein)

		○ Anzahl der vorherigen nicht-biologischen DMARD, Immunsuppressiva und Apremilast (0, 1, 2, ≥ 3) ○ Behandlung mit nicht-biologischem DMARD (Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid) zu Baseline (keine, MTX, DMARD außer MTX) ○ Grund für die Beendigung der DMARD Therapie (Wirksamkeit, Sicherheit, andere)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Anhang 4-E Abbildung 4-176 im Anschluss an diese 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) Anzahl aller randomisierten Patienten: n=382 • Guselkumab 100 mg Q4W: n=128 • Guselkumab 100 mg Q8W: n=128 • Placebo: n=126 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n=381 • Guselkumab 100 mg Q4W: n=128 • Guselkumab 100 mg Q8W: n=127 • Placebo: n=126 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n=381 • Guselkumab 100 mg Q4W: n=128 • Guselkumab 100 mg Q8W: n=127 • Placebo: n=126
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, die die Studienteilnahme bis Woche 24 abgebrochen haben: <u>Guselkumab 100 mg Q4W: n=3 (2,3 %)</u> • UE: n=1 (0,8 %) • Widerruf der Zustimmung: n=1 (0,8 %) • Andere Gründe: n=1 (0,8 %) <u>Guselkumab 100 mg Q8W: n=4 (3,1 %)</u> • UE: n=3 (2,4 %) • Andere Gründe: n=1 (0,8 %) <u>Placebo: n=12 (9,5 %)</u> • UE: n=2 (1,6 %)

		• Mangelnde Wirksamkeit: n=4 (3,2 %) • Protokollverletzung: n=1 (0,8 %) • Widerruf der Zustimmung: n=3 (2,4 %) • Lost-to-Follow-up: n=1 (0,8 %) • Tod: n=1 (0,8 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 28. August 2017 DBL zu Woche 24: 14. März 2019 Studienende: 21. November 2019 Die Studiendauer beträgt insgesamt 60 Wochen mit einer sechswöchigen Screening-Phase, einer 24-wöchigen verblindeten placebo-kontrollierten Behandlungsphase, einer 28-wöchigen verblindeten aktiven Behandlungsphase und einer achtwöchigen Follow-Up-Phase.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; ANCOVA: Analysis of covariance; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; cLDA Combining Latent Dirichlet Allocation; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: : Disease Activity Score; DBL: Data Base Lock; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; DMC: Datenüberwachungskomitee; DSS: Dactylitis Severity Score; eC-SSRS: electronic Columbia-Suicidality Severity Rating Scale; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; GRACE: GRAppa Composite score; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; i.a.: intraarteriell; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; IGA: Investigator's Global Assessment; IWRS: Interactive Web Response System; LEI: Leeds Enthesitis Index; MAR: Missing at random; mCPDAI: modified Composite Psoriatic Disease Activity Index; MCS: Mental Component Score; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MTX: Methotrexat; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; Q4W: Verabreichung jede vierte Woche; Q8W: Verabreichung jede achte Woche; s.c.: subkutan; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; SUE: Schwerwiegendes UE; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Anhang 4-E Abbildung 4-176: Flow-Chart Studie CNTO1959PSA3001 (DISCOVER1) bis Woche 24



Anhang 4-E Tabelle 4-224: Studiendesign und -methodik für Studie CNTO1275PSA3002 (PSUMMIT 2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Fragestellung und Hypothesen	Ziele, und Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab bei Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis. Primäres Ziel Evaluierung der Wirksamkeit von Ustekinumab in der Behandlung von Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis einschließlich derer, die vorher mit TNF-Inhibitoren behandelt wurden, durch Bewertung der Reduktion von Anzeichen und Symptomen der Psoriasis Arthritis und Evaluierung der Sicherheit von Ustekinumab bei diesen Patienten. Sekundäre Ziele Evaluierung der Wirksamkeit von Ustekinumab hinsichtlich folgender Aspekte: • Verbesserung der physischen Funktionalität • Verbesserung von psoriatischen Hautläsionen • Verhinderung der Progression struktureller Schäden
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1:1; Ustekinumab 45 mg Q12W : Ustekinumab 90 mg Q12W: Placebo → Cross Over zu Ustekinumab 45 mg Q12W) Patienten, die zu Woche 16 weniger als 5 % Verbesserung hinsichtlich der Anzahl druckempfindlichen als auch der geschwollenen Gelenke erreichten konnten folgende Anpassungen der Studienmedikation erhalten: • Behandlungsgruppe I (Ustekinumab 45 mg): Crossover zu Ustekinumab 90 mg Q12W • Behandlungsgruppe II (Ustekinumab 90 mg): keine Anpassung • Behandlungsgruppe II (Placebo): Crossover zu Ustekinumab 45 mg in Woche 16, 20 28, danach Q12W Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: Doppelblind Studienhorizont: 1. Placebo-kontrollierte Behandlungs-Phase (verblindet) Woche 0 - 24 2. Aktive Behandlungs-Phase (Dosierung verblindet): Woche 24 - 52

		3. Follow-Up-Phase: Woche 52 - 60 Zu Woche 24 fand ein Crossover der Patienten aus der Vergleichsgruppe (Placebo) in die Behandlungsgruppe I (Ustekinumab 45 mg Q12W) statt. Design: Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie Studienorganisation: Multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Studienprotokoll wurde in 4 Amendments folgenden relevanten Änderungen vorgenommen: 1. Amendment (19. Oktober 2009) • Der rheumatoide Faktor (RF) wurde zusätzlich beim Screening gemessen, um bei der Zusammenfassung der Baseline Charakteristika den Anteil der Patienten zu bestimmen, die RF-positiv waren • Das Zeitfenster zur Verabreichung lebender viraler oder bakterieller Impfstoffe vor oder nach der Verabreichung der Studienmedikation wurde auf drei Monate vor und 12 Monate nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation erhöht • Zusätzliche Serumuntersuchungen (differenzierte Anzahl der weißen Blutzellen [Neutrophilen, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophilen, Basophilen], mittlere korpuskulare Hämoglobinkonzentration, Morphologie der roten Blutzellen, Morphologie der weißen Blutzellen, Bilirubin [direkt und indirekt], Harnstoff, Phosphor, nüchternen Glukosespiegel [zu Woche 0 und 24], Cholesterin [insgesamt], Triglyceride, alkalische Phosphatase, Harnsäure, Bicarbonate, Chloride und nicht-nüchternen Glukosespiegel) wurden der Liste für hämatologische und chemische Erhebungen hinzugefügt 2. Amendment (30. April 2010) • Chirurgische Sterilisation wurde als eine hinreichende Methode zur Geburtenkontrolle für Männer akzeptiert • Topische Behandlungen mit einer geringen Potenz wurden zusätzlich zur Anwendung im Gesicht auch bei der Anwendung auf Handflächen, Fußsohlen, und/oder intertriginösen Bereichen von den Ausschlusskriterien ausgenommen • Die Vorgeschichte einer latenten Tuberkulose wurde als Ausschlusskriterium ergänzt • Ein unabhängiger Joint Assessor war verantwortlich für die Durchführung aller Daktylitis- und Enthesitis-Bewertungen • Die finalen radiographischen Aufnahmen der Hände und Füße mussten zum Zeitpunkt des Studienabbruch aufgenommen werden, wenn sie nicht innerhalb von 8 Wochen vor Studienabbruch aufgenommen wurden

		3. Amendment (27. Oktober 2010) • Zur Vereinfachung des Patienteneinschlusses wurde die Studienpopulation auf TNF-Inhibitor-naive Patienten ausgeweitet. Mindestens 150 aber nicht mehr als 180 der 300 randomisierten Patienten mussten mit einem TNF-Inhibitor vorbehandelt sein • Das Screening-Kriterium C-reaktives Protein (CRP) von ≥ 0.6 mg/dL wurde auf ≥ 0.3 mg/dL herabgesetzt, um die aktuelle Patientenpopulation in der Psoriasis Arthritis besser widerzuspiegeln • Das primäre Ziel der Evaluation struktureller Schäden wurde zu einem sekundären Ziel herabgestuft. Der zugehörige Co-primäre Endpunkt für die Verhinderung struktureller Schäden wurde zu einem zentralen sekundären Endpunkt herabgestuft. Die zugehörige Information hinsichtlich der Berechnung der Power und der Bestimmung der Stichprobengröße wurde entfernt • Der zentrale sekundäre Endpunkt für den Physical Component Score (PCS) und den Mental Component Score (MCS) des SF-36 zu Woche 24 wurde zu einem weiteren Wirksamkeitsendpunkt herabgestuft, das zugehörige sekundäre Ziel wurde entfernt 4. Amendment (13. April 2012) • Der Name des Sponsors dieser klinischen Studie wurde in Janssen Research & Development geändert
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien • Alter von 18 – 99 Jahren • Diagnose der Psoriasis Arthritis mindesten sechs Monate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Diagnose einer aktiven Psoriasis Arthritis zum Zeitpunkt des Screenings definiert durch ≥ 5 druckempfindliche und ≥ 5 geschwollene Gelenke sowohl im Screening als auch zur Baseline und eine Serumkonzentration von $\geq 0,3$ mg/dL des C-reaktiven Proteins im Screening • Mindestens eine der folgenden Psoriasis Arthritis Manifestationen: distale interphalangeale Gelenkbeteiligung, polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knötchen, mutilierende Arthritis, asymmetrisch periphere Arthritis oder Spondylitis mit peripherer Arthritis • Aktive Plaque Psoriasis oder Plaque Psoriasis in der Anamnese • Dokumentierter Nachweis eines unzureichenden Ansprechens oder Nachweis einer Intoleranz gegenüber einer Standardtherapie der Psoriasis Arthritis einschließlich nicht-biologischer DMARD (≥ 3 Monate), Apremilast (≥ 4 Monate) und/oder NSAID Therapie (≥ 4 Wochen) vor der ersten Applikation der Studienmedikation • Mindestens 150, aber höchstens 180 der Patienten konnten zuvor

		mit einem oder mehreren TNF Inhibitoren behandelt worden sein ○ 8-wöchige Vorbehandlung mit Etanercept, Adalimumab, Golimumab oder Certolizumab Pegol oder 14-wöchige Vorbehandlung mit Infliximab oder eine belegte Intoleranz gegenüber TNF-Inhibitoren nach einer Behandlung von weniger als 8 (Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab Pegol) -14 (Infliximab) Wochen wurde belegt • Ausschluss einer vorliegenden Schwangerschaft und Nachweis von sicheren Verhütungsmaßnahmen bei Frauen und Männern • Ausschluss einer aktuell aktiven oder einer vergangenen inaktiven Tuberkulose • Wenn Patienten Methotrexat (MTX) verwenden, sollten sie diese Behandlung mit einer Dosis von höchstens 25 mg/Woche min. 3 Monate vor Beginn der Studie begonnen haben und keine ernsthaften toxischen Nebenwirkungen, welche mit MTX assoziiert sind, aufweisen • Falls zum Screening Zeitpunkt NSAID oder andere Analgetika für die Psoriasis Arthritis eingenommen werden, muss dieses in einer konstanten Dosierung mindestens zwei Wochen vor Einnahme der ersten Studienmedikation stattgefunden haben. Falls keine NSAID oder andere Analgetika eingenommen werden, muss die auch im Zeitraum von zwei Wochen vor Einnahme der ersten Studienmedikation der Fall gewesen sein. • Falls zum Screening Zeitpunkt orale Kortikosteroide eingenommen werden, muss dieses in einer konstanten Dosierung äquivalent zu 10 mg Prednison pro Tag für mindestens zwei Wochen vor Einnahme der ersten Studienmedikation stattgefunden haben. Falls keine oralen Kortikosteroide eingenommen werden, muss dies auch im Zeitraum von zwei Wochen vor Einnahme der ersten Studienmedikation der Fall gewesen sein. • Teilnehmer müssen sich verpflichten verlängerte Sonnenaussetzung und Solarien oder andere ultraviolette Lichtquellen während der Studie zu vermeiden • Erfüllung hinsichtlich der Ergebnisse des Labortest beim Screening Ausschlusskriterien • Andere rheumatische Erkrankungen einschließlich aber nicht ausschließlich der rheumatoiden Arthritis, der Ankylosierenden Spondylitis, des Systematischen Lupus Erythematoses oder der Lyme-Borreliose • Schwangere oder stillende Frauen oder Männer oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen • Vorbehandlung mit einem Wirkstoff, der auf die Reduktion von IL-12 oder IL-23 gerichtet ist, einschließlich aber nicht ausschließlich Ustekinumab und ABT-874

		• Behandlung mit jeglicher investigativen Medikation in den letzten 4 Wochen oder 5-mal die t1/2 des investigativen Medikaments, je nachdem, was länger ist • Behandlung mit Infliximab, Golimumab oder Certolizumab Pegol innerhalb von 12 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation oder Behandlung mit Etanercept oder Adalimumab innerhalb von 8 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Behandlung mit Alpha-4Integrin Antagonisten, Efalizumab oder Medikation, die Einfluss auf B oder T Zellen hat innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening, wenn es Evidenz gibt, dass persistenter Einfluss auf die Lymphozytenpopulation vorhanden ist • Behandlung mit Alefacept innerhalb von 3 Monaten vor der Verabreichung der Studienmedikation • Behandlung mit Abatacept • Bekannte Allergie, Hypersensibilität oder Intoleranz gegenüber Ustekinumab oder der Hilfsstoffe von Ustekinumab • Erhalt von DMARD außer MTX (einschließlich, aber nicht ausschließlich Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Zubereitungen mit Gold und Penicillamin) oder Anakinra innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Erhalt von Leflunomid innerhalb von 4 Wochen vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation (unabhängig des Absetzungsprozesses) oder innerhalb von 4 bis 12 Wochen vor der Verabreichung der Studienmedikation ohne Absolvierung eines Absetzungsprozesses • Erhalt jeglicher systemischer Medikationen oder Behandlungen, welche die Psoriasis oder PASI Evaluation beeinflussen können (einschließlich aber nicht ausschließlich biologische Therapien, intravenöse Kortikosteroide, Retinoide, 1,25 Dihydroxy-Vitamin D3, Psoralen, Sulfasalazin, Hydroxyurea, Fumarsäure oder Phototherapie) innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Erhalt von topischen Medikationen oder Behandlungen, welche die Psoriasis oder PASI Evaluation beeinflussen könnten (einschließlich, aber nicht ausschließlich Kortikosteroide [außer niedrig dosierte, niedrig potente Kortikosteroide zur Verwendung an den Handflächen, Fußsohlen, Gesicht und/oder intertriginösen Bereichen], Anthralin, Calcipotriol, topische Vitamin D Derivate, Retinoide, Tazarotene, Methoxsalen, Trimethylpsoralen) innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. Akzeptable niedrig potente Kortikosteroide beinhalten 2,5 % Konzentration oder weniger an Anteil von Hydrokortison Creme oder Äquivalentem • Erhalt jeglicher systemischer Immunsuppressiva (einschließlich, aber nicht ausschließlich Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Azathioprin) innerhalb von 4 Wochen vor der Verabreichung der Studienmedikation

		• Verabreichung von Corticosteroiden und Lithium epidural, i.a., i.m. oder i.v.; in den 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation • Verabreichung oder erwartete Verabreichung von jeglichen Lebendimpfstoff (viral/bakteriell) innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, während der Studie und 12 Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation • Bekannte chronische oder wiederkehrende infektiöse Erkrankung, einschließlich aber nicht ausschließlich chronischer Niereninfektion, chronischer Atemwegsinfektion (z.B. Bronchiektasie), wiederkehrender Harnwegsinfektionen (wiederkehrende Pyelonephritis oder chronische Zystitis), oder offene, nässende oder infizierte Hautwunden oder Geschwüre • Bekannte Infektion einer Gelenkprothese oder vergangene Gabe von Antibiotika auf Grund einer vermuteten Entzündung einer Gelenkprothese, falls diese nicht entfernt oder ersetzt wurde • Schwerwiegende Infektion (z.B. Sepsis, Pneumonie oder Pyelonephritis) oder wurde hospitalisiert, oder hat intravenös Antibiotika für eine Infektion während der 2 Monate vor Screening erhalten • Latente oder aktive granulomatöse Infektion einschließlich Tuberkulose, Histoplasmose oder Kokzidioidomykose in der Anamnese (Ausnahme: biologisch-vorbehandelte Patienten mit einer latenten Tuberkulose in der Anamnese und einer adäquaten Dokumentation über eine vollständige geeignete Behandlung der latenten Tuberkulose innerhalb von drei Jahren vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) • Bacille Calmette-Guérin (BCG) Impfung innerhalb der 12 Monate vor Screening • Abnormalitäten in einem Röntgenbild der Brust innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, die auf eine Malignität oder eine aktuelle Infektion (inkl. Tuberkulose) hinweisen • Bekannte aktuelle oder vergangene nichttuberkulöse mykobakterielle Infektion oder opportunistische Infektion (z.B. Cytomegalovirus, Pneumozystose, Aspergillus) • Intermediär initial, wiederholte oder neuerdings positiver Testergebnisse des QuantiFERON_TB Gold und Weigerung der prophylaktischen TB Behandlung • Infektion mit dem Herpes Zoster Virus innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening • Bekannte Infektion mit HIV, Hepatitis B oder C • Symptome oder Anzeichen einer schwere, progressiven oder unkontrollierten renalen, hepatischen, hämatologischen, gastrointestinalen, endokrinen, pulmonalen, kardialen, neurologischen, cerebralen oder psychiatrischen Erkrankung • Bekannte maligne Erkrankung, aktuell oder in der Anamnese (mit

		Ausnahme eines Basalzell-Karzinoms, eines in situ Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines in situ Gebärmutterhalskarzinoms, welches ohne Hinweis auf ein Wiederauftreten behandelt wurde oder eines Plattenepithelkarzinoms der Haut, welches ohne Hinweis auf ein Wiederauftreten innerhalb von 5 Jahren vor Beginn der Studie behandelt wurde) • Nicht in der Lage zu oder Weigerung, Blut abgenommen zu bekommen (auf Grund von schlechter Tolerabilität oder schwerer Zugang zu den Venen) • Bekannter Substanzmissbrauch (Drogen oder Alkohol) innerhalb der letzten 12 Monate • Teilnahme an einer anderen Studie zu einem investigativen Agenten oder Prozedur während der Studienteilnahme • Aktuelle Immuntherapie gegen Insektengift
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist die globale Organisation Janssen Research & Development, die in Form unterschiedlicher rechtskräftiger Entitäten in den einzelnen Ländern agiert. Die Studie wurde multizentrisch in 71 Zentren in 10 Ländern durchgeführt: Österreich (n=2), Frankreich (n=4), Deutschland (n=6), Ungarn (n=3), Polen (n=5), Russland (n=3), Schweden (n=4), Vereinigtes Königreich (n=9), Kanada (n=11), Vereinigte Staaten von Amerika (n=24).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden nach einem 1:1:1 Randomisierungsschema einer von zwei Behandlungsgruppen bzw. der Vergleichsgruppe zugeordnet. Gruppe I: Ustekinumab 45 mg zu Woche 0 und 4, danach Ustekinumab 45 mg alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40) und Placebo zu Woche 20 und 24 aus Gründen der Verblindung. Gruppe II: Ustekinumab 90 mg zu Woche 0 und 4, danach Ustekinumab 90 mg alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40) und Placebo zu Woche 20 und 24 aus Gründen der Verblindung. Gruppe III: Placebo zu Woche 0, 4, 16 und 20, danach Crossover zu Ustekinumab zu Woche 24, 28 und 40.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung	Primäres Zielkriterium • Anteil der Patienten, die ein ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 erreichen

	der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wichtige sekundäre Zielkriterien • Mittlere absolute Veränderung im HAQ-DI-Score zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline • Anteil der Patienten, die ein PASI 75-Ansprechen zu Woche 24 erreichen unter den Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung zur Baseline • Anteil der Patienten, die ein ACR 50-Ansprechen zu Woche 24 erreichen • Anteil der Patienten, die ein ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 erreichen • Veränderung des „Gesamt Radiografischen Scores von Händen und Füßen“ zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline (aus gepoolten Daten der PSUMMIT1 und PSUMMIT 2) Andere sekundäre Zielkriterien <u>Endpunkte im Zusammenhang mit der Reduktion von Anzeichen und Symptomen der Psoriasis Arthritis</u> • Anteil der Patienten die ein ACR 20-, ACR 50- und ACR 70-Ansprechen zu Woche 12 erreichen • Veränderung aller Komponenten der ACR-Ansprechkriterien zu Woche 12 und Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Mittlere absolute Veränderung im Tender Joint Counts (TJC)-Score, Swollen Joint Counts (SJC)-Score und des CRP-Wertes im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf • Die Veränderung des “Gesamt Radiografischen Scores von Händen und Füßen” im Vergleich zu Baseline und zwischen Woche 24 und Woche 52 • Mittlere absolute Veränderung im HAQ-DI-Score im Vergleich zur Baseline zeitlichen Verlauf • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des HAQ-DI-Scores um ≥ 0.30 Punkte erreichen im zeitlichen Verlauf (Vergleich der Behandlungsgruppen zu Woche 12 und Woche 24) • Mittlere absolute Veränderung im DAS28-Score im zeitlichen Verlauf im Vergleich zur Baseline • Anteil der Patienten, die ein DAS28-Ansprechen im zeitlichen Verlauf erreichen (Vergleich der Behandlungsgruppen zu Woche 12 und Woche 24) • Anteil der Patienten, die ein modifiziertes PsARC-Ansprechen im zeitlichen Verlauf erreichen (Vergleich der Behandlungsgruppen zu Woche 12 und Woche 24) • Mittlere absolute Veränderung im Daktylitis Score zu Woche 12 und 24 im Vergleich zur Baseline unter den Patienten mit einer Daktylitis zur Baseline • Mittlere absolute Veränderung im Enthesitis-Score zu Woche 12 und 24 im Vergleich zur Baseline unter den Patienten mit einer Enthesitis zur Baseline • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des BASDAI-Scores um ≥ 20 %, ≥ 50 %, ≥ 70 % und ≥ 90 % im Vergleich zur

		Baseline erreichten zu Woche 12 und Woche 24 unter den Patienten, deren primäres Erscheinungsbild der Psoriasis Arthritis eine Spondylitis und eine periphere Gelenkbeteiligung ist <u>Endpunkte im Zusammenhang mit Hauterkrankungen</u> • Anteil der Patienten, die ein PASI 50-, PASI 75-, PASI 90- und PASI 100-Ansprechen im zeitlichen Verlauf im Vergleich zu Baseline erreichen unter den Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung zur Baseline (Vergleich der Behandlungsgruppen zu Woche 12 und Woche 24) • Mittlere absolute Veränderung im PASI-Score im zeitlichen Verlauf im Vergleich zur Baseline unter den Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung zur Baseline • Anteil der Patienten, die einen DLQI-Score von 0 oder 1 erreichen zu Woche 16 und Woche 24 unter den Patienten mit einem DLQI-Score >1 und mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung zur Baseline • Mittlere absolute Veränderung im DLQI-Score im zeitlichen Verlauf im Vergleich zur Baseline unter Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung zur Baseline (Vergleich der Behandlungsgruppen zu Woche 12 und Woche 24) • Anteil der Patienten, die zu Woche 12 und zu Woche 24 sowohl ein PASI 50-Ansprechen als auch eine Verbesserung des DLQI-Scores um ≥ 5 Punkte unter Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung zur Baseline • Anteil der Patienten, die im zeitlichen Verlauf ein PASI 75- und ein ACR 20-Ansprechen erreichten unter Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung zur Baseline (Vergleich der Behandlungsgruppen zu Woche 12 und 24) • Anteil der Patienten, die im zeitlichen Verlauf einen PASI 75- und ein PsARC-Ansprechen erreichen unter Patienten mit ≥ 3 % BSA mit psoriatischer Beteiligung zur Baseline (Vergleich der Behandlungsgruppen zu Woche 12 und 24) <u>Endpunkte im Zusammenhang mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</u> • Mittlere absolute Veränderung im PCS und im MCS des SF-36 im zeitlichen Verlauf im Vergleich zu Baseline (Vergleich der Behandlungsgruppen zu Woche 12 und Woche 24) • Mittlere absolute Veränderung SF-36-Skalen im Vergleich zur Baseline zu Woche 16 und Woche 24 • Mittlere absolute Veränderung im FACIT-F-Score im zeitlichen Verlauf im Vergleich zur Baseline (Vergleich der Behandlungsgruppen zu Woche 16 und Woche 24) • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte im zeitlichen Verlauf erreichen (Vergleich der Behandlungsgruppen zu Woche 16 und Woche 24) <u>Sicherheitsparameter</u>

		• Mortalität • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führen • Reaktion an der Injektionsstelle • Infektionen • Schwerwiegenden Infektionen • Infektionen, die einer antimikrobiellen Therapie bedürfen • Klinische Laborparameter • Vitalparameter • Körperliche Untersuchung Optimierung der Ergebnisqualität • Überwachung der Sicherheit der Studien in regelmäßigen Abständen durch ein unabhängiges externes Datenüberwachungskomitee (DMC) während des Studienverlaufs
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Das primäre Ziel der Evaluation struktureller Schäden wurde zu einem sekundären Ziel heruntergestuft. Der zugehörige Co-primäre Endpunkt für die Verhinderung struktureller Schäden wurde zu einem zentralen sekundären Endpunkt heruntergestuft. Die zugehörige Information hinsichtlich der Berechnung der Power und der Bestimmung der Stichprobengröße wurde entfernt (3. Amendment) • Die zentralen sekundären Endpunkte PCS und MCS des SF-36 zu Woche 24 wurden zu einem anderen Wirksamkeitsendpunkt heruntergestuft. Das zugehörige sekundäre Ziel wurde entfernt (3. Amendment)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Effektstärke von 25 %-30 % bei Patienten, die zusätzlich mit MTX behandelt werden und 20 %-25 % bei Patienten, die nicht zusätzlich mit MTX behandelt werden für das Erreichen eines ACR 20-Ansprechens zu Woche 24, (Annahme 60 % Anteil der Patienten MTX zur Baseline), wurde mit 300 Patienten, die über ein 1:1:1 Randomisierungsschema auf die drei Behandlungsgruppen verteilt wurden, in einer Simulation mit 5.000 Wiederholungen mittels eines CMH-Test mit MTX Behandlung zur Baseline (ja/nein) als Stratifizierungsfaktor eine Power von 99 % berechnet um für mindestens eine der Ustekinumab Gruppen eine Überlegenheit gegenüber Placebo zum zweiseitigen Signifikanzniveau 5 % aufzudecken. Die Annahmen basiert auf den Daten der Ustekinumab Phase II Studie C0743T10.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Es sind keine Zwischenanalysen geplant. Folgende Gründe führten zum Studienabbruch: • Zurücknahme der Einverständniserklärung

	Studienabbruch	• Lost to follow-up • Tod • Reaktionen, die mit der Injektion von Ustekinumab im Zusammenhang stehen und Bronchospasmen, und/oder Dyspnoe auslösen. Gleiches gilt bei symptomatischem Bluthochdruck mit einer Erhöhung von mehr als 40mmHg (systolisch) • Schwangerschaft, oder eine geplante Schwangerschaft innerhalb des Studienzeitraumes oder innerhalb von 15 Wochen nach der letzten Injektion von Ustekinumab • Die Einnahme von Medikamenten, die durch das Protokoll ausgeschlossen wurden • Wenn bei dem Patienten eine maligne Erkrankung diagnostiziert wird, mit Ausnahme von nicht mehr als 2 lokalen Basalzelltumoren, die ohne Rekurrenz oder Resterkrankung behandelt werden können • Opportunistische Infektionen • Wenn der Patienten mit Medikationen/Therapien behandelt wird, die gemäß Protokoll nicht erlaubt sind • Wenn die Kriterien des TB Screenings nicht mehr erfüllt werden • Bei schweren Injektionsreaktionen oder schweren Infektionen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer der zwei Behandlungsgruppen bzw. der Vergleichsgruppen basiert auf einem vom Sponsor bereitgestellten computerbasierten Randomisierungsschema.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis: 1:1:1 mit der Biased Coin Methode Stratifizierung nach: • Studienzentrum • Gewicht zur Baseline (≤ 100 kg, > 100 kg) • MTX zur Baseline (ja, nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung: Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Web-Response-System (IWRS). Allocation Concealment: Der Prüfarzt hat keinen Zugang zu den Behandlungscodes. Die Behandlungscodes sind im IWRS gespeichert, welches dem Prüfarzt die Entblindung bezüglich eines individuellen Patienten ermöglicht, wenn dies aufgrund einer medizinischen Beurteilung notwendig ist. Durchführung der Zuteilung: Jedem Patienten wird ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Über den Behandlungscode erfolgt die Zuteilung der entsprechenden Studienmedikation.

10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zu Woche 0 im Prüfzentrum, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte. Der Randomisierungsplan wurde vor Beginn der Studie unter Aufsicht des Sponsors erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Prüfärzte und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen in den Studienzentren waren bezüglich der Studienmedikation verblindet. Die Verblindung wurde bis zum finalen DBL zu Woche 60 aufrechterhalten. Daten, welche das Potenzial haben die Verblindung zu gefährden (z.B. Serumkonzentration der Studienmedikation, Antikörper gegen die Studienmedikation) werden besonders sensibel behandelt. Im Voraus ausgewähltes Personal des Sponsors wurde zum DBL zu Woche 24 entblindet. Die Personen erhielten zwecks Datenanalyse und Review Zugang zu patientenindividuellen Daten und Daten auf Ebene der Behandlungsgruppen. Das externe DMC hatte Zugang zu entblindeten Daten. Der Sponsor überwachte die Sicherheit verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung aufrecht zu halten, werden alle Administrationen in der Studie als 2 SC Injektionen an zwei unterschiedlichen Stellen durchgeführt (0,5mL und 1,0mL).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Statistische Methoden <u>Wirksamkeitsendpunkte</u> Für alle stetigen Variablen werden Patientenzahl (n), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquantilabstand, Minimal- und Maximalwert angegeben. Für alle binären Variablen werden die Patientenanzahl (n) und prozentuale Anteile angegeben. Für alle binären Wirksamkeitsendpunkte werden die Anteile an Patienten verglichen, die die Endpunkte erreichen (mit Hilfe Chi-Quadrat Test, Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Baseline MTX Verwendung ja/nein). Stratifizierte exakte Tests werden in Erwägung gezogen, wenn die Normalverteilung nicht angenommen werden kann. Stetige Daten werden mit einer Analyse der Kovarianz (ANCOVA) auf dem van der Waerden Normalverteilung Score verglichen, adjustiert für Baseline MTX Erhalt (ja, nein). Re-Randomisierungs-Tests werden als die primäre Testmethode verwendet, um die p-Werte für die primären und sekundären Endpunkte zu determinieren. Alle statistischen Prozeduren wurden zwei-seitig zu einem Signifikanzniveau von 0,05

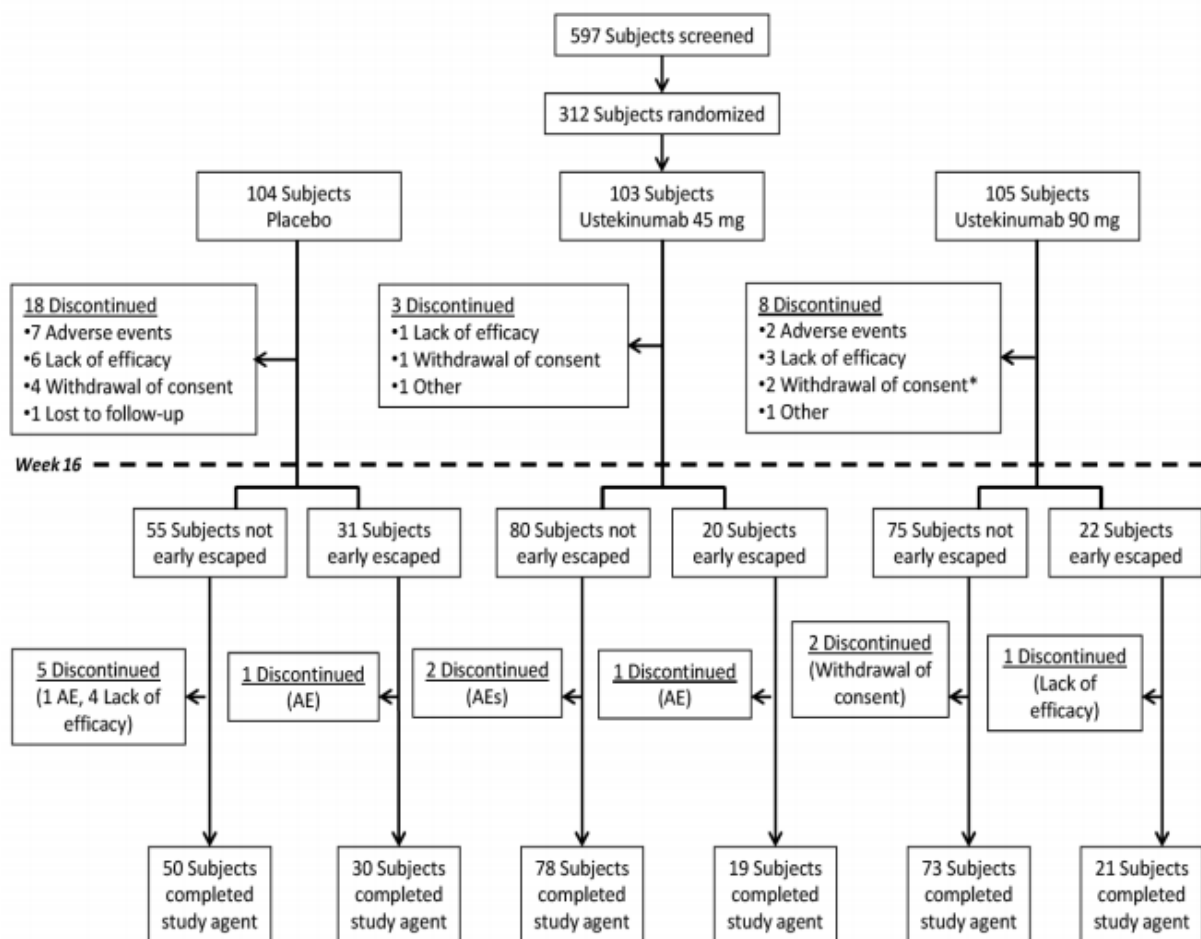
		durchgeführt. Es wird eine Nonresponder Imputation für die binären Endpunkte angewandt. Für die stetigen Endpunkte werden fehlende Werte mit „Last observation carried forward“ imputiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für folgende Kategorien präspezifiziert • Demographische Merkmale ○ Geschlecht (männlich, weiblich) ○ Abstammung (weiß, schwarz oder afro-amerikanisch, asiatisch, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, andere) ○ Alter zur Baseline (< 45, ≥ 45 bis 65, ≥ 65) ○ Body Mass Index (BMI) zur Baseline (normal [< 25], übergewichtig [≥ 25 bis < 30], adipös [≥ 30]) ○ Geographische Region (Nordamerika, Europa) • Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline (Gruppierung nach angemessener Größenordnung) ○ Dauer der Psoriasis Arthritis (< 1, ≥ 1 bis < 3, ≥ 3) ○ Anzahl der geschwollenen Gelenke (≥ 5 bis < 10, 10 - 15, > 15) ○ Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke (≥ 5 bis < 10, 10 - 15, > 15) ○ HAQ-DI-Wert (< 1, ≥ 1 bis < 2, ≥ 2) ○ CRP-Wert zur Baseline (< 0,6, ≥ 0,6 bis < 1, ≥ 1 bis < 2, ≥ 2) • Medizinische Vorbehandlung und Behandlung zur Baseline ○ Behandlung mit Methotrexat zur Baseline (ja, nein) ○ Anzahl vorheriger DMARD (keine, 1 bis 2, 3 oder mehr) ○ Behandlung mit oralen Kortikosteroiden zur Baseline (ja, nein) ○ Behandlung mit NSAID zur Baseline (ja, nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Anhang 4-E Abbildung 4-177 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: n=312 • Ustekinumab 45 mg Q12W: n=103 • Ustekinumab 90 mg Q12W: n=105 • Placebo: n=104 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n=311

	geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	• Ustekinumab 45 mg Q12W: n=103 • Ustekinumab 90 mg Q12W: n=104 • Placebo: n=104 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n=312 • Ustekinumab 45 mg Q12W: n=103 • Ustekinumab 90 mg Q12W: n=105 • Placebo: n=104
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, die die Studienteilnahme bis Woche 24 abgebrochen haben: <u>Ustekinumab 45 mg Q12W: n=3</u> • Mangelnde Wirksamkeit: n=1 • Widerruf der Zustimmung: n=1 • Andere Gründe: n=1 <u>Ustekinumab 90 mg Q12W: n=8</u> • UE: n=2 • Mangelnde Wirksamkeit: n=3 • Widerruf der Zustimmung: n=2 • Andere Gründe: n=1 <u>Placebo: n=18</u> • UE: n=7 • Mangelnde Wirksamkeit: n=6 • Widerruf der Zustimmung: n=4 • Lost-to-Follow-up: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 26. Februar 2010 DBL zu Woche 24: 21. März 2012 DBL zu Woche 60: 15. November 2012 Studienende: 21. November 2012 Die Studiendauer beträgt insgesamt 60 Wochen vorgeschaltet ist außerdem eine sechswöchigen Screening-Phase. Die 60 Wochen umfassen eine 24-wöchige verblindete placebo-kontrollierten Behandlungsphase, eine 28-wöchige verblindete aktive Behandlungsphase und einer 8-wöchige Follow-Up-Phase.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen: ABT-874: anti-interleukin 12/23 monoclonal antibody; ACR: American College of Rheumatology;		

ANCOVA: Analysis of covariance; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; bzw.: beziehungsweise; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease Activity Score; DBL: Data Base Lock; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; DMC: Datenüberwachungskomitee; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; HIV: Infektion mit dem menschlichen Immunschwächevirus; i.a.: intraarteriell; i.m.: intramuskulär; IL: Interleukin; IWRS: Interactive Web Response System; MCS: Mental Component Score; MTX: Methotrexat; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; Q12W: Verabreichung jede zwölfte Woche; RF: Rheumatoider Faktor; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; SJC: Swollen Joint Count; SUE: Schwerwiegendes UE; TJC: Tender Joint Count; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Anhang 4-E Abbildung 4-177: Flow-Chart Studie CNTO1275PSA3002 (PSUMMIT 2) bis Woche 24



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.

Anhang 4-F Tabelle 4-225: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COSMOS

Studie: CNTO1959PSA3003 (COSMOS)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie CNTO1959PSA3003 (COSMOS) Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNF α) Therapy (90)	A
Studienprotokoll der Studie CNTO1959PSA3003 (COSMOS) Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNF α) Therapy (115)	B
Statistical Analysis Plan der Studie CNTO1959PSA3003 (COSMOS) Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Participants with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (Anti-TNF α) Therapy (85)	C
Post-hoc Analyse der Studie CNTO1959PSA3001 (DISCOVER 1) (87)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** ☐ Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** ☐ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase IIIb Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, die Erzeugung der Zuteilungssequenz erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS) (A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungs-codes (A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung der Patienten (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5 ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie CNTO1959PSA3003 (COSMOS) wurde anhand adäquater Randomisierungsmethoden durchgeführt. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: ACR-Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ACR-Ansprechen als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung analysiert werden. Der Anteil fehlender Werte ist nachvollziehbar. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: TJC68 bzw. SJC66**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts TJC68 bzw. SJC66 als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: HAQ-DI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts HAQ-DI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: PatGA**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PatGA als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: PAP**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PAP als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: LEI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, mit entsprechender Symptomatik zur Baseline, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts LEI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: DSS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, mit entsprechender Symptomatik zur Baseline, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DSS als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: BASDAI**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, mit entsprechender Symptomatik zur Baseline, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen, fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts BASDAI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: PASI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, mit entsprechender Symptomatik zur Baseline, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: DLQI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, mit entsprechender Symptomatik zur Baseline, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen, fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DLQI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: FACIT-F

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts FACIT-F als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SF-36 als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-Label-Population, d.h. sie umfasst alle Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es sind keine Protokollverletzer oder Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Zahl aufgetreten (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein Jegliche UE

☒ ja ☐ nein Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

☒ ja ☐ nein Schwerwiegende UE

☒ ja ☐ nein UE, die zum Therapieabbruch führen

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch Jegliche UE

☒ niedrig ☐ hoch Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

☒ niedrig ☐ hoch Schwerwiegende UE

☒ niedrig ☐ hoch UE, die zum Therapieabbruch führen

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Anhang 4-F Tabelle 4-226: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DISCOVER 1

Studie: CNTO1959PSA3001 (DISCOVER 1)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie CNTO1959PSA3001 (DISCOVER 1) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti-TNF α Agent(s) (94)	A
Studienprotokoll der Studie CNTO1959PSA3001 (DISCOVER 1) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti-TNF α Agent(s) (119)	B
Statistical Analysis Plan der Studie CNTO1959PSA3001 (DISCOVER 1) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated With Biologic Anti-TNF α Agent(s) (117)	C
Post-hoc Analyse der Studie CNTO1959PSA3001 (DISCOVER 1) (87)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** ☐ Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** ☐ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, die Erzeugung der Zuteilungssequenz erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS) (A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungs-codes (A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung der Patienten (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5 ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie CNTO1959PSA3001 (DISCOVER 1) wurde mit Hilfe adäquater Randomisierungsmethoden durchgeführt. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: ACR-Ansprechen

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ACR-Ansprechen als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung analysiert werden. Der Anteil fehlender Werte ist nachvollziehbar. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: TJC68 bzw. SJC66**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts TJC68 bzw. SJC66 als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: HAQ-DI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts HAQ-DI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: PatGA**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PatGA als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: PAP**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PAP als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: LEI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, mit entsprechender Symptomatik zur Baseline, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts LEI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: DSS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, mit entsprechender Symptomatik zur Baseline, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DSS als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: BASDAI**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, mit entsprechender Symptomatik zur Baseline, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen, fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts BASDAI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: PASI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, mit entsprechender Symptomatik zur Baseline, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: FACIT-F

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts FACIT-F als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SF-36 als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-Label-Population, d.h. sie umfasst alle Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es sind keine Protokollverletzter oder Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Zahl aufgetreten (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein Jegliche UE

☒ ja ☐ nein Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

- ☒ ja ☐ nein **Schwerwiegende UE**
- ☒ ja ☐ nein **UE, die zum Therapieabbruch führen**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- ☒ **niedrig** ☐ **hoch** **Jegliche UE**
- ☒ **niedrig** ☐ **hoch** **Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**
- ☒ **niedrig** ☐ **hoch** **Schwerwiegende UE**
- ☒ **niedrig** ☐ **hoch** **UE, die zum Therapieabbruch führen**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Anhang 4-F Tabelle 4-227: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PSUMMIT 2

Studie: CNTO1275PSA3002 (PSUMMIT 2)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie CNTO1275PSA3002: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (116)	A
Studienprotokoll der Studie CNTO1275PSA3002: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (123)	B
Statistical Analysis Plan der Studie CNTO1275PSA3002: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (118)	C
Post-hoc Analyse der Studie CNTO1275PSA3002 (PSUMMIT 2) (87)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, die Erzeugung der Zuteilungssequenz erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS) oder interaktiven Voice Response System (interactive Voice Response System, IVRS) (A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines interaktiven Web Response Systems (Interactive Web Response System, IWRS). Jedem Patienten wurde ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen. Das Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Medikationsnummern oder Behandlungs-codes (A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung der Patienten (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, daher erfolgte Verblindung der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5 ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie CNTO1275PSA3002 (PSUMMIT 2) wurde mit Hilfe adäquater Randomisierungsmethoden durchgeführt. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: ACR-Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ACR-Ansprechen als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung analysiert werden. Der Anteil fehlender Werte ist nachvollziehbar. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: TJC68 bzw. SJC66**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts TJC68 bzw. SJC66 als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: HAQ-DI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts HAQ-DI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: PatGA**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PatGA als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: PAP**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PAP als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: LEI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, mit entsprechender Symptomatik zur Baseline, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts LEI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: DSS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, mit entsprechender Symptomatik zur Baseline, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DSS als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: BASDAI**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, mit entsprechender Symptomatik zur Baseline, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen, fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts BASDAI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: PASI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, mit entsprechender Symptomatik zur Baseline, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss, der Anteil fehlender und imputierter Werte sowie Studienabbrecher wird dargestellt. Fehlende Werte wurden adäquat berücksichtigt und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PASI als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: FACIT-F**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts FACIT-F als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Teilanwendungsgebietes B entsprechend, gemäß ihrer Zuteilung. Der Patientenfluss sowie die Anzahl Studienabbrecher wird dargestellt. Die Rücklaufquoten sind als sehr hoch anzusehen und tragen nicht zur Verzerrung der Ergebnisse bei (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (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:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SF-36 als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, neben den Patienten und den behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden auch die Endpunkterheber verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-Label-Population, d.h. sie umfasst alle Patienten gemäß der Definition des Teilanwendungsgebiets B, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es sind keine Protokollverletzter oder Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Zahl aufgetreten (D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein **Jegliche UE**

☒ ja ☐ nein **Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**

☒ ja ☐ nein **Schwerwiegende UE**

☒ ja ☐ nein **UE, die zum Therapieabbruch führen**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch **Jegliche UE**

☒ niedrig ☐ hoch **Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**

☒ niedrig ☐ hoch **Schwerwiegende UE**

☒ niedrig ☐ hoch **UE, die zum Therapieabbruch führen**

Begründung für die Einstufung:

Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte B.1 bis B.4, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene, ist das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses ist durch die doppelte Verblindung weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung analysiert wurden. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifischen) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

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: Ergebnissteuerte 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:

Anhang 4-G: Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).

Anhang 4-H: Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.

Anhang 4-I: Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

Anhang 4-J: Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung _____ verblindet war. In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung* *inadäquater* *statistischer* *Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant)

In diesem Anhang 4-G werden, zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.2.1.3.2 präsentierten Subgruppenanalysen, alle Subgruppenanalysen der drei Studien COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 präsentiert. Dies geschieht unabhängig von ihrem p-Interaktionswert für alle Endpunkte, bei denen eine der resultierenden Subgruppen mindestens 10 Patienten umfasst (für kontinuierliche Endpunkte) bzw. in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind (für binäre Endpunkte).

Studie COSMOS

Es werden die Subgruppenanalysen zu Woche 24 dargestellt.

Studie DISCOVER 1

Es werden die Subgruppenanalysen zu Woche 24 dargestellt.

Studie PSUMMIT 2

Es werden die Subgruppenanalysen zu Woche 24 dargestellt.

Studie COSMOS

Anhang 4-G Tabelle 4-1: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	79/173 (45,7%)	16/86 (18,6%)	3,68 [1,98; 6,83] p<0,0001	2,45 [1,53; 3,93] p=0,0002	27,10% [16,00%; 38,10%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	38/75 (50,7%)	8/47 (17,0%)	5,01 [2,07; 12,13] p=0,0002	2,98 [1,52; 5,82] p=0,0014	33,60% [18,00%; 49,20%] p<0,0001
Weiblich	41/98 (41,8%)	8/39 (20,5%)	2,79 [1,16; 6,68] p=0,0192	2,04 [1,05; 3,95] p=0,0344	21,30% [5,30%; 37,30%] p=0,0090
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	20/45 (44,4%)	5/16 (31,3%)	1,76 [0,53; 5,90] p=0,3606	1,42 [0,64; 3,15] p=0,3863	13,20% [-13,80%; 40,10%] p=0,3374
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	32/60 (53,3%)	4/29 (13,8%)	7,14 [2,21; 23,04] p=0,0004	3,87 [1,51; 9,90] p=0,0048	39,50% [21,70%; 57,30%] p<0,0001
Adipös (≥ 30)	27/68 (39,7%)	7/40 (17,5%)	3,10 [1,20; 8,02] p=0,0169	2,27 [1,09; 4,73] p=0,0287	22,20% [5,70%; 38,80%] p=0,0085

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	3/5 (60,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00% [17,10%; 100,00%] p=0,0062
≥ 1 bis <3	12/30 (40,0%)	4/14 (28,6%)	1,67 [0,42; 6,56] p=0,4681	1,40 [0,55; 3,57] p=0,4816	11,40% [-18,00%; 40,90%] p=0,4469
3 oder mehr	64/138 (46,4%)	12/71 (16,9%)	4,25 [2,10; 8,61] p<0,0001	2,74 [1,59; 4,74] p=0,0003	29,50% [17,40%; 41,50%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	8/15 (53,3%)	3/6 (50,0%)	1,14 [0,17; 7,60] p=0,8927	1,07 [0,42; 2,70] p=0,8918	3,30% [-44,00%; 50,60%] p=0,8902
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	26/55 (47,3%)	4/26 (15,4%)	4,93 [1,50; 16,20] p=0,0058	3,07 [1,20; 7,89] p=0,0197	31,90% [12,70%; 51,00%] p=0,0011
mutilierende Arthritis	2/2 (100,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
asymmetrische periphere Arthritis	28/60 (46,7%)	3/31 (9,7%)	8,17 [2,24; 29,79] p=0,0004	4,82 [1,59; 14,62] p=0,0054	37,00% [20,60%; 53,30%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Spondylitis mit peripherer Arthritis	14/40 (35,0%)	6/22 (27,3%)	1,44 [0,46; 4,50] p=0,5368	1,28 [0,57; 2,86] p=0,5423	7,70% [-16,00%; 31,50%] p=0,5239
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	51/106 (48,1%)	11/58 (19,0%)	3,96 [1,85; 8,46] p=0,0002	2,54 [1,44; 4,47] p=0,0013	29,10% [15,30%; 43,00%] p<0,0001
≥ 10 bis <15	18/39 (46,2%)	3/19 (15,8%)	4,57 [1,15; 18,25] p=0,0252	2,92 [0,98; 8,71] p=0,0543	30,40% [7,70%; 53,00%] p=0,0086
>15	10/28 (35,7%)	2/9 (22,2%)	1,94 [0,34; 11,20] p=0,4581	1,61 [0,43; 6,01] p=0,4809	13,50% [-19,00%; 45,90%] p=0,4150
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	9/25 (36,0%)	2/19 (10,5%)	4,78 [0,89; 25,59] p=0,0560	3,42 [0,83; 14,03] p=0,0877	25,50% [2,10%; 48,80%] p=0,0324
10 to 15	25/43 (58,1%)	4/25 (16,0%)	7,29 [2,13; 24,92] p=0,0008	3,63 [1,43; 9,24] p=0,0067	42,10% [21,50%; 62,70%] p<0,0001
>15	45/105 (42,9%)	10/42 (23,8%)	2,40 [1,07; 5,39] p=0,0317	1,80 [1,00; 3,23] p=0,0487	19,00% [3,10%; 35,00%] p=0,0195
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	18/42 (42,9%)	6/26 (23,1%)	2,50 [0,83; 7,50] p=0,0997	1,86 [0,85; 4,07] p=0,1217	19,80% [-2,30%; 41,80%] p=0,0787
≥ 1 bis ≤ 2	55/114 (48,2%)	10/57 (17,5%)	4,38 [2,02; 9,51] p=0,0001	2,75 [1,52; 4,98] p=0,0008	30,70% [17,20%; 44,20%] p<0,0001
>2	6/16 (37,5%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	37,50% [13,80%; 61,20%] p=0,0019
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	30/62 (48,4%)	6/31 (19,4%)	3,91 [1,41; 10,84] p=0,0070	2,50 [1,17; 5,36] p=0,0186	29,00% [10,40%; 47,70%] p=0,0023
Ohne Daktylitis	49/111 (44,1%)	10/55 (18,2%)	3,56 [1,63; 7,77] p=0,0010	2,43 [1,33; 4,42] p=0,0037	26,00% [12,20%; 39,70%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	53/118 (44,9%)	11/56 (19,6%)	3,34 [1,57; 7,08] p=0,0013	2,29 [1,30; 4,03] p=0,0042	25,30% [11,50%; 39,00%] p=0,0003
Ohne Enthesitis	26/55 (47,3%)	5/30 (16,7%)	4,48 [1,50; 13,42] p=0,0054	2,84 [1,22; 6,62] p=0,0159	30,60% [11,80%; 49,40%] p=0,0014
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<12	46/108 (42,6%)	10/57 (17,5%)	3,49 [1,59; 7,62] p=0,0013	2,43 [1,33; 4,44] p=0,0040	25,00% [11,50%; 38,60%] p=0,0003
≥ 12 bis < 20	15/29 (51,7%)	5/18 (27,8%)	2,79 [0,79; 9,85] p=0,1103	1,86 [0,82; 4,24] p=0,1391	23,90% [-3,60%; 51,50%] p=0,0884
>20	18/35 (51,4%)	1/11 (9,1%)	10,59 [1,22; 91,80] p=0,0139	5,66 [0,85; 37,68] p=0,0733	42,30% [18,60%; 66,10%] p=0,0005
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	13/39 (33,3%)	5/29 (17,2%)	2,40 [0,74; 7,74] p=0,1398	1,93 [0,78; 4,82] p=0,1568	16,10% [-4,10%; 36,30%] p=0,1184
≥ 3% bis < 10%	20/49 (40,8%)	4/24 (16,7%)	3,45 [1,02; 11,63] p=0,0404	2,45 [0,94; 6,37] p=0,0663	24,10% [3,90%; 44,40%] p=0,0197
≥ 10% bis < 20%	17/29 (58,6%)	3/12 (25,0%)	4,25 [0,95; 19,07] p=0,0529	2,35 [0,84; 6,55] p=0,1037	33,60% [3,30%; 64,00%] p=0,0300
>20%	29/56 (51,8%)	4/21 (19,0%)	4,57 [1,36; 15,29] p=0,0102	2,72 [1,09; 6,80] p=0,0326	32,70% [11,40%; 54,00%] p=0,0026
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1	74/155 (47,7%)	15/75 (20,0%)	3,65 [1,91; 6,98] p<0,0001	2,39 [1,48; 3,86] p=0,0004	27,70% [15,80%; 39,70%] p<0,0001
2	5/18 (27,8%)	1/11 (9,1%)	3,85 [0,39; 38,36] p=0,2362	3,06 [0,41; 22,84] p=0,2765	18,70% [-8,10%; 45,50%] p=0,1713
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	66/144 (45,8%)	14/69 (20,3%)	3,32 [1,70; 6,51] p=0,0003	2,26 [1,37; 3,73] p=0,0014	25,50% [13,00%; 38,00%] p<0,0001
Unerwünschtes Ereignis	10/22 (45,5%)	2/15 (13,3%)	5,42 [0,98; 29,92] p=0,0432	3,41 [0,87; 13,40] p=0,0791	32,10% [5,10%; 59,10%] p=0,0197
Anderer Grund	3/7 (42,9%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexate zu Baseline					
Therapie erhalten	52/104 (50,0%)	11/50 (22,0%)	3,54 [1,64; 7,67] p=0,0010	2,27 [1,30; 3,96] p=0,0038	28,00% [13,00%; 43,00%] p=0,0002
Therapie nicht erhalten	27/69 (39,1%)	5/36 (13,9%)	3,99 [1,38; 11,52] p=0,0079	2,82 [1,19; 6,69] p=0,0189	25,20% [9,10%; 41,40%] p=0,0022
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	79/173 (45,7%)	16/86 (18,6%)	3,68 [1,98; 6,83] p<0,0001	2,45 [1,53; 3,93] p=0,0002	27,10% [16,00%; 38,10%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	4/12 (33,3%)	1/5 (20,0%)	2,00 [0,16; 24,33] p=0,5938	1,67 [0,24; 11,45] p=0,6034	13,30% [-30,70%; 57,40%] p=0,5530
1	56/116 (48,3%)	12/55 (21,8%)	3,34 [1,60; 6,98] p=0,0010	2,21 [1,30; 3,78] p=0,0036	26,50% [12,30%; 40,70%] p=0,0003
2	14/33 (42,4%)	3/21 (14,3%)	4,42 [1,09; 18,00] p=0,0315	2,97 [0,97; 9,11] p=0,0569	28,10% [5,60%; 50,70%] p=0,0144
3 oder mehr	5/12 (41,7%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [13,80%; 69,60%] p=0,0034
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	1/3 (33,3%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207
Therapie nicht erhalten	78/170 (45,9%)	16/84 (19,0%)	3,60 [1,93; 6,71] p<0,0001	2,41 [1,50; 3,85] p=0,0002	26,80% [15,60%; 38,10%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	16/30 (53,3%)	4/17 (23,5%)	3,71 [0,98; 14,05] p=0,0495	2,27 [0,90; 5,69] p=0,0813	29,80% [2,90%; 56,70%] p=0,0301
Therapie nicht erhalten	63/143 (44,1%)	12/69 (17,4%)	3,74 [1,85; 7,57] p=0,0001	2,53 [1,47; 4,38] p=0,0009	26,70% [14,60%; 38,80%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	43/93 (46,2%)	6/44 (13,6%)	5,45 [2,10; 14,12] p=0,0002	3,39 [1,56; 7,36] p=0,0020	32,60% [18,30%; 46,90%] p<0,0001
Therapie nicht erhalten	36/80 (45,0%)	10/42 (23,8%)	2,62 [1,14; 6,04] p=0,0223	1,89 [1,04; 3,42] p=0,0353	21,20% [4,30%; 38,10%] p=0,0138
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	51/111 (45,9%)	6/42 (14,3%)	5,10 [1,99; 13,07] p=0,0003	3,22 [1,49; 6,93] p=0,0029	31,70% [17,60%; 45,70%] p<0,0001
>90	28/62 (45,2%)	10/44 (22,7%)	2,80 [1,18; 6,65] p=0,0182	1,99 [1,08; 3,66] p=0,0274	22,40% [4,90%; 39,90%] p=0,0121
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	57/125 (45,6%)	12/62 (19,4%)	3,49 [1,70; 7,19] p=0,0005	2,36 [1,37; 4,05] p=0,0020	26,20% [13,10%; 39,40%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis < 2	7/19 (36,8%)	1/12 (8,3%)	6,42 [0,68; 60,84] p=0,0822	4,42 [0,62; 31,60] p=0,1385	28,50% [1,80%; 55,20%] p=0,0366
≥ 2	14/28 (50,0%)	3/12 (25,0%)	3,00 [0,67; 13,47] p=0,1478	2,00 [0,70; 5,70] p=0,1947	25,00% [-5,70%; 55,70%] p=0,1106
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	36/63 (57,1%)	6/28 (21,4%)	4,89 [1,74; 13,71] p=0,0017	2,67 [1,27; 5,59] p=0,0095	35,70% [16,20%; 55,20%] p=0,0003
≥ 45 bis < 65	36/91 (39,6%)	9/51 (17,6%)	3,06 [1,33; 7,03] p=0,0073	2,24 [1,18; 4,27] p=0,0142	21,90% [7,40%; 36,40%] p=0,0031
≥ 65	7/19 (36,8%)	1/7 (14,3%)	3,50 [0,35; 35,37] p=0,2784	2,58 [0,38; 17,38] p=0,3304	22,60% [-11,20%; 56,40%] p=0,1909
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-2: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/173 (7,5%)	1/86 (1,2%)	6,91 [0,89; 53,70] p=0,0336	6,46 [0,86; 48,59] p=0,0699	6,40% [1,80%; 10,90%] p=0,0060
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	10/75 (13,3%)	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [5,60%; 21,00%] p=0,0007
Weiblich	3/98 (3,1%)	1/39 (2,6%)	1,20 [0,12; 11,90] p=0,8765	1,19 [0,13; 11,13] p=0,8764	0,50% [-5,50%; 6,50%] p=0,8714
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	2/45 (4,4%)	1/16 (6,3%)	0,70 [0,06; 8,26] p=0,7760	0,71 [0,07; 7,32] p=0,7744	-1,80% [-15,10%; 11,50%] p=0,7902
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	10/60 (16,7%)	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [7,20%; 26,10%] p=0,0005
Adipös (≥ 30)	1/68 (1,5%)	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50% [-1,40%; 4,30%] p=0,3137
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	1/5 (20,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635
≥ 1 bis <3	1/30 (3,3%)	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,30% [-3,10%; 9,80%] p=0,3091
3 oder mehr	11/138 (8,0%)	1/71 (1,4%)	6,06 [0,77; 47,94] p=0,0540	5,66 [0,75; 42,96] p=0,0937	6,60% [1,30%; 11,80%] p=0,0149
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	9/106 (8,5%)	1/58 (1,7%)	5,29 [0,65; 42,83] p=0,0843	4,92 [0,64; 37,91] p=0,1258	6,80% [0,50%; 13,00%] p=0,0346
≥ 10 bis <15	3/39 (7,7%)	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-0,70%; 16,10%] p=0,0714
>15	1/28 (3,6%)	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,60% [-3,30%; 10,40%] p=0,3085
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	3/42 (7,1%)	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-0,60%; 14,90%] p=0,0723

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis ≤ 2	9/114 (7,9%)	1/57 (1,8%)	4,80 [0,59; 38,86] p=0,1077	4,50 [0,58; 34,66] p=0,1487	6,10% [0,10%; 12,20%] p=0,0452
>2	1/16 (6,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,30% [-5,60%; 18,10%] p=0,3017
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	9/118 (7,6%)	1/56 (1,8%)	4,54 [0,56; 36,76] p=0,1230	4,27 [0,56; 32,89] p=0,1633	5,80% [-0,10%; 11,80%] p=0,0528
Ohne Enthesitis	4/55 (7,3%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,30% [0,40%; 14,10%] p=0,0378
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	12/155 (7,7%)	1/75 (1,3%)	6,21 [0,79; 48,68] p=0,0490	5,81 [0,77; 43,83] p=0,0881	6,40% [1,50%; 11,40%] p=0,0111
2	1/18 (5,6%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-5,00%; 16,10%] p=0,3035
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	10/144 (6,9%)	1/69 (1,4%)	5,08 [0,64; 40,47] p=0,0907	4,79 [0,63; 36,69] p=0,1314	5,50% [0,50%; 10,50%] p=0,0319

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschtes Ereignis	2/22 (9,1%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10% [-2,90%; 21,10%] p=0,1380
Anderer Grund	1/7 (14,3%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-11,60%; 40,20%] p=0,2801
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	10/104 (9,6%)	0/50 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,60% [3,90%; 15,30%] p=0,0009
Therapie nicht erhalten	3/69 (4,3%)	1/36 (2,8%)	1,59 [0,16; 15,87] p=0,6914	1,56 [0,17; 14,51] p=0,6934	1,60% [-5,60%; 8,80%] p=0,6695
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie nicht erhalten	13/173 (7,5%)	1/86 (1,2%)	6,91 [0,89; 53,70] p=0,0336	6,46 [0,86; 48,59] p=0,0699	6,40% [1,80%; 10,90%] p=0,0060
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	0/12 (0,0%)	1/5 (20,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-55,10%; 15,10%] p=0,2635
1	10/116 (8,6%)	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,60% [3,50%; 13,70%] p=0,0009

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
2	2/33 (6,1%)	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [-2,10%; 14,20%] p=0,1445
3 oder mehr	1/12 (8,3%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/3 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	13/170 (7,6%)	1/84 (1,2%)	6,87 [0,88; 53,45] p=0,0342	6,42 [0,85; 48,28] p=0,0707	6,50% [1,80%; 11,10%] p=0,0062
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	4/30 (13,3%)	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [1,20%; 25,50%] p=0,0317
Therapie nicht erhalten	9/143 (6,3%)	1/69 (1,4%)	4,57 [0,57; 36,80] p=0,1199	4,34 [0,56; 33,60] p=0,1595	4,80% [0,00%; 9,70%] p=0,0516

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	10/125 (8,0%)	1/62 (1,6%)	5,30 [0,66; 42,41] p=0,0814	4,96 [0,65; 37,88] p=0,1226	6,40% [0,70%; 12,10%] p=0,0280
≥ 1 bis < 2	0/19 (0,0%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥2	3/28 (10,7%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,70% [-0,70%; 22,20%] p=0,0668
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-3: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Gesamtpopulation	168	20,99 (13,40)	11,81 (0,59)	-8,05 (0,64)	83	18,06 (10,86)	15,81 (0,85)	-4,16 (0,92)	-3,89 [-6,09; -1,69] p=0,0006	-0,47 [-0,73; -0,20]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	71	18,63 (12,59)	9,52 (0,82)	-8,92 (0,89)	46	18,75 (11,51)	14,93 (1,03)	-3,42 (1,11)	-5,50 [-8,30; -2,70] p=0,0001	-0,73 [-1,11; -0,35]
Weiblich	97	22,79 (13,78)	13,65 (0,84)	-7,52 (0,90)	37	17,23 (10,11)	16,62 (1,35)	-4,72 (1,46)	-2,80 [-6,19; 0,59] p=0,1047	-0,31 [-0,69; 0,07]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m²) zu Baseline										
Normal (<25)	42	21,90 (14,72)	11,07 (1,21)	-8,90 (1,33)	16	16,25 (12,31)	13,63 (2,00)	-6,58 (2,20)	-2,32 [-7,44; 2,79] p=0,3703	-0,26 [-0,84; 0,31]
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	59	19,86 (13,07)	9,86 (0,94)	-8,76 (1,01)	28	16,07 (8,56)	16,70 (1,37)	-2,03 (1,47)	-6,73 [-10,30; -3,21] p=0,0002	-0,86 [-1,33; -0,39]
Adipös (≥ 30)	67	21,38 (12,89)	14,06 (0,95)	-6,87 (1,02)	38	20,50 (11,51)	16,18 (1,26)	-4,84 (1,36)	-2,03 [-5,38; 1,32] p=0,2341	-0,24 [-0,64; 0,16]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<1	5	34,40 (24,09)	16,96 (3,95)	-12,49 (4,27)	1	NA (NA)	28,19 (9,17)	-1,53 (9,97)	-10,97 [-34,10; 12,19] p=0,3335	-0,92 [-3,24; 1,40]
≥ 1 bis <3	30	18,98 (10,91)	12,58 (1,10)	-5,44 (1,18)	14	15,93 (9,12)	13,38 (1,62)	-4,74 (1,73)	-0,70 [-4,86; 3,46] p=0,7383	-0,11 [-0,74; 0,53]
3 oder mehr	133	20,94 (13,26)	11,46 (0,68)	-8,52 (0,74)	68	18,66 (11,14)	16,08 (0,95)	-3,99 (1,03)	-4,53 [-7,02; -2,03] p=0,0004	-0,53 [-0,83; -0,23]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA										
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	14	20,68 (8,12)	8,30 (2,13)	-10,31 (2,32)	6	13,83 (6,18)	13,22 (3,38)	-5,54 (3,70)	-4,76 [-13,90; 4,32] p=0,2945	-0,52 [-1,49; 0,45]
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	55	25,49 (15,51)	14,85 (1,15)	-8,88 (1,24)	25	19,92 (12,10)	19,74 (1,71)	-4,13 (1,83)	-4,75 [-9,12; -0,38] p=0,0334	-0,51 [-0,99; -0,03]
mutilierende Arthritis	2	37,00 (32,53)	NA (NA)	NA (NA)	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
asymetrische periphere Arthritis	57	16,85 (10,99)	10,14 (0,81)	-5,67 (0,90)	30	14,81 (9,34)	12,83 (1,12)	-2,95 (1,25)	-2,72 [-5,76; 0,33] p=0,0797	-0,40 [-0,84; 0,05]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Spondylitis mit peripherer Arthritis	39	20,20 (12,47)	11,57 (1,28)	-8,97 (1,36)	21	21,73 (11,39)	15,65 (1,75)	-5,01 (1,87)	-3,96 [-8,54; 0,63] p=0,0904	-0,46 [-0,99; 0,08]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline										
<10	104	16,75 (11,00)	9,10 (0,66)	-6,73 (0,71)	56	14,19 (7,72)	12,27 (0,90)	-3,67 (0,96)	-3,06 [-5,41; -0,71] p=0,0108	-0,42 [-0,75; -0,10]
≥ 10 bis <15	37	21,68 (9,88)	11,40 (1,22)	-10,32 (1,29)	18	23,11 (12,18)	17,94 (1,75)	-3,98 (1,88)	-6,34 [-10,90; -1,82] p=0,0063	-0,79 [-1,37; -0,21]
>15	27	36,07 (15,09)	24,62 (2,04)	-10,44 (2,26)	9	32,33 (9,80)	28,51 (3,54)	-6,35 (3,94)	-4,09 [-13,20; 4,97] p=0,3713	-0,34 [-1,10; 0,42]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline										
<10	24	6,76 (1,90)	3,86 (0,60)	-2,96 (0,64)	19	6,95 (1,77)	4,72 (0,67)	-2,11 (0,73)	-0,85 [-2,77; 1,07] p=0,3834	-0,26 [-0,87; 0,34]
10 to 15	43	12,06 (1,63)	6,89 (0,67)	-5,45 (0,72)	23	12,80 (1,58)	11,51 (0,91)	-0,80 (0,98)	-4,65 [-7,06; -2,25] p=0,0002	-0,98 [-1,51; -0,44]
>15	101	28,03 (12,77)	16,65 (0,95)	-10,71 (1,03)	41	26,21 (9,97)	21,19 (1,50)	-6,24 (1,63)	-4,48 [-8,28; -0,67] p=0,0212	-0,43 [-0,80; -0,06]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline										
<1	40	13,82 (7,07)	6,97 (0,88)	-6,83 (0,94)	24	14,66 (9,73)	10,62 (1,13)	-3,30 (1,21)	-3,53 [-6,56; -0,50] p=0,0228	-0,59 [-1,10; -0,07]
≥ 1 bis ≤ 2	111	23,13 (14,07)	13,33 (0,79)	-8,43 (0,85)	56	19,51 (11,15)	17,46 (1,11)	-4,39 (1,20)	-4,04 [-6,94; -1,13] p=0,0066	-0,45 [-0,77; -0,12]
>2	16	24,63 (15,44)	14,54 (1,98)	-9,34 (2,13)	3	20,00 (11,53)	19,44 (4,57)	-4,53 (4,92)	-4,81 [-15,60; 5,99] p=0,3751	-0,54 [-1,79; 0,71]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline										
Mit Daktylitis	60	23,70 (14,38)	12,85 (1,05)	-9,19 (1,15)	31	19,13 (10,50)	19,10 (1,47)	-2,98 (1,61)	-6,22 [-10,10; -2,30] p=0,0020	-0,69 [-1,14; -0,25]
Ohne Daktylitis	108	19,48 (12,63)	11,21 (0,71)	-7,42 (0,76)	52	17,46 (11,11)	13,95 (1,02)	-4,85 (1,10)	-2,57 [-5,20; 0,06] p=0,0558	-0,32 [-0,66; 0,01]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline										
Mit Enthesitis	115	24,21 (14,08)	14,34 (0,78)	-8,61 (0,84)	53	20,88 (11,78)	18,33 (1,14)	-4,72 (1,24)	-3,90 [-6,84; -0,95] p=0,0097	-0,43 [-0,76; -0,10]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Ohne Enthesitis	53	14,08 (8,41)	6,71 (0,83)	-6,86 (0,87)	30	12,80 (6,21)	10,59 (1,11)	-3,10 (1,17)	-3,76 [-6,65; -0,87] p=0,0111	-0,58 [-1,04; -0,13]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline										
<12	104	21,02 (13,46)	11,80 (0,76)	-7,79 (0,81)	54	17,35 (9,80)	15,78 (1,05)	-4,01 (1,13)	-3,78 [-6,53; -1,02] p=0,0073	-0,45 [-0,78; -0,12]
≥ 12 bis < 20	29	16,19 (5,64)	10,22 (1,40)	-8,69 (1,50)	18	22,94 (14,24)	14,30 (1,80)	-4,29 (1,93)	-4,40 [-9,35; 0,55] p=0,0807	-0,53 [-1,13; 0,07]
>20	34	24,98 (16,58)	13,22 (1,35)	-8,73 (1,53)	11	13,73 (7,28)	18,61 (2,42)	-3,71 (2,75)	-5,02 [-11,40; 1,35] p=0,1205	-0,55 [-1,24; 0,14]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline										
<3%	38	25,10 (16,76)	14,45 (1,41)	-7,11 (1,53)	26	17,72 (10,47)	17,16 (1,69)	-4,82 (1,84)	-2,30 [-7,07; 2,48] p=0,3434	-0,24 [-0,74; 0,26]
≥ 3% bis < 10%	46	16,54 (8,02)	9,93 (0,92)	-6,95 (0,98)	24	17,59 (10,36)	14,71 (1,29)	-2,13 (1,38)	-4,82 [-8,16; -1,47] p=0,0050	-0,71 [-1,22; -0,20]
≥ 10% bis < 20%	29	18,05 (9,45)	7,79 (1,19)	-10,40 (1,26)	12	18,42 (11,44)	12,75 (1,84)	-5,42 (1,96)	-4,98 [-9,58; -0,37] p=0,0343	-0,72 [-1,41; -0,03]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
>20%	55	23,54 (15,00)	13,58 (1,14)	-8,55 (1,26)	21	18,86 (12,29)	17,39 (1,86)	-4,76 (2,05)	-3,79 [-8,55; 0,98] p=0,1188	-0,40 [-0,91; 0,11]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor										
1	151	21,32 (13,82)	11,73 (0,64)	-8,33 (0,69)	73	17,87 (10,78)	15,74 (0,92)	-4,44 (1,00)	-3,89 [-6,28; -1,50] p=0,0015	-0,46 [-0,74; -0,17]
2	17	18,11 (8,78)	12,54 (1,49)	-5,63 (1,61)	10	19,36 (11,83)	16,48 (1,92)	-1,84 (2,08)	-3,80 [-9,08; 1,48] p=0,1553	-0,56 [-1,35; 0,24]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor										
Mangelnde Wirksamkeit	139	20,94 (13,58)	11,80 (0,64)	-7,92 (0,69)	66	17,84 (10,81)	15,04 (0,93)	-4,83 (1,00)	-3,10 [-5,49; -0,70] p=0,0114	-0,38 [-0,68; -0,08]
Unerwünschtes Ereignis	22	20,14 (11,13)	10,49 (1,63)	-8,46 (1,77)	15	17,00 (8,86)	17,18 (1,98)	-1,81 (2,14)	-6,65 [-12,20; -1,11] p=0,0191	-0,78 [-1,47; -0,10]
Anderer Grund	7	24,57 (17,32)	17,49 (3,60)	-9,10 (3,88)	2	33,50 (21,92)	27,30 (6,78)	0,86 (7,32)	-9,97 [-27,30; 7,39] p=0,2452	-0,86 [-2,52; 0,80]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Therapie erhalten	102	20,55 (11,23)	10,96 (0,79)	-8,87 (0,84)	48	18,32 (10,88)	15,42 (1,15)	-4,51 (1,22)	-4,36 [-7,28; -1,44] p=0,0036	-0,51 [-0,86; -0,16]
Therapie nicht erhalten	66	21,66 (16,19)	13,10 (0,87)	-6,79 (0,96)	35	17,70 (10,98)	16,37 (1,20)	-3,63 (1,32)	-3,16 [-6,39; 0,07] p=0,0550	-0,40 [-0,82; 0,01]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline										
Therapie nicht erhalten	168	20,99 (13,40)	11,81 (0,59)	-8,05 (0,64)	83	18,06 (10,86)	15,81 (0,85)	-4,16 (0,92)	-3,89 [-6,09; -1,69] p=0,0006	-0,47 [-0,73; -0,20]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD										
Keine	11	25,58 (18,33)	13,21 (2,30)	-9,10 (2,70)	5	17,40 (14,15)	16,49 (3,43)	-5,58 (4,05)	-3,53 [-13,50; 6,48] p=0,4769	-0,37 [-1,44; 0,70]
1	114	21,44 (13,32)	11,99 (0,72)	-8,13 (0,78)	53	17,35 (10,80)	16,12 (1,06)	-4,13 (1,13)	-4,00 [-6,71; -1,29] p=0,0039	-0,48 [-0,81; -0,15]
2	32	17,22 (9,30)	10,70 (1,25)	-7,44 (1,34)	21	19,33 (10,56)	14,30 (1,56)	-3,74 (1,66)	-3,71 [-7,94; 0,53] p=0,0855	-0,48 [-1,04; 0,08]
3 oder mehr	11	22,42 (17,12)	11,93 (2,67)	-8,61 (2,90)	4	21,20 (12,07)	18,16 (4,42)	-3,15 (4,89)	-5,46 [-17,00; 6,03] p=0,3433	-0,53 [-1,70; 0,63]

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

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast										
Therapie erhalten	3	20,33 (12,66)	13,32 (2,10)	-4,98 (2,18)	2	15,50 (3,54)	17,52 (2,58)	-1,03 (2,68)	-3,95 [-11,00; 3,15] p=0,2647	-0,76 [-2,82; 1,30]
Therapie nicht erhalten	165	21,00 (13,45)	11,79 (0,60)	-8,10 (0,65)	81	18,12 (10,97)	15,76 (0,86)	-4,24 (0,93)	-3,86 [-6,10; -1,62] p=0,0008	-0,46 [-0,73; -0,19]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
Therapie erhalten	30	22,69 (13,07)	10,79 (1,45)	-9,95 (1,55)	16	17,29 (9,01)	14,96 (1,97)	-5,93 (2,12)	-4,01 [-9,22; 1,19] p=0,1298	-0,47 [-1,08; 0,15]
Therapie nicht erhalten	138	20,63 (13,48)	12,02 (0,65)	-7,65 (0,70)	67	18,25 (11,32)	16,03 (0,94)	-3,73 (1,01)	-3,92 [-6,34; -1,49] p=0,0016	-0,47 [-0,77; -0,18]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline										
Therapie erhalten	90	18,43 (11,20)	9,80 (0,72)	-7,86 (0,77)	42	16,46 (9,51)	14,77 (1,05)	-3,05 (1,13)	-4,81 [-7,50; -2,12] p=0,0005	-0,66 [-1,03; -0,28]
Therapie nicht erhalten	78	23,96 (15,10)	14,07 (0,97)	-8,23 (1,06)	41	19,74 (12,00)	17,04 (1,34)	-5,35 (1,46)	-2,88 [-6,44; 0,68] p=0,1121	-0,31 [-0,69; 0,07]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
≤ 90	107	21,36 (14,67)	11,48 (0,76)	-8,38 (0,82)	41	16,55 (11,74)	16,05 (1,24)	-3,98 (1,33)	-4,40 [-7,48; -1,32] p=0,0053	-0,52 [-0,88; -0,15]
>90	61	20,32 (10,82)	12,41 (0,94)	-7,41 (1,01)	42	19,50 (9,86)	15,52 (1,12)	-4,37 (1,22)	-3,04 [-6,16; 0,08] p=0,0562	-0,38 [-0,78; 0,01]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline										
<1	121	20,68 (13,14)	11,71 (0,71)	-8,14 (0,76)	61	18,29 (10,79)	15,85 (1,00)	-4,11 (1,07)	-4,03 [-6,61; -1,45] p=0,0023	-0,48 [-0,79; -0,17]
≥ 1 bis < 2	19	21,72 (14,94)	14,02 (1,35)	-5,64 (1,47)	10	17,67 (13,64)	18,72 (1,80)	-0,85 (1,98)	-4,78 [-9,77; 0,20] p=0,0598	-0,73 [-1,52; 0,06]
≥ 2	27	22,34 (13,88)	11,05 (1,41)	-9,25 (1,48)	12	17,25 (8,85)	13,21 (2,12)	-7,33 (2,23)	-1,92 [-7,27; 3,42] p=0,4764	-0,24 [-0,93; 0,44]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	62	19,26 (12,54)	8,66 (0,90)	-9,40 (0,99)	27	16,64 (11,84)	14,89 (1,36)	-3,33 (1,50)	-6,07 [-9,63; -2,51] p=0,0009	-0,77 [-1,24; -0,31]
≥ 45 bis < 65	90	21,38 (13,57)	13,07 (0,82)	-7,12 (0,88)	49	18,04 (9,29)	16,27 (1,10)	-4,02 (1,18)	-3,09 [-6,00; -0,19] p=0,0368	-0,37 [-0,72; -0,02]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
≥ 65	16	24,81 (15,04)	16,42 (2,24)	-8,06 (2,40)	7	23,86 (16,49)	16,39 (3,47)	-8,39 (3,74)	0,33 [-8,55; 9,20] p=0,9419	0,03 [-0,86; 0,92]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt

b: Dargestellt anhand von Hedges' g

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TJC68: Tender Joint Count; TNF: Tumornekrosefaktor

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)

Anhang 4-G Tabelle 4-4: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	168	10,21 (6,80)	4,62 (0,34)	-5,10 (0,36)	83	8,95 (5,79)	7,16 (0,48)	-2,63 (0,51)	-2,47 [-3,70; -1,24] p<0,0001	-0,53 [-0,80; -0,26]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	71	9,43 (6,42)	3,69 (0,46)	-5,49 (0,49)	46	9,13 (6,06)	6,88 (0,58)	-2,32 (0,61)	-3,17 [-4,71; -1,64] p<0,0001	-0,77 [-1,15; -0,38]
Weiblich	97	10,81 (7,05)	5,34 (0,47)	-4,86 (0,51)	37	8,74 (5,52)	7,44 (0,76)	-2,83 (0,82)	-2,02 [-3,92; -0,13] p=0,0362	-0,40 [-0,79; -0,02]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline										
Normal (<25)	42	10,09 (6,41)	5,29 (0,68)	-4,78 (0,73)	16	10,69 (8,78)	6,65 (1,11)	-3,31 (1,20)	-1,46 [-4,23; 1,31] p=0,2981	-0,30 [-0,88; 0,27]
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	59	9,65 (7,51)	3,98 (0,56)	-5,48 (0,60)	28	8,97 (6,00)	7,64 (0,82)	-1,86 (0,87)	-3,62 [-5,69; -1,55] p=0,0007	-0,78 [-1,25; -0,32]
Adipös (≥ 30)	67	10,78 (6,44)	4,73 (0,52)	-5,06 (0,56)	38	8,32 (3,96)	7,09 (0,69)	-2,82 (0,75)	-2,25 [-4,10; -0,39] p=0,0178	-0,48 [-0,89; -0,08]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)										
<1	5	6,80 (1,48)	2,39 (1,04)	-3,71 (1,12)	1	NA (NA)	4,05 (2,74)	-2,47 (3,03)	-1,24 [-8,92; 6,45] p=0,7277	-0,40 [-2,58; 1,79]
≥ 1 bis <3	30	7,64 (4,79)	3,49 (0,66)	-4,36 (0,70)	14	8,21 (4,64)	4,76 (0,97)	-3,05 (1,03)	-1,31 [-3,78; 1,16] p=0,2956	-0,33 [-0,97; 0,30]
3 oder mehr	133	10,89 (7,13)	4,92 (0,39)	-5,30 (0,42)	68	9,18 (6,00)	7,75 (0,55)	-2,56 (0,59)	-2,75 [-4,16; -1,33] p=0,0002	-0,57 [-0,86; -0,27]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA										
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	14	9,67 (5,76)	4,47 (1,19)	-3,97 (1,30)	6	5,50 (1,98)	6,71 (1,86)	-1,75 (2,03)	-2,22 [-7,14; 2,70] p=0,3700	-0,43 [-1,40; 0,53]
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	55	11,86 (7,83)	5,12 (0,63)	-5,67 (0,67)	25	8,65 (4,50)	7,90 (0,93)	-3,07 (0,99)	-2,60 [-4,97; -0,23] p=0,0315	-0,52 [-1,00; -0,04]
mutilierende Arthritis	2	15,50 (12,02)	NA (NA)	NA (NA)	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
asymetrische periphere Arthritis	57	8,85 (5,50)	4,42 (0,47)	-4,27 (0,50)	30	8,81 (5,42)	6,37 (0,64)	-2,26 (0,69)	-2,00 [-3,69; -0,32] p=0,0197	-0,53 [-0,97; -0,07]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Spondylitis mit peripherer Arthritis	39	10,10 (6,94)	4,64 (0,72)	-5,63 (0,78)	21	10,64 (7,83)	7,58 (0,99)	-2,71 (1,06)	-2,92 [-5,52; -0,33] p=0,0273	-0,59 [-1,14; -0,05]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline										
<10	104	6,22 (1,69)	2,52 (0,28)	-3,60 (0,30)	56	5,97 (2,03)	4,22 (0,38)	-1,93 (0,40)	-1,67 [-2,65; -0,68] p=0,0010	-0,55 [-0,88; -0,22]
≥ 10 bis <15	37	12,21 (1,85)	4,84 (0,68)	-7,20 (0,73)	18	11,95 (1,84)	9,61 (0,97)	-2,55 (1,06)	-4,65 [-7,20; -2,11] p=0,0004	-1,03 [-1,62; -0,43]
>15	27	22,54 (7,28)	13,85 (1,55)	-8,44 (1,68)	9	21,89 (6,70)	16,48 (2,69)	-5,75 (2,91)	-2,69 [-9,34; 3,96] p=0,4254	-0,30 [-1,06; 0,46]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline										
<10	24	5,48 (1,76)	2,22 (0,47)	-2,92 (0,51)	19	4,74 (1,49)	3,24 (0,54)	-1,91 (0,58)	-1,01 [-2,57; 0,55] p=0,2012	-0,39 [-1,00; 0,21]
10 to 15	43	6,93 (2,66)	2,43 (0,41)	-4,79 (0,44)	23	7,64 (3,30)	6,73 (0,55)	-0,46 (0,59)	-4,33 [-5,78; -2,88] p<0,0001	-1,50 [-2,07; -0,93]
>15	101	12,68 (7,55)	6,39 (0,52)	-5,91 (0,56)	41	11,64 (6,74)	8,53 (0,82)	-3,82 (0,89)	-2,08 [-4,15; -0,02] p=0,0481	-0,37 [-0,73; 0,00]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline										
<1	40	7,22 (3,53)	3,23 (0,58)	-4,30 (0,61)	24	8,19 (4,98)	4,48 (0,75)	-3,09 (0,79)	-1,21 [-3,19; 0,77] p=0,2294	-0,31 [-0,82; 0,20]
≥ 1 bis ≤ 2	111	11,46 (7,57)	5,31 (0,43)	-5,38 (0,46)	56	9,47 (6,20)	8,50 (0,61)	-2,26 (0,65)	-3,12 [-4,69; -1,54] p=0,0001	-0,64 [-0,96; -0,31]
>2	16	9,31 (5,17)	2,93 (0,97)	-5,81 (1,05)	3	5,67 (2,52)	5,06 (2,25)	-3,68 (2,44)	-2,13 [-7,40; 3,15] p=0,4262	-0,48 [-1,73; 0,76]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline										
Mit Daktylitis	60	13,13 (8,90)	6,41 (0,67)	-5,92 (0,71)	31	11,03 (7,26)	9,30 (0,93)	-3,08 (0,99)	-2,84 [-5,25; -0,43] p=0,0208	-0,51 [-0,95; -0,07]
Ohne Daktylitis	108	8,58 (4,57)	3,63 (0,36)	-4,61 (0,39)	52	7,78 (4,42)	5,95 (0,53)	-2,38 (0,56)	-2,23 [-3,58; -0,88] p=0,0013	-0,54 [-0,88; -0,21]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline										
Mit Enthesitis	115	11,35 (7,67)	5,17 (0,44)	-5,58 (0,47)	53	9,82 (6,44)	8,04 (0,65)	-2,78 (0,70)	-2,81 [-4,46; -1,15] p=0,0009	-0,55 [-0,88; -0,22]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Ohne Enthesitis	53	7,77 (3,31)	3,54 (0,47)	-4,08 (0,50)	30	7,33 (3,92)	5,41 (0,63)	-2,26 (0,67)	-1,81 [-3,47; -0,16] p=0,0322	-0,49 [-0,94; -0,04]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline										
<12	104	9,47 (5,88)	4,45 (0,42)	-4,78 (0,45)	54	8,91 (5,29)	6,55 (0,58)	-2,75 (0,63)	-2,04 [-3,55; -0,52] p=0,0086	-0,44 [-0,77; -0,11]
≥ 12 bis < 20	29	9,03 (4,47)	3,03 (0,69)	-6,28 (0,74)	18	9,72 (7,63)	7,46 (0,88)	-1,83 (0,94)	-4,46 [-6,81; -2,10] p=0,0003	-1,10 [-1,74; -0,47]
>20	34	13,57 (9,69)	6,85 (0,83)	-5,10 (0,89)	11	7,91 (5,19)	9,12 (1,47)	-3,04 (1,58)	-2,07 [-5,66; 1,52] p=0,2577	-0,39 [-1,08; 0,29]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline										
<3%	38	9,03 (5,13)	4,30 (0,77)	-4,21 (0,83)	26	8,24 (5,19)	5,01 (0,92)	-3,60 (1,00)	-0,60 [-3,18; 1,97] p=0,6431	-0,12 [-0,62; 0,38]
≥ 3% bis < 10%	46	8,49 (4,48)	4,73 (0,49)	-4,35 (0,53)	24	10,21 (7,36)	8,16 (0,69)	-0,91 (0,74)	-3,44 [-5,25; -1,64] p=0,0002	-0,94 [-1,46; -0,42]
≥ 10% bis < 20%	29	9,66 (5,39)	3,17 (0,69)	-6,26 (0,73)	12	8,83 (4,20)	6,32 (1,08)	-3,16 (1,14)	-3,11 [-5,79; -0,42] p=0,0237	-0,77 [-1,47; -0,07]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
>20%	55	12,82 (9,13)	5,80 (0,65)	-5,71 (0,69)	21	8,57 (5,48)	8,60 (1,06)	-3,07 (1,13)	-2,64 [-5,25; -0,02] p=0,0482	-0,51 [-1,02; 0,00]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor										
1	151	10,25 (7,01)	4,47 (0,36)	-5,28 (0,38)	73	8,95 (5,72)	7,14 (0,51)	-2,69 (0,55)	-2,60 [-3,91; -1,28] p=0,0001	-0,55 [-0,84; -0,27]
2	17	9,83 (4,78)	5,96 (0,96)	-3,42 (1,04)	10	9,00 (6,56)	7,27 (1,24)	-2,22 (1,35)	-1,20 [-4,59; 2,19] p=0,4835	-0,27 [-1,06; 0,51]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor										
Mangelnde Wirksamkeit	139	10,17 (6,66)	4,57 (0,36)	-4,94 (0,38)	66	8,48 (4,96)	6,85 (0,52)	-2,76 (0,56)	-2,18 [-3,51; -0,85] p=0,0014	-0,48 [-0,78; -0,18]
Unerwünschtes Ereignis	22	9,73 (7,64)	4,25 (0,97)	-5,32 (1,03)	15	9,20 (4,78)	6,88 (1,17)	-2,71 (1,25)	-2,61 [-5,83; 0,62] p=0,1117	-0,53 [-1,19; 0,14]
Anderer Grund	7	12,57 (7,66)	7,59 (1,97)	-7,50 (2,10)	2	23,50 (20,51)	16,92 (3,73)	2,24 (3,98)	-9,74 [-18,90; -0,62] p=0,0369	-1,56 [-3,40; 0,28]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Therapie erhalten	102	10,86 (6,97)	4,71 (0,45)	-5,72 (0,48)	48	9,56 (6,72)	7,69 (0,66)	-2,79 (0,70)	-2,93 [-4,61; -1,25] p=0,0007	-0,60 [-0,95; -0,25]
Therapie nicht erhalten	66	9,23 (6,47)	4,53 (0,48)	-4,12 (0,52)	35	8,11 (4,10)	6,37 (0,67)	-2,37 (0,71)	-1,75 [-3,49; -0,01] p=0,0482	-0,41 [-0,83; 0,00]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline										
Therapie nicht erhalten	168	10,21 (6,80)	4,62 (0,34)	-5,10 (0,36)	83	8,95 (5,79)	7,16 (0,48)	-2,63 (0,51)	-2,47 [-3,70; -1,24] p<0,0001	-0,53 [-0,80; -0,26]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD										
Keine	11	9,83 (7,46)	6,09 (0,93)	-2,21 (0,94)	5	7,60 (4,34)	3,60 (1,38)	-4,70 (1,39)	2,48 [-0,87; 5,84] p=0,1445	0,75 [-0,34; 1,85]
1	114	10,30 (7,14)	4,54 (0,42)	-5,29 (0,45)	53	8,89 (5,95)	7,12 (0,61)	-2,78 (0,65)	-2,51 [-4,07; -0,96] p=0,0015	-0,53 [-0,86; -0,20]
2	32	9,67 (4,90)	4,89 (0,71)	-4,86 (0,76)	21	9,71 (6,25)	8,09 (0,88)	-1,69 (0,94)	-3,17 [-5,57; -0,77] p=0,0099	-0,72 [-1,29; -0,15]
3 oder mehr	11	11,17 (7,91)	3,20 (1,36)	-6,56 (1,46)	4	7,80 (3,70)	7,20 (2,26)	-3,01 (2,45)	-3,55 [-9,29; 2,18] p=0,2205	-0,69 [-1,87; 0,49]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast										
Therapie erhalten	3	6,33 (1,16)	5,78 (0,82)	-2,38 (0,90)	2	11,00 (2,83)	7,83 (1,06)	-0,44 (1,17)	-1,94 [-5,60; 1,73] p=0,2699	-0,89 [-3,04; 1,26]
Therapie nicht erhalten	165	10,28 (6,84)	4,62 (0,34)	-5,13 (0,36)	81	8,90 (5,84)	7,11 (0,49)	-2,71 (0,52)	-2,42 [-3,67; -1,17] p=0,0002	-0,52 [-0,78; -0,24]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
Therapie erhalten	30	12,40 (9,12)	3,66 (0,92)	-7,06 (0,99)	16	7,88 (3,20)	7,63 (1,27)	-3,29 (1,35)	-3,77 [-7,09; -0,46] p=0,0257	-0,69 [-1,31; -0,06]
Therapie nicht erhalten	138	9,75 (6,15)	4,83 (0,35)	-4,66 (0,38)	67	9,22 (6,26)	7,04 (0,51)	-2,49 (0,55)	-2,17 [-3,47; -0,86] p=0,0012	-0,48 [-0,78; -0,19]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline										
Therapie erhalten	90	9,87 (7,16)	4,26 (0,42)	-5,10 (0,45)	42	8,34 (3,96)	7,38 (0,62)	-2,09 (0,67)	-3,01 [-4,60; -1,43] p=0,0002	-0,69 [-1,07; -0,32]
Therapie nicht erhalten	78	10,60 (6,39)	5,02 (0,52)	-5,10 (0,56)	41	9,60 (7,23)	6,98 (0,72)	-3,16 (0,78)	-1,94 [-3,82; -0,05] p=0,0441	-0,39 [-0,77; -0,01]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
≤ 90	107	10,20 (7,44)	4,81 (0,45)	-5,13 (0,47)	41	9,48 (7,09)	7,72 (0,72)	-2,24 (0,77)	-2,89 [-4,66; -1,11] p=0,0015	-0,58 [-0,95; -0,22]
>90	61	10,23 (5,53)	4,30 (0,50)	-5,11 (0,54)	42	8,46 (4,22)	6,58 (0,60)	-2,92 (0,65)	-2,18 [-3,86; -0,51] p=0,0110	-0,51 [-0,91; -0,11]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline										
<1	121	9,63 (6,32)	4,35 (0,39)	-5,16 (0,41)	61	9,31 (5,21)	6,71 (0,55)	-2,84 (0,58)	-2,31 [-3,72; -0,90] p=0,0013	-0,51 [-0,82; -0,19]
≥ 1 bis < 2	19	10,47 (5,37)	6,41 (0,85)	-3,42 (0,92)	10	9,08 (9,56)	8,97 (1,15)	-0,87 (1,25)	-2,55 [-5,63; 0,54] p=0,1042	-0,62 [-1,41; 0,16]
≥ 2	27	12,71 (9,16)	4,85 (0,91)	-5,75 (0,95)	12	7,00 (3,49)	7,52 (1,37)	-3,44 (1,45)	-2,31 [-5,77; 1,14] p=0,1879	-0,46 [-1,14; 0,23]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	62	10,19 (6,58)	3,94 (0,49)	-5,89 (0,52)	27	9,50 (7,88)	7,50 (0,74)	-2,33 (0,79)	-3,56 [-5,42; -1,70] p=0,0002	-0,86 [-1,33; -0,39]
≥ 45 bis < 65	90	10,35 (7,18)	5,02 (0,48)	-4,77 (0,51)	49	8,84 (4,73)	7,24 (0,65)	-2,62 (0,69)	-2,15 [-3,84; -0,46] p=0,0129	-0,44 [-0,79; -0,09]
≥ 65	16	9,58 (5,85)	4,85 (1,16)	-4,15 (1,26)	7	7,57 (2,30)	5,49 (1,78)	-3,68 (1,94)	-0,48 [-5,07; 4,12] p=0,8378	-0,09 [-0,98; 0,80]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt										
b: Dargestellt anhand von Hedges' g										
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SJC66: Swollen Joint Count; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TNF: Tumornekrosefaktor										
Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-G Tabelle 4-5: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	61/173 (35,3%)	13/86 (15,1%)	3,06 [1,57; 5,96] p=0,0007	2,33 [1,36; 4,00] p=0,0021	20,10% [9,80%; 30,50%] p=0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	33/75 (44,0%)	6/47 (12,8%)	5,37 [2,03; 14,17] p=0,0003	3,45 [1,56; 7,59] p=0,0021	31,20% [16,50%; 46,00%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Weiblich	28/98 (28,6%)	7/39 (17,9%)	1,83 [0,72; 4,63] p=0,1999	1,59 [0,76; 3,34] p=0,2185	10,60% [-4,40%; 25,60%] p=0,1652
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	12/45 (26,7%)	3/16 (18,8%)	1,58 [0,38; 6,51] p=0,5310	1,42 [0,46; 4,40] p=0,5410	7,90% [-15,20%; 31,00%] p=0,5014
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	25/60 (41,7%)	2/29 (6,9%)	9,64 [2,10; 44,32] p=0,0009	6,04 [1,53; 23,79] p=0,0101	34,80% [19,30%; 50,30%] p<0,0001
Adipös (≥ 30)	24/68 (35,3%)	8/40 (20,0%)	2,18 [0,87; 5,48] p=0,0943	1,76 [0,88; 3,55] p=0,1109	15,30% [-1,50%; 32,10%] p=0,0746
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	2/5 (40,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679
≥ 1 bis <3	7/30 (23,3%)	2/14 (14,3%)	1,83 [0,33; 10,19] p=0,4933	1,63 [0,39; 6,88] p=0,5036	9,00% [-14,70%; 32,80%] p=0,4557
3 oder mehr	52/138 (37,7%)	11/71 (15,5%)	3,30 [1,59; 6,84] p=0,0010	2,43 [1,36; 4,36] p=0,0029	22,20% [10,50%; 33,90%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	7/15 (46,7%)	2/6 (33,3%)	1,75 [0,24; 12,64] p=0,5862	1,40 [0,40; 4,91] p=0,5990	13,30% [-32,10%; 58,70%] p=0,5648
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	20/55 (36,4%)	4/26 (15,4%)	3,14 [0,95; 10,42] p=0,0551	2,36 [0,90; 6,22] p=0,0812	21,00% [2,20%; 39,80%] p=0,0288
mutilierende Arthritis	1/2 (50,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [-19,30%; 100,00%] p=0,1573
asymetrische periphere Arthritis	19/60 (31,7%)	3/31 (9,7%)	4,33 [1,17; 16,01] p=0,0209	3,27 [1,05; 10,21] p=0,0412	22,00% [6,30%; 37,70%] p=0,0061
Spondylitis mit peripherer Arthritis	13/40 (32,5%)	4/22 (18,2%)	2,17 [0,61; 7,71] p=0,2304	1,79 [0,66; 4,82] p=0,2514	14,30% [-7,40%; 36,00%] p=0,1957
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	38/106 (35,8%)	10/58 (17,2%)	2,68 [1,22; 5,90] p=0,0125	2,08 [1,12; 3,86] p=0,0204	18,60% [5,30%; 31,90%] p=0,0062
≥ 10 bis <15	17/39 (43,6%)	2/19 (10,5%)	6,57 [1,33; 32,40] p=0,0126	4,14 [1,06; 16,11] p=0,0404	33,10% [12,30%; 53,90%] p=0,0018
>15	6/28 (21,4%)	1/9 (11,1%)	2,18 [0,23; 21,04] p=0,4977	1,93 [0,27; 13,96] p=0,5155	10,30% [-15,20%; 35,90%] p=0,4286

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	8/25 (32,0%)	2/19 (10,5%)	4,00 [0,74; 21,66] p=0,0960	3,04 [0,73; 12,70] p=0,1275	21,50% [-1,40%; 44,40%] p=0,0662
10 to 15	17/43 (39,5%)	3/25 (12,0%)	4,79 [1,24; 18,54] p=0,0171	3,29 [1,07; 10,14] p=0,0376	27,50% [8,10%; 46,90%] p=0,0054
>15	36/105 (34,3%)	8/42 (19,0%)	2,22 [0,93; 5,29] p=0,0693	1,80 [0,91; 3,54] p=0,0890	15,20% [0,30%; 30,20%] p=0,0457
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	4/42 (9,5%)	2/26 (7,7%)	1,26 [0,21; 7,43] p=0,7973	1,24 [0,24; 6,29] p=0,7968	1,80% [-11,70%; 15,40%] p=0,7911
≥ 1 bis ≤ 2	49/114 (43,0%)	10/57 (17,5%)	3,54 [1,63; 7,70] p=0,0010	2,45 [1,34; 4,47] p=0,0035	25,40% [12,00%; 38,90%] p=0,0002
>2	8/16 (50,0%)	1/3 (33,3%)	2,00 [0,15; 26,73] p=0,6056	1,50 [0,28; 8,00] p=0,6349	16,70% [-42,00%; 75,40%] p=0,5779
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	20/62 (32,3%)	2/31 (6,5%)	6,91 [1,50; 31,84] p=0,0060	5,00 [1,25; 20,04] p=0,0231	25,80% [11,30%; 40,30%] p=0,0005

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ohne Daktylitis	41/111 (36,9%)	11/55 (20,0%)	2,34 [1,09; 5,03] p=0,0273	1,85 [1,03; 3,30] p=0,0388	16,90% [3,10%; 30,80%] p=0,0167
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	42/118 (35,6%)	10/56 (17,9%)	2,54 [1,16; 5,55] p=0,0173	1,99 [1,08; 3,67] p=0,0272	17,70% [4,50%; 31,00%] p=0,0086
Ohne Enthesitis	19/55 (34,5%)	3/30 (10,0%)	4,75 [1,27; 17,71] p=0,0141	3,46 [1,11; 10,73] p=0,0321	24,50% [8,00%; 41,10%] p=0,0036
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	32/108 (29,6%)	8/57 (14,0%)	2,58 [1,10; 6,06] p=0,0267	2,11 [1,04; 4,27] p=0,0378	15,60% [3,10%; 28,10%] p=0,0142
≥ 12 bis < 20	13/29 (44,8%)	4/18 (22,2%)	2,84 [0,75; 10,76] p=0,1209	2,02 [0,78; 5,24] p=0,1494	22,60% [-3,80%; 49,00%] p=0,0932
>20	15/35 (42,9%)	1/11 (9,1%)	7,50 [0,86; 65,16] p=0,0425	4,71 [0,70; 31,76] p=0,1111	33,80% [10,20%; 57,40%] p=0,0051
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	8/39 (20,5%)	5/29 (17,2%)	1,24 [0,36; 4,27] p=0,7363	1,19 [0,43; 3,26] p=0,7357	3,30% [-15,40%; 22,00%] p=0,7317

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 3% bis < 10%	15/49 (30,6%)	2/24 (8,3%)	4,85 [1,01; 23,32] p=0,0356	3,67 [0,91; 14,78] p=0,0670	22,30% [5,30%; 39,30%] p=0,0102
≥ 10% bis < 20%	14/29 (48,3%)	2/12 (16,7%)	4,67 [0,87; 25,14] p=0,0622	2,90 [0,77; 10,84] p=0,1143	31,60% [3,80%; 59,50%] p=0,0261
>20%	24/56 (42,9%)	4/21 (19,0%)	3,19 [0,95; 10,70] p=0,0546	2,25 [0,89; 5,71] p=0,0882	23,80% [2,60%; 45,00%] p=0,0278
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	56/155 (36,1%)	12/75 (16,0%)	2,97 [1,48; 5,97] p=0,0018	2,26 [1,29; 3,95] p=0,0043	20,10% [8,90%; 31,40%] p=0,0004
2	5/18 (27,8%)	1/11 (9,1%)	3,85 [0,39; 38,36] p=0,2362	3,06 [0,41; 22,84] p=0,2765	18,70% [-8,10%; 45,50%] p=0,1713
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	50/144 (34,7%)	11/69 (15,9%)	2,81 [1,35; 5,82] p=0,0046	2,18 [1,21; 3,91] p=0,0093	18,80% [7,20%; 30,40%] p=0,0015
Unerwünschtes Ereignis	7/22 (31,8%)	2/15 (13,3%)	3,03 [0,53; 17,25] p=0,2044	2,39 [0,57; 9,95] p=0,2325	18,50% [-7,50%; 44,50%] p=0,1631

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anderer Grund	4/7 (57,1%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [20,50%; 93,80%] p=0,0022
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	42/104 (40,4%)	7/50 (14,0%)	4,16 [1,71; 10,13] p=0,0010	2,88 [1,40; 5,96] p=0,0042	26,40% [12,90%; 39,90%] p=0,0001
Therapie nicht erhalten	19/69 (27,5%)	6/36 (16,7%)	1,90 [0,68; 5,29] p=0,2167	1,65 [0,72; 3,77] p=0,2327	10,90% [-5,20%; 27,00%] p=0,1858
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	61/173 (35,3%)	13/86 (15,1%)	3,06 [1,57; 5,96] p=0,0007	2,33 [1,36; 4,00] p=0,0021	20,10% [9,80%; 30,50%] p=0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	3/12 (25,0%)	1/5 (20,0%)	1,33 [0,10; 17,10] p=0,8299	1,25 [0,17; 9,31] p=0,8276	5,00% [-37,80%; 47,80%] p=0,8188
1	36/116 (31,0%)	8/55 (14,5%)	2,64 [1,13; 6,16] p=0,0216	2,13 [1,06; 4,28] p=0,0327	16,50% [3,90%; 29,00%] p=0,0101

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
2	16/33 (48,5%)	4/21 (19,0%)	4,00 [1,11; 14,46] p=0,0305	2,54 [0,98; 6,58] p=0,0537	29,40% [5,50%; 53,40%] p=0,0159
3 oder mehr	6/12 (50,0%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [21,70%; 78,30%] p=0,0005
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	1/3 (33,3%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207
Therapie nicht erhalten	60/170 (35,3%)	13/84 (15,5%)	2,98 [1,52; 5,82] p=0,0010	2,28 [1,33; 3,91] p=0,0027	19,80% [9,30%; 30,40%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	12/30 (40,0%)	4/17 (23,5%)	2,17 [0,57; 8,26] p=0,2573	1,70 [0,65; 4,45] p=0,2799	16,50% [-10,20%; 43,20%] p=0,2270
Therapie nicht erhalten	49/143 (34,3%)	9/69 (13,0%)	3,48 [1,59; 7,59] p=0,0012	2,63 [1,37; 5,03] p=0,0036	21,20% [10,10%; 32,30%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	34/93 (36,6%)	7/44 (15,9%)	3,05 [1,22; 7,58] p=0,0141	2,30 [1,11; 4,77] p=0,0255	20,70% [6,10%; 35,20%] p=0,0055

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	27/80 (33,8%)	6/42 (14,3%)	3,06 [1,15; 8,15] p=0,0220	2,36 [1,06; 5,27] p=0,0356	19,50% [4,70%; 34,30%] p=0,0100
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	34/111 (30,6%)	5/42 (11,9%)	3,27 [1,18; 9,04] p=0,0181	2,57 [1,08; 6,13] p=0,0330	18,70% [5,70%; 31,70%] p=0,0048
>90	27/62 (43,5%)	8/44 (18,2%)	3,47 [1,39; 8,68] p=0,0065	2,40 [1,20; 4,76] p=0,0128	25,40% [8,60%; 42,20%] p=0,0031
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	42/125 (33,6%)	10/62 (16,1%)	2,63 [1,22; 5,69] p=0,0123	2,08 [1,12; 3,87] p=0,0201	17,50% [5,10%; 29,80%] p=0,0055
≥ 1 bis < 2	5/19 (26,3%)	1/12 (8,3%)	3,93 [0,40; 38,70] p=0,2246	3,16 [0,42; 23,85] p=0,2649	18,00% [-7,20%; 43,20%] p=0,1624
≥ 2	13/28 (46,4%)	2/12 (16,7%)	4,33 [0,80; 23,49] p=0,0785	2,79 [0,74; 10,49] p=0,1300	29,80% [1,70%; 57,80%] p=0,0374

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	28/63 (44,4%)	4/28 (14,3%)	4,80 [1,49; 15,46] p=0,0057	3,11 [1,21; 8,03] p=0,0190	30,20% [12,30%; 48,00%] p=0,0009
≥ 45 bis < 65	29/91 (31,9%)	6/51 (11,8%)	3,51 [1,34; 9,15] p=0,0079	2,71 [1,21; 6,09] p=0,0158	20,10% [7,10%; 33,10%] p=0,0025
≥ 65	4/19 (21,1%)	3/7 (42,9%)	0,36 [0,06; 2,28] p=0,2756	0,49 [0,14; 1,67] p=0,2537	-21,80% [-62,80%; 19,20%] p=0,2971
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-6: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im HAQ-DI Score um ≥ 0,35 Punkte zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtpopulation	11/173 (6,4%)	9/86 (10,5%)	0,58 [0,23; 1,46] p=0,2445	0,61 [0,26; 1,41] p=0,2462	-4,10% [-11,50%; 3,30%] p=0,2781
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	3/75 (4,0%)	2/47 (4,3%)	0,94 [0,15; 5,83] p=0,9450	0,94 [0,16; 5,42] p=0,9448	-0,30% [-7,50%; 7,00%] p=0,9452
Weiblich	8/98 (8,2%)	7/39 (17,9%)	0,41 [0,14; 1,21] p=0,0991	0,46 [0,18; 1,17] p=0,1019	-9,80% [-23,00%; 3,40%] p=0,1465
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	3/45 (6,7%)	1/16 (6,3%)	1,07 [0,10; 11,11] p=0,9543	1,07 [0,12; 9,53] p=0,9539	0,40% [-13,50%; 14,30%] p=0,9532
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	3/60 (5,0%)	2/29 (6,9%)	0,71 [0,11; 4,50] p=0,7173	0,72 [0,13; 4,10] p=0,7161	-1,90% [-12,60%; 8,80%] p=0,7294
Adipös (≥ 30)	5/68 (7,4%)	6/40 (15,0%)	0,45 [0,13; 1,58] p=0,2066	0,49 [0,16; 1,50] p=0,2124	-7,60% [-20,30%; 5,00%] p=0,2374
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	0/5 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis <3	2/30 (6,7%)	1/14 (7,1%)	0,93 [0,08; 11,19] p=0,9540	0,93 [0,09; 9,45] p=0,9534	-0,50% [-16,70%; 15,70%] p=0,9540
3 oder mehr	9/138 (6,5%)	8/71 (11,3%)	0,55 [0,20; 1,49] p=0,2357	0,58 [0,23; 1,44] p=0,2381	-4,70% [-13,20%; 3,70%] p=0,2698
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	8/106 (7,5%)	7/58 (12,1%)	0,59 [0,20; 1,73] p=0,3383	0,63 [0,24; 1,64] p=0,3391	-4,50% [-14,30%; 5,30%] p=0,3646
≥ 10 bis <15	3/39 (7,7%)	2/19 (10,5%)	0,71 [0,11; 4,64] p=0,7205	0,73 [0,13; 4,01] p=0,7181	-2,80% [-19,00%; 13,30%] p=0,7307
>15	0/28 (0,0%)	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	8/42 (19,0%)	3/26 (11,5%)	1,80 [0,43; 7,53] p=0,4173	1,65 [0,48; 5,67] p=0,4257	7,50% [-9,60%; 24,60%] p=0,3889
≥ 1 bis ≤ 2	3/114 (2,6%)	6/57 (10,5%)	0,23 [0,06; 0,95] p=0,0298	0,25 [0,07; 0,96] p=0,0440	-7,90% [-16,40%; 0,60%] p=0,0684
>2	0/16 (0,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Mit Daktylitis	5/62 (8,1%)	2/31 (6,5%)	1,27 [0,23; 6,96] p=0,7822	1,25 [0,26; 6,08] p=0,7822	1,60% [-9,40%; 12,60%] p=0,7736
Ohne Daktylitis	6/111 (5,4%)	7/55 (12,7%)	0,39 [0,13; 1,23] p=0,0994	0,42 [0,15; 1,20] p=0,1070	-7,30% [-17,10%; 2,40%] p=0,1415
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	6/118 (5,1%)	4/56 (7,1%)	0,70 [0,19; 2,57] p=0,5869	0,71 [0,21; 2,42] p=0,5864	-2,10% [-9,90%; 5,80%] p=0,6061
Ohne Enthesitis	5/55 (9,1%)	5/30 (16,7%)	0,50 [0,13; 1,89] p=0,3031	0,55 [0,17; 1,74] p=0,3045	-7,60% [-22,90%; 7,80%] p=0,3333
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	9/108 (8,3%)	8/57 (14,0%)	0,56 [0,20; 1,53] p=0,2534	0,59 [0,24; 1,46] p=0,2545	-5,70% [-16,10%; 4,70%] p=0,2833
≥ 12 bis < 20	2/29 (6,9%)	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90% [-2,30%; 16,10%] p=0,1427
>20	0/35 (0,0%)	1/11 (9,1%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,10% [-26,10%; 7,90%] p=0,2943
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<3%	2/39 (5,1%)	2/29 (6,9%)	0,73 [0,10; 5,51] p=0,7609	0,74 [0,11; 4,97] p=0,7599	-1,80% [-13,30%; 9,80%] p=0,7637
≥ 3% bis < 10%	6/49 (12,2%)	6/24 (25,0%)	0,42 [0,12; 1,47] p=0,1701	0,49 [0,18; 1,36] p=0,1705	-12,80% [-32,40%; 6,80%] p=0,2022
≥ 10% bis < 20%	2/29 (6,9%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90% [-2,30%; 16,10%] p=0,1427
>20%	1/56 (1,8%)	1/21 (4,8%)	0,36 [0,02; 6,09] p=0,4675	0,38 [0,03; 5,73] p=0,4807	-3,00% [-12,70%; 6,80%] p=0,5495
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	10/155 (6,5%)	8/75 (10,7%)	0,58 [0,22; 1,53] p=0,2656	0,60 [0,25; 1,47] p=0,2670	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3009
2	1/18 (5,6%)	1/11 (9,1%)	0,59 [0,03; 10,48] p=0,7202	0,61 [0,04; 8,81] p=0,7175	-3,50% [-23,60%; 16,50%] p=0,7292
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	8/144 (5,6%)	8/69 (11,6%)	0,45 [0,16; 1,25] p=0,1185	0,48 [0,19; 1,22] p=0,1238	-6,00% [-14,50%; 2,40%] p=0,1603

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschtes Ereignis	2/22 (9,1%)	1/15 (6,7%)	1,40 [0,12; 16,98] p=0,7936	1,36 [0,14; 13,72] p=0,7923	2,40% [-15,00%; 19,80%] p=0,7851
Anderer Grund	1/7 (14,3%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-11,60%; 40,20%] p=0,2801
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	7/104 (6,7%)	7/50 (14,0%)	0,44 [0,15; 1,34] p=0,1430	0,48 [0,18; 1,30] p=0,1478	-7,30% [-18,00%; 3,50%] p=0,1853
Therapie nicht erhalten	4/69 (5,8%)	2/36 (5,6%)	1,05 [0,18; 6,00] p=0,9598	1,04 [0,20; 5,43] p=0,9597	0,20% [-9,10%; 9,50%] p=0,9594
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	11/173 (6,4%)	9/86 (10,5%)	0,58 [0,23; 1,46] p=0,2445	0,61 [0,26; 1,41] p=0,2462	-4,10% [-11,50%; 3,30%] p=0,2781
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	1/12 (8,3%)	2/5 (40,0%)	0,14 [0,01; 2,07] p=0,1300	0,21 [0,02; 1,81] p=0,1550	-31,70% [-77,40%; 14,00%] p=0,1744

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1	6/116 (5,2%)	6/55 (10,9%)	0,45 [0,14; 1,45] p=0,1714	0,47 [0,16; 1,40] p=0,1777	-5,70% [-14,90%; 3,40%] p=0,2202
2	4/33 (12,1%)	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,10% [1,00%; 23,30%] p=0,0329
3 oder mehr	0/12 (0,0%)	1/5 (20,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-55,10%; 15,10%] p=0,2635
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/3 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	11/170 (6,5%)	9/84 (10,7%)	0,58 [0,23; 1,45] p=0,2384	0,60 [0,26; 1,40] p=0,2400	-4,20% [-11,80%; 3,30%] p=0,2724
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	4/30 (13,3%)	4/17 (23,5%)	0,50 [0,11; 2,33] p=0,3766	0,57 [0,16; 1,98] p=0,3738	-10,20% [-33,70%; 13,40%] p=0,3961
Therapie nicht erhalten	7/143 (4,9%)	5/69 (7,2%)	0,66 [0,20; 2,16] p=0,4886	0,68 [0,22; 2,05] p=0,4890	-2,40% [-9,40%; 4,70%] p=0,5143
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	5/93 (5,4%)	4/44 (9,1%)	0,57 [0,14; 2,23] p=0,4143	0,59 [0,17; 2,10] p=0,4157	-3,70% [-13,40%; 5,90%] p=0,4507
Therapie nicht erhalten	6/80 (7,5%)	5/42 (11,9%)	0,60 [0,17; 2,10] p=0,4215	0,63 [0,20; 1,94] p=0,4215	-4,40% [-15,80%; 7,00%] p=0,4476
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	9/111 (8,1%)	4/42 (9,5%)	0,84 [0,24; 2,88] p=0,7800	0,85 [0,28; 2,62] p=0,7788	-1,40% [-11,60%; 8,80%] p=0,7862
>90	2/62 (3,2%)	5/44 (11,4%)	0,26 [0,05; 1,41] p=0,0980	0,28 [0,06; 1,40] p=0,1215	-8,10% [-18,50%; 2,20%] p=0,1236
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	8/125 (6,4%)	7/62 (11,3%)	0,54 [0,18; 1,56] p=0,2477	0,57 [0,21; 1,49] p=0,2502	-4,90% [-13,90%; 4,10%] p=0,2853
≥ 1 bis < 2	3/19 (15,8%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,80% [-0,60%; 32,20%] p=0,0591
≥ 2	0/28 (0,0%)	2/12 (16,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-37,80%; 4,40%] p=0,1213
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<45	5/63 (7,9%)	3/28 (10,7%)	0,72 [0,16; 3,24] p=0,6675	0,74 [0,19; 2,89] p=0,6655	-2,80% [-16,00%; 10,50%] p=0,6813
≥ 45 bis < 65	5/91 (5,5%)	5/51 (9,8%)	0,54 [0,15; 1,94] p=0,3373	0,56 [0,17; 1,84] p=0,3407	-4,30% [-13,70%; 5,10%] p=0,3693
≥ 65	1/19 (5,3%)	1/7 (14,3%)	0,33 [0,02; 6,19] p=0,4527	0,37 [0,03; 5,13] p=0,4573	-9,00% [-36,80%; 18,80%] p=0,5247
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-7: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Gesamtpopulation	167	6,79 (1,79)	4,55 (0,15)	-2,08 (0,16)	83	6,36 (1,77)	6,09 (0,21)	-0,57 (0,22)	-1,50 [-2,04; -0,97] p<0,0001	-0,74 [-1,02; -0,47]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	71	6,56 (1,69)	4,16 (0,22)	-2,30 (0,24)	46	6,36 (1,82)	5,92 (0,28)	-0,57 (0,30)	-1,73 [-2,49; -0,98] p<0,0001	-0,85 [-1,24; -0,47]
Weiblich	96	6,97 (1,85)	4,87 (0,19)	-1,91 (0,20)	37	6,37 (1,73)	6,25 (0,31)	-0,56 (0,33)	-1,34 [-2,10; -0,59] p=0,0005	-0,67 [-1,06; -0,28]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline										
Normal (<25)	42	6,72 (1,90)	4,74 (0,32)	-1,65 (0,34)	16	5,71 (1,95)	5,72 (0,53)	-0,79 (0,57)	-0,86 [-2,18; 0,47] p=0,2016	-0,38 [-0,96; 0,20]
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	59	6,95 (1,76)	4,44 (0,23)	-2,41 (0,25)	28	6,66 (1,87)	6,46 (0,33)	-0,41 (0,36)	-2,00 [-2,86; -1,15] p<0,0001	-1,05 [-1,53; -0,57]
Adipös (≥ 30)	66	6,69 (1,75)	4,55 (0,22)	-2,02 (0,24)	38	6,42 (1,61)	5,93 (0,29)	-0,66 (0,31)	-1,37 [-2,14; -0,59] p=0,0006	-0,70 [-1,11; -0,29]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<1	5	5,98 (1,52)	3,54 (0,57)	-1,76 (0,63)	1	NA (NA)	5,50 (1,53)	0,23 (1,71)	-1,99 [-6,32; 2,33] p=0,3297	-1,14 [-3,55; 1,27]
≥ 1 bis <3	30	6,55 (1,72)	4,25 (0,33)	-2,24 (0,35)	14	6,38 (1,78)	5,52 (0,49)	-0,98 (0,52)	-1,26 [-2,50; -0,01] p=0,0481	-0,64 [-1,29; 0,01]
3 oder mehr	132	6,87 (1,81)	4,64 (0,17)	-2,06 (0,18)	68	6,42 (1,71)	6,25 (0,23)	-0,48 (0,25)	-1,58 [-2,17; -0,98] p<0,0001	-0,77 [-1,07; -0,47]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA										
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	14	7,65 (1,42)	4,41 (0,52)	-3,13 (0,56)	6	7,15 (2,35)	6,43 (0,82)	-1,20 (0,88)	-1,92 [-4,05; 0,21] p=0,0752	-0,87 [-1,87; 0,13]
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	54	6,56 (2,07)	4,24 (0,26)	-2,31 (0,28)	25	6,56 (1,72)	6,22 (0,38)	-0,32 (0,41)	-1,99 [-2,97; -1,00] p<0,0001	-0,95 [-1,45; -0,45]
mutilierende Arthritis	2	8,15 (0,35)	NA (NA)	NA (NA)	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
asymetrische periphere Arthritis	57	6,67 (1,51)	4,55 (0,24)	-1,85 (0,26)	30	6,04 (1,88)	5,74 (0,33)	-0,73 (0,36)	-1,12 [-1,99; -0,25] p=0,0123	-0,57 [-1,02; -0,12]
Spondylitis mit peripherer Arthritis	39	6,82 (1,82)	5,20 (0,28)	-1,42 (0,30)	21	6,32 (1,51)	6,16 (0,38)	-0,52 (0,41)	-0,90 [-1,89; 0,10] p=0,0783	-0,48 [-1,01; 0,06]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline										
<10	103	6,56 (1,88)	4,41 (0,19)	-2,09 (0,20)	56	6,42 (1,94)	5,96 (0,25)	-0,56 (0,27)	-1,53 [-2,19; -0,87] p<0,0001	-0,75 [-1,09; -0,42]
≥ 10 bis <15	37	6,71 (1,72)	4,42 (0,28)	-2,04 (0,30)	18	6,08 (1,29)	5,94 (0,41)	-0,60 (0,44)	-1,43 [-2,49; -0,37] p=0,0084	-0,77 [-1,35; -0,18]
>15	27	7,76 (1,14)	5,37 (0,39)	-2,08 (0,42)	9	6,62 (1,54)	6,91 (0,69)	-0,66 (0,75)	-1,42 [-3,16; 0,32] p=0,1078	-0,64 [-1,41; 0,14]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline										
<10	24	6,17 (1,78)	4,44 (0,39)	-1,46 (0,42)	19	5,61 (2,30)	5,55 (0,44)	-0,39 (0,47)	-1,07 [-2,33; 0,19] p=0,0945	-0,51 [-1,12; 0,10]
10 to 15	43	6,39 (1,71)	4,51 (0,24)	-1,96 (0,26)	23	6,64 (1,74)	6,11 (0,32)	-0,33 (0,35)	-1,63 [-2,48; -0,78] p=0,0002	-0,96 [-1,49; -0,42]
>15	100	7,11 (1,76)	4,64 (0,20)	-2,29 (0,21)	41	6,54 (1,43)	6,21 (0,31)	-0,78 (0,33)	-1,51 [-2,29; -0,73] p=0,0002	-0,71 [-1,08; -0,33]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<1	40	5,94 (1,76)	4,10 (0,28)	-1,66 (0,29)	24	5,61 (1,99)	5,16 (0,35)	-0,64 (0,38)	-1,02 [-1,97; -0,07] p=0,0355	-0,54 [-1,06; -0,03]
≥ 1 bis ≤ 2	111	6,91 (1,71)	4,57 (0,18)	-2,27 (0,19)	56	6,75 (1,59)	6,38 (0,26)	-0,48 (0,27)	-1,80 [-2,45; -1,14] p<0,0001	-0,88 [-1,22; -0,55]
>2	16	8,21 (1,26)	5,91 (0,48)	-1,84 (0,52)	3	5,53 (0,83)	6,62 (1,25)	-1,38 (1,38)	-0,46 [-3,62; 2,70] p=0,7676	-0,21 [-1,44; 1,03]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline										
Mit Daktylitis	60	7,01 (1,69)	4,60 (0,25)	-2,10 (0,27)	31	6,18 (1,82)	6,03 (0,35)	-0,74 (0,38)	-1,36 [-2,27; -0,44] p=0,0040	-0,65 [-1,09; -0,20]
Ohne Daktylitis	107	6,67 (1,83)	4,53 (0,18)	-2,05 (0,19)	52	6,47 (1,75)	6,12 (0,26)	-0,49 (0,27)	-1,57 [-2,22; -0,91] p<0,0001	-0,79 [-1,13; -0,45]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline										
Mit Enthesitis	115	6,90 (1,74)	4,56 (0,18)	-2,10 (0,19)	53	6,24 (1,63)	5,96 (0,26)	-0,75 (0,28)	-1,35 [-2,02; -0,68] p<0,0001	-0,66 [-0,99; -0,32]
Ohne Enthesitis	52	6,54 (1,88)	4,55 (0,25)	-2,01 (0,27)	30	6,59 (2,02)	6,28 (0,33)	-0,29 (0,36)	-1,72 [-2,60; -0,84] p=0,0002	-0,88 [-1,35; -0,41]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline										
<12	104	6,51 (1,81)	4,79 (0,18)	-1,72 (0,19)	54	6,54 (1,69)	6,15 (0,25)	-0,36 (0,27)	-1,36 [-2,00; -0,72] p<0,0001	-0,70 [-1,03; -0,36]
≥ 12 bis < 20	28	6,98 (1,75)	3,96 (0,31)	-2,50 (0,33)	18	5,71 (1,86)	5,68 (0,39)	-0,84 (0,42)	-1,66 [-2,73; -0,59] p=0,0027	-0,93 [-1,55; -0,30]
>20	34	7,55 (1,53)	4,45 (0,35)	-2,81 (0,37)	11	6,52 (1,95)	6,30 (0,63)	-1,09 (0,67)	-1,72 [-3,25; -0,18] p=0,0292	-0,77 [-1,47; -0,07]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline										
<3%	38	6,81 (2,15)	4,97 (0,32)	-1,64 (0,34)	26	6,42 (1,85)	6,00 (0,38)	-0,64 (0,41)	-1,00 [-2,04; 0,04] p=0,0600	-0,48 [-0,98; 0,03]
≥ 3% bis < 10%	46	6,25 (1,57)	4,84 (0,23)	-1,45 (0,25)	24	6,37 (1,67)	6,33 (0,33)	0,04 (0,35)	-1,48 [-2,34; -0,63] p=0,0007	-0,86 [-1,38; -0,34]
≥ 10% bis < 20%	29	6,63 (1,76)	3,57 (0,31)	-2,71 (0,33)	12	5,50 (1,31)	5,37 (0,49)	-1,00 (0,53)	-1,71 [-2,97; -0,46] p=0,0081	-0,93 [-1,64; -0,23]
>20%	54	7,35 (1,55)	4,58 (0,28)	-2,58 (0,30)	21	6,77 (1,94)	6,22 (0,45)	-1,00 (0,48)	-1,58 [-2,71; -0,46] p=0,0062	-0,71 [-1,23; -0,20]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor										
1	150	6,73 (1,81)	4,42 (0,15)	-2,15 (0,16)	73	6,29 (1,79)	6,01 (0,22)	-0,60 (0,24)	-1,55 [-2,12; -0,99] p<0,0001	-0,77 [-1,06; -0,48]
2	17	7,31 (1,49)	5,65 (0,44)	-1,44 (0,47)	10	6,83 (1,62)	6,71 (0,57)	-0,43 (0,61)	-1,00 [-2,55; 0,54] p=0,2005	-0,50 [-1,29; 0,29]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor										
Mangelnde Wirksamkeit	138	6,82 (1,72)	4,52 (0,16)	-2,11 (0,17)	66	6,32 (1,70)	6,04 (0,23)	-0,65 (0,24)	-1,46 [-2,05; -0,88] p<0,0001	-0,73 [-1,03; -0,43]
Unerwünschtes Ereignis	22	6,32 (2,23)	4,71 (0,41)	-1,78 (0,44)	15	6,75 (2,09)	6,13 (0,49)	-0,35 (0,53)	-1,44 [-2,82; -0,05] p=0,0419	-0,68 [-1,36; -0,01]
Anderer Grund	7	7,66 (1,26)	4,49 (0,53)	-2,60 (0,57)	2	4,90 (1,13)	7,94 (1,06)	1,04 (1,16)	-3,64 [-6,41; -0,88] p=0,0116	-2,13 [-4,18; -0,08]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline										
Therapie erhalten	101	6,78 (1,75)	4,46 (0,20)	-2,22 (0,21)	48	6,52 (1,72)	5,97 (0,28)	-0,73 (0,30)	-1,49 [-2,22; -0,77] p<0,0001	-0,71 [-1,06; -0,35]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Therapie nicht erhalten	66	6,80 (1,85)	4,67 (0,21)	-1,87 (0,23)	35	6,15 (1,84)	6,29 (0,29)	-0,32 (0,32)	-1,55 [-2,32; -0,78] p<0,0001	-0,83 [-1,26; -0,40]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline										
Therapie nicht erhalten	167	6,79 (1,79)	4,55 (0,15)	-2,08 (0,16)	83	6,36 (1,77)	6,09 (0,21)	-0,57 (0,22)	-1,50 [-2,04; -0,97] p<0,0001	-0,74 [-1,02; -0,47]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD										
Keine	11	6,72 (1,64)	5,10 (0,44)	-1,11 (0,47)	5	5,30 (1,61)	6,44 (0,66)	0,15 (0,71)	-1,26 [-2,99; 0,47] p=0,1496	-0,76 [-1,86; 0,34]
1	113	6,77 (1,85)	4,43 (0,18)	-2,20 (0,19)	53	6,39 (1,82)	5,96 (0,26)	-0,69 (0,28)	-1,51 [-2,16; -0,85] p<0,0001	-0,74 [-1,08; -0,41]
2	32	6,75 (1,62)	4,75 (0,32)	-1,88 (0,34)	21	6,41 (1,61)	6,05 (0,40)	-0,60 (0,43)	-1,28 [-2,36; -0,20] p=0,0212	-0,65 [-1,21; -0,08]
3 oder mehr	11	7,18 (1,89)	4,52 (0,60)	-2,56 (0,64)	4	6,88 (2,10)	7,60 (0,98)	0,45 (1,08)	-3,01 [-5,54; -0,47] p=0,0211	-1,33 [-2,60; -0,06]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Therapie erhalten	3	8,83 (1,07)	6,09 (1,24)	-1,28 (1,39)	2	5,10 (1,41)	7,62 (1,68)	0,33 (1,89)	-1,61 [-8,50; 5,28] p=0,5935	-0,47 [-2,37; 1,43]
Therapie nicht erhalten	164	6,75 (1,78)	4,51 (0,15)	-2,10 (0,16)	81	6,39 (1,77)	6,08 (0,21)	-0,57 (0,22)	-1,54 [-2,08; -1,00] p<0,0001	-0,76 [-1,04; -0,49]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
Therapie erhalten	30	6,45 (2,34)	4,84 (0,38)	-1,75 (0,41)	16	6,81 (2,06)	5,64 (0,52)	-0,91 (0,55)	-0,84 [-2,19; 0,52] p=0,2220	-0,37 [-0,98; 0,24]
Therapie nicht erhalten	137	6,86 (1,65)	4,48 (0,15)	-2,16 (0,17)	67	6,25 (1,69)	6,22 (0,22)	-0,47 (0,24)	-1,69 [-2,27; -1,12] p<0,0001	-0,87 [-1,17; -0,56]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline										
Therapie erhalten	90	6,70 (1,78)	4,92 (0,19)	-1,74 (0,20)	42	6,60 (1,79)	6,21 (0,28)	-0,46 (0,30)	-1,28 [-1,99; -0,58] p=0,0004	-0,66 [-1,04; -0,29]
Therapie nicht erhalten	77	6,90 (1,79)	4,14 (0,22)	-2,44 (0,23)	41	6,11 (1,74)	5,92 (0,30)	-0,75 (0,32)	-1,69 [-2,48; -0,90] p<0,0001	-0,82 [-1,21; -0,42]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
≤ 90	106	6,77 (1,88)	4,66 (0,18)	-1,99 (0,19)	41	6,42 (1,87)	6,33 (0,29)	-0,36 (0,31)	-1,63 [-2,35; -0,90] p<0,0001	-0,81 [-1,18; -0,44]
>90	61	6,82 (1,62)	4,35 (0,24)	-2,24 (0,26)	42	6,31 (1,68)	5,86 (0,29)	-0,75 (0,31)	-1,48 [-2,28; -0,69] p=0,0003	-0,73 [-1,14; -0,33]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline										
<1	121	6,69 (1,72)	4,35 (0,16)	-2,17 (0,18)	61	6,21 (1,60)	6,15 (0,23)	-0,41 (0,25)	-1,76 [-2,37; -1,16] p<0,0001	-0,90 [-1,23; -0,58]
≥ 1 bis < 2	19	6,41 (2,08)	5,04 (0,41)	-1,64 (0,45)	10	7,12 (1,72)	5,86 (0,55)	-0,78 (0,60)	-0,87 [-2,37; 0,64] p=0,2554	-0,43 [-1,21; 0,34]
≥ 2	26	7,67 (1,49)	5,13 (0,40)	-2,08 (0,42)	12	6,38 (2,51)	5,87 (0,61)	-1,49 (0,64)	-0,59 [-2,15; 0,98] p=0,4556	-0,26 [-0,95; 0,42]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	62	6,90 (1,74)	4,14 (0,26)	-2,42 (0,27)	27	5,92 (1,83)	5,69 (0,39)	-0,97 (0,42)	-1,45 [-2,44; -0,45] p=0,0047	-0,67 [-1,13; -0,20]
≥ 45 bis < 65	89	6,77 (1,75)	5,01 (0,18)	-1,68 (0,20)	49	6,58 (1,78)	6,35 (0,24)	-0,34 (0,26)	-1,34 [-1,98; -0,69] p<0,0001	-0,72 [-1,08; -0,36]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
≥ 65	16	6,53 (2,12)	3,65 (0,50)	-2,86 (0,53)	7	6,51 (1,22)	5,59 (0,77)	-0,99 (0,83)	-1,87 [-3,84; 0,10] p=0,0623	-0,84 [-1,76; 0,09]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt

b: Dargestellt anhand von Hedges' g

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TNF: Tumornekrosefaktor; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)

Anhang 4-G Tabelle 4-8: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	168	6,47 (1,86)	4,57 (0,14)	-1,71 (0,15)	83	5,97 (1,86)	5,61 (0,20)	-0,70 (0,21)	-1,01 [-1,53; -0,49] p=0,0001	-0,51 [-0,78; -0,25]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Männlich	71	6,22 (1,84)	4,06 (0,21)	-1,94 (0,23)	46	5,76 (1,97)	5,51 (0,27)	-0,53 (0,29)	-1,41 [-2,13; -0,69] p=0,0002	-0,72 [-1,11; -0,34]
Weiblich	97	6,66 (1,86)	4,97 (0,18)	-1,54 (0,20)	37	6,22 (1,71)	5,69 (0,30)	-0,85 (0,32)	-0,69 [-1,43; 0,04] p=0,0643	-0,36 [-0,74; 0,03]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline										
Normal (<25)	42	6,76 (1,84)	4,78 (0,31)	-1,57 (0,33)	16	5,44 (1,63)	5,19 (0,52)	-1,28 (0,56)	-0,29 [-1,60; 1,01] p=0,6595	-0,13 [-0,71; 0,44]
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	59	6,50 (1,84)	4,20 (0,23)	-2,14 (0,25)	28	6,05 (1,92)	5,78 (0,34)	-0,58 (0,36)	-1,55 [-2,43; -0,68] p=0,0005	-0,80 [-1,27; -0,34]
Adipös (≥ 30)	67	6,24 (1,88)	4,78 (0,21)	-1,40 (0,22)	38	6,11 (1,93)	5,61 (0,28)	-0,58 (0,29)	-0,82 [-1,55; -0,10] p=0,0268	-0,45 [-0,85; -0,05]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)										
<1	5	6,28 (1,23)	3,97 (0,60)	-2,06 (0,65)	1	NA (NA)	6,43 (1,39)	0,48 (1,51)	-2,54 [-5,97; 0,89] p=0,1397	-1,40 [-3,94; 1,14]
≥ 1 bis <3	30	6,26 (1,51)	4,43 (0,34)	-1,61 (0,36)	14	5,64 (1,94)	4,63 (0,50)	-1,47 (0,53)	-0,14 [-1,42; 1,14] p=0,8265	-0,07 [-0,70; 0,56]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
3 oder mehr	133	6,52 (1,95)	4,62 (0,16)	-1,72 (0,17)	68	6,05 (1,86)	5,81 (0,22)	-0,56 (0,24)	-1,16 [-1,73; -0,59] p<0,0001	-0,59 [-0,89; -0,30]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA										
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	14	6,93 (2,00)	4,03 (0,48)	-2,58 (0,52)	6	5,83 (2,35)	5,13 (0,75)	-1,52 (0,81)	-1,06 [-3,01; 0,90] p=0,2818	-0,52 [-1,49; 0,45]
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	55	6,26 (1,83)	4,27 (0,27)	-1,93 (0,29)	25	6,10 (1,92)	5,72 (0,39)	-0,48 (0,42)	-1,46 [-2,46; -0,45] p=0,0048	-0,68 [-1,17; -0,20]
mutilierende Arthritis	2	7,40 (2,69)	NA (NA)	NA (NA)	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
asymetrische periphere Arthritis	57	6,49 (1,72)	4,62 (0,23)	-1,61 (0,25)	30	5,89 (1,96)	5,65 (0,33)	-0,63 (0,35)	-0,98 [-1,82; -0,13] p=0,0240	-0,51 [-0,96; -0,06]
Spondylitis mit peripherer Arthritis	39	6,44 (2,02)	5,21 (0,26)	-1,02 (0,27)	21	5,87 (1,60)	5,42 (0,35)	-0,85 (0,38)	-0,17 [-1,08; 0,75] p=0,7206	-0,10 [-0,63; 0,43]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline										
<10	104	6,17 (1,98)	4,44 (0,18)	-1,61 (0,20)	56	5,86 (2,08)	5,41 (0,25)	-0,65 (0,26)	-0,96 [-1,60; -0,31] p=0,0038	-0,48 [-0,81; -0,15]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
≥ 10 bis <15	37	6,54 (1,71)	4,36 (0,28)	-1,95 (0,30)	18	5,94 (1,09)	5,76 (0,41)	-0,61 (0,44)	-1,34 [-2,41; -0,27] p=0,0147	-0,71 [-1,29; -0,13]
>15	27	7,52 (1,07)	5,48 (0,34)	-1,81 (0,36)	9	6,71 (1,53)	6,37 (0,59)	-0,95 (0,64)	-0,86 [-2,35; 0,62] p=0,2509	-0,45 [-1,21; 0,32]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline										
<10	24	5,85 (1,99)	4,18 (0,35)	-1,26 (0,37)	19	4,96 (2,09)	5,25 (0,39)	-0,23 (0,42)	-1,03 [-2,15; 0,10] p=0,0723	-0,55 [-1,17; 0,06]
10 to 15	43	6,30 (1,81)	4,49 (0,25)	-1,76 (0,27)	23	6,20 (1,59)	5,83 (0,34)	-0,41 (0,36)	-1,35 [-2,24; -0,46] p=0,0031	-0,76 [-1,28; -0,24]
>15	101	6,69 (1,82)	4,73 (0,19)	-1,82 (0,20)	41	6,29 (1,77)	5,57 (0,30)	-1,01 (0,32)	-0,81 [-1,56; -0,05] p=0,0359	-0,39 [-0,76; -0,03]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline										
<1	40	5,62 (1,82)	3,90 (0,29)	-1,34 (0,30)	24	4,87 (1,91)	4,62 (0,37)	-0,70 (0,39)	-0,64 [-1,63; 0,35] p=0,2012	-0,33 [-0,84; 0,18]
≥ 1 bis ≤ 2	111	6,57 (1,78)	4,59 (0,17)	-1,90 (0,18)	56	6,38 (1,63)	5,82 (0,24)	-0,69 (0,26)	-1,21 [-1,84; -0,59] p=0,0001	-0,63 [-0,95; -0,30]
>2	16	8,03 (1,39)	6,56 (0,44)	-1,40 (0,47)	3	7,60 (1,38)	7,66 (1,01)	-0,33 (1,08)	-1,07 [-3,44; 1,31] p=0,3705	-0,55 [-1,79; 0,70]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline										
Mit Daktylitis	60	6,95 (1,58)	4,70 (0,24)	-1,85 (0,26)	31	5,89 (1,68)	5,69 (0,34)	-0,95 (0,37)	-0,91 [-1,81; 0,00] p=0,0501	-0,44 [-0,88; -0,00]
Ohne Daktylitis	108	6,20 (1,95)	4,51 (0,17)	-1,61 (0,18)	52	6,01 (1,97)	5,54 (0,25)	-0,58 (0,27)	-1,02 [-1,66; -0,39] p=0,0016	-0,53 [-0,87; -0,20]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline										
Mit Enthesitis	115	6,60 (1,74)	4,60 (0,17)	-1,78 (0,18)	53	6,01 (1,71)	5,59 (0,25)	-0,83 (0,27)	-0,95 [-1,60; -0,30] p=0,0042	-0,48 [-0,81; -0,15]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Ohne Enthesitis	53	6,19 (2,08)	4,53 (0,24)	-1,54 (0,26)	30	5,89 (2,13)	5,61 (0,32)	-0,48 (0,35)	-1,06 [-1,92; -0,21] p=0,0153	-0,56 [-1,01; -0,10]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline										
<12	104	6,39 (1,86)	4,85 (0,18)	-1,45 (0,19)	54	6,18 (1,75)	5,82 (0,24)	-0,49 (0,26)	-0,96 [-1,59; -0,32] p=0,0032	-0,50 [-0,83; -0,16]
≥ 12 bis < 20	29	6,36 (2,04)	3,82 (0,31)	-2,04 (0,33)	18	5,12 (2,11)	4,88 (0,39)	-1,04 (0,42)	-0,99 [-2,07; 0,08] p=0,0689	-0,55 [-1,15; 0,05]
>20	34	6,78 (1,74)	4,31 (0,33)	-2,29 (0,35)	11	6,24 (1,73)	5,59 (0,59)	-1,08 (0,63)	-1,21 [-2,64; 0,22] p=0,0966	-0,58 [-1,27; 0,12]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline										
<3%	38	6,97 (1,97)	5,24 (0,30)	-1,36 (0,32)	26	6,18 (1,91)	5,86 (0,36)	-0,78 (0,38)	-0,57 [-1,57; 0,42] p=0,2555	-0,29 [-0,79; 0,21]
≥ 3% bis < 10%	46	5,95 (1,76)	4,69 (0,25)	-1,26 (0,27)	24	5,97 (1,82)	5,90 (0,35)	-0,05 (0,37)	-1,21 [-2,12; -0,31] p=0,0089	-0,66 [-1,17; -0,15]
≥ 10% bis < 20%	29	5,99 (1,69)	3,76 (0,29)	-2,04 (0,31)	12	5,34 (1,33)	4,83 (0,45)	-1,01 (0,48)	-1,03 [-2,18; 0,11] p=0,0758	-0,61 [-1,30; 0,08]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
>20%	55	6,82 (1,82)	4,44 (0,27)	-2,12 (0,28)	21	6,02 (2,12)	5,42 (0,44)	-1,21 (0,46)	-0,91 [-1,99; 0,17] p=0,0973	-0,43 [-0,94; 0,08]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor										
1	151	6,43 (1,86)	4,43 (0,15)	-1,80 (0,16)	73	5,88 (1,85)	5,49 (0,21)	-0,78 (0,23)	-1,02 [-1,57; -0,47] p=0,0003	-0,52 [-0,80; -0,23]
2	17	6,84 (1,87)	5,80 (0,41)	-0,89 (0,43)	10	6,53 (1,87)	6,53 (0,53)	-0,18 (0,56)	-0,70 [-2,11; 0,70] p=0,3233	-0,38 [-1,17; 0,41]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor										
Mangelnde Wirksamkeit	139	6,47 (1,78)	4,56 (0,15)	-1,72 (0,16)	66	5,97 (1,75)	5,54 (0,22)	-0,78 (0,23)	-0,94 [-1,50; -0,38] p=0,0010	-0,49 [-0,79; -0,20]
Unerwünschtes Ereignis	22	6,53 (2,11)	4,79 (0,43)	-1,64 (0,47)	15	6,28 (2,01)	6,02 (0,53)	-0,41 (0,57)	-1,23 [-2,70; 0,24] p=0,1002	-0,55 [-1,22; 0,12]
Anderer Grund	7	6,30 (2,73)	4,01 (0,57)	-1,61 (0,61)	2	3,35 (3,75)	5,26 (1,09)	-0,45 (1,18)	-1,16 [-3,92; 1,60] p=0,3968	-0,63 [-2,25; 0,98]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Therapie erhalten	102	6,59 (1,79)	4,44 (0,19)	-1,95 (0,20)	48	6,02 (1,76)	5,57 (0,27)	-0,85 (0,29)	-1,10 [-1,80; -0,40] p=0,0022	-0,54 [-0,89; -0,19]
Therapie nicht erhalten	66	6,29 (1,96)	4,78 (0,21)	-1,34 (0,23)	35	5,90 (2,00)	5,66 (0,29)	-0,49 (0,31)	-0,85 [-1,60; -0,09] p=0,0289	-0,46 [-0,87; -0,04]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline										
Therapie nicht erhalten	168	6,47 (1,86)	4,57 (0,14)	-1,71 (0,15)	83	5,97 (1,86)	5,61 (0,20)	-0,70 (0,21)	-1,01 [-1,53; -0,49] p=0,0001	-0,51 [-0,78; -0,25]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD										
Keine	11	6,17 (2,05)	4,85 (0,48)	-0,90 (0,51)	5	5,10 (2,19)	5,60 (0,71)	-0,22 (0,76)	-0,68 [-2,50; 1,15] p=0,4613	-0,38 [-1,45; 0,69]
1	114	6,46 (1,80)	4,48 (0,17)	-1,84 (0,19)	53	6,06 (1,84)	5,43 (0,26)	-0,90 (0,27)	-0,94 [-1,59; -0,29] p=0,0048	-0,47 [-0,80; -0,14]
2	32	6,82 (1,63)	4,67 (0,30)	-1,78 (0,33)	21	5,88 (2,00)	5,97 (0,38)	-0,51 (0,41)	-1,27 [-2,32; -0,22] p=0,0185	-0,67 [-1,24; -0,10]
3 oder mehr	11	5,89 (2,71)	4,75 (0,45)	-1,17 (0,48)	4	6,20 (1,30)	6,63 (0,74)	0,71 (0,80)	-1,88 [-3,75; -0,01] p=0,0493	-1,11 [-2,34; 0,13]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast										
Therapie erhalten	3	8,37 (1,48)	5,29 (0,99)	-1,14 (1,09)	2	3,60 (4,10)	6,21 (1,27)	-0,29 (1,39)	-0,85 [-5,16; 3,46] p=0,6725	-0,32 [-2,16; 1,52]
Therapie nicht erhalten	165	6,43 (1,85)	4,55 (0,14)	-1,72 (0,15)	81	6,02 (1,79)	5,61 (0,20)	-0,69 (0,22)	-1,03 [-1,55; -0,51] p=0,0001	-0,53 [-0,80; -0,26]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
Therapie erhalten	30	6,84 (2,18)	4,99 (0,40)	-1,67 (0,42)	16	6,38 (1,35)	5,83 (0,54)	-0,85 (0,57)	-0,81 [-2,23; 0,60] p=0,2557	-0,35 [-0,96; 0,26]
Therapie nicht erhalten	138	6,39 (1,78)	4,48 (0,15)	-1,71 (0,16)	67	5,87 (1,96)	5,56 (0,21)	-0,67 (0,23)	-1,05 [-1,60; -0,50] p=0,0002	-0,56 [-0,86; -0,26]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline										
Therapie erhalten	90	6,46 (1,82)	4,74 (0,19)	-1,57 (0,20)	42	6,03 (2,04)	5,79 (0,27)	-0,54 (0,29)	-1,03 [-1,73; -0,33] p=0,0043	-0,54 [-0,91; -0,16]
Therapie nicht erhalten	78	6,48 (1,91)	4,38 (0,21)	-1,86 (0,23)	41	5,90 (1,67)	5,42 (0,29)	-0,87 (0,31)	-0,99 [-1,75; -0,23] p=0,0109	-0,49 [-0,88; -0,11]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
≤ 90	107	6,51 (1,85)	4,64 (0,18)	-1,68 (0,19)	41	5,96 (1,77)	5,85 (0,28)	-0,52 (0,30)	-1,17 [-1,87; -0,46] p=0,0013	-0,60 [-0,96; -0,23]
>90	61	6,40 (1,88)	4,45 (0,23)	-1,75 (0,25)	42	5,98 (1,96)	5,36 (0,28)	-0,87 (0,30)	-0,89 [-1,67; -0,11] p=0,0258	-0,45 [-0,84; -0,05]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline										
<1	121	6,32 (1,74)	4,41 (0,16)	-1,72 (0,17)	61	5,80 (1,76)	5,51 (0,23)	-0,65 (0,24)	-1,07 [-1,65; -0,49] p=0,0003	-0,57 [-0,88; -0,25]
≥ 1 bis < 2	19	5,96 (2,19)	4,68 (0,40)	-1,30 (0,43)	10	6,04 (2,21)	5,57 (0,53)	-0,41 (0,57)	-0,89 [-2,32; 0,53] p=0,2163	-0,47 [-1,25; 0,31]
≥ 2	27	7,33 (1,84)	5,24 (0,41)	-1,87 (0,43)	12	6,76 (1,96)	6,04 (0,62)	-1,16 (0,66)	-0,72 [-2,29; 0,86] p=0,3674	-0,31 [-0,99; 0,37]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	62	6,49 (1,93)	4,10 (0,25)	-2,03 (0,26)	27	5,46 (1,82)	5,25 (0,38)	-0,98 (0,40)	-1,06 [-2,02; -0,10] p=0,0311	-0,50 [-0,96; -0,05]
≥ 45 bis < 65	90	6,41 (1,80)	4,91 (0,18)	-1,34 (0,19)	49	6,03 (1,86)	5,72 (0,24)	-0,55 (0,25)	-0,80 [-1,42; -0,17] p=0,0127	-0,44 [-0,79; -0,09]
≥ 65	16	6,69 (1,97)	4,56 (0,49)	-2,35 (0,53)	7	7,51 (1,06)	5,97 (0,75)	-0,93 (0,82)	-1,42 [-3,36; 0,52] p=0,1497	-0,65 [-1,56; 0,27]
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt b: Dargestellt anhand von Hedges' g Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PAP: Patient's Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TNF: Tumornekrosefaktor; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-G Tabelle 4-9: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	45/118 (38,1%)	11/56 (19,6%)	2,52 [1,18; 5,37] p=0,0150	1,94 [1,09; 3,46] p=0,0243	18,50% [4,90%; 32,10%] p=0,0077
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	21/45 (46,7%)	4/27 (14,8%)	5,03 [1,50; 16,92] p=0,0063	3,15 [1,21; 8,20] p=0,0188	31,90% [12,10%; 51,70%] p=0,0016
Weiblich	24/73 (32,9%)	7/29 (24,1%)	1,54 [0,58; 4,11] p=0,3891	1,36 [0,66; 2,81] p=0,4027	8,70% [-10,20%; 27,70%] p=0,3658
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	14/36 (38,9%)	2/8 (25,0%)	1,91 [0,34; 10,82] p=0,4653	1,56 [0,44; 5,53] p=0,4947	13,90% [-20,10%; 47,90%] p=0,4229
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	17/36 (47,2%)	1/18 (5,6%)	15,21 [1,82; 126,76] p=0,0024	8,50 [1,23; 58,90] p=0,0302	41,70% [22,20%; 61,10%] p<0,0001
Adipös (≥ 30)	14/46 (30,4%)	8/30 (26,7%)	1,20 [0,43; 3,35] p=0,7251	1,14 [0,55; 2,38] p=0,7252	3,80% [-16,90%; 24,40%] p=0,7209

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	4/5 (80,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,00% [44,90%; 100,00%] p<0,0001
≥ 1 bis <3	9/23 (39,1%)	1/10 (10,0%)	5,79 [0,62; 53,77] p=0,0994	3,91 [0,57; 26,91] p=0,1655	29,10% [1,90%; 56,40%] p=0,0363
3 oder mehr	32/90 (35,6%)	10/45 (22,2%)	1,93 [0,85; 4,41] p=0,1160	1,60 [0,87; 2,95] p=0,1331	13,30% [-2,30%; 29,00%] p=0,0952
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Subtyp der PsA					
mutilierende Arthritis	0/1 (0,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	2/5 (40,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	14/43 (32,6%)	3/18 (16,7%)	2,41 [0,60; 9,73] p=0,2105	1,95 [0,64; 5,98] p=0,2408	15,90% [-6,30%; 38,10%] p=0,1605
asymetrische periphere Arthritis	17/44 (38,6%)	4/22 (18,2%)	2,83 [0,82; 9,81] p=0,0951	2,13 [0,81; 5,56] p=0,1244	20,50% [-1,10%; 42,10%] p=0,0635
Spondylitis mit peripherer Arthritis	12/24 (50,0%)	4/15 (26,7%)	2,75 [0,68; 11,11] p=0,1548	1,88 [0,74; 4,75] p=0,1851	23,30% [-6,70%; 53,30%] p=0,1276

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	27/65 (41,5%)	7/33 (21,2%)	2,64 [1,00; 6,96] p=0,0469	1,96 [0,95; 4,01] p=0,0666	20,30% [1,90%; 38,70%] p=0,0303
≥ 10 bis <15	14/27 (51,9%)	2/16 (12,5%)	7,54 [1,43; 39,76] p=0,0108	4,15 [1,08; 15,94] p=0,0384	39,40% [14,50%; 64,20%] p=0,0019
>15	4/26 (15,4%)	2/7 (28,6%)	0,46 [0,06; 3,21] p=0,4291	0,54 [0,12; 2,36] p=0,4117	-13,20% [-49,40%; 23,00%] p=0,4756
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	4/10 (40,0%)	1/8 (12,5%)	4,67 [0,40; 53,95] p=0,2084	3,20 [0,44; 23,28] p=0,2506	27,50% [-10,50%; 65,50%] p=0,1565
10 to 15	13/23 (56,5%)	2/15 (13,3%)	8,45 [1,54; 46,34] p=0,0086	4,24 [1,11; 16,17] p=0,0345	43,20% [16,60%; 69,80%] p=0,0014
>15	28/85 (32,9%)	8/33 (24,2%)	1,53 [0,61; 3,83] p=0,3590	1,36 [0,69; 2,67] p=0,3734	8,70% [-9,00%; 26,40%] p=0,3357
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	10/20 (50,0%)	4/14 (28,6%)	2,50 [0,58; 10,70] p=0,2183	1,75 [0,69; 4,47] p=0,2418	21,40% [-10,80%; 53,70%] p=0,1928

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis ≤ 2	31/84 (36,9%)	6/39 (15,4%)	3,22 [1,21; 8,54] p=0,0159	2,40 [1,09; 5,27] p=0,0294	21,50% [6,20%; 36,80%] p=0,0059
>2	4/14 (28,6%)	1/3 (33,3%)	0,80 [0,06; 11,50] p=0,8734	0,86 [0,14; 5,20] p=0,8668	-4,80% [-63,10%; 53,60%] p=0,8729
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	21/49 (42,9%)	4/23 (17,4%)	3,56 [1,05; 12,04] p=0,0356	2,46 [0,95; 6,36] p=0,0621	25,50% [4,70%; 46,20%] p=0,0163
Ohne Daktylitis	24/69 (34,8%)	7/33 (21,2%)	1,98 [0,75; 5,23] p=0,1654	1,64 [0,79; 3,41] p=0,1858	13,60% [-4,30%; 31,50%] p=0,1376
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	45/118 (38,1%)	11/56 (19,6%)	2,52 [1,18; 5,37] p=0,0150	1,94 [1,09; 3,46] p=0,0243	18,50% [4,90%; 32,10%] p=0,0077
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	29/74 (39,2%)	9/36 (25,0%)	1,93 [0,80; 4,69] p=0,1438	1,57 [0,83; 2,95] p=0,1639	14,20% [-3,80%; 32,20%] p=0,1222
≥ 12 bis < 20	8/15 (53,3%)	2/13 (15,4%)	6,29 [1,02; 38,65] p=0,0401	3,47 [0,89; 13,51] p=0,0732	37,90% [6,00%; 69,90%] p=0,0200

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>20	8/28 (28,6%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [11,80%; 45,30%] p=0,0008
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	11/31 (35,5%)	4/20 (20,0%)	2,20 [0,59; 8,23] p=0,2407	1,77 [0,66; 4,81] p=0,2596	15,50% [-8,80%; 39,80%] p=0,2119
≥ 3% bis < 10%	10/31 (32,3%)	5/15 (33,3%)	0,95 [0,26; 3,53] p=0,9425	0,97 [0,40; 2,33] p=0,9417	-1,10% [-30,10%; 27,90%] p=0,9420
≥ 10% bis < 20%	8/17 (47,1%)	1/6 (16,7%)	4,44 [0,42; 46,55] p=0,1996	2,82 [0,44; 18,12] p=0,2738	30,40% [-7,70%; 68,50%] p=0,1180
>20%	16/39 (41,0%)	1/15 (6,7%)	9,74 [1,16; 81,69] p=0,0159	6,15 [0,89; 42,42] p=0,0651	34,40% [14,40%; 54,30%] p=0,0007
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	42/106 (39,6%)	9/48 (18,8%)	2,84 [1,25; 6,47] p=0,0111	2,11 [1,12; 3,98] p=0,0207	20,90% [6,40%; 35,30%] p=0,0046
2	3/12 (25,0%)	2/8 (25,0%)	1,00 [0,13; 7,89] p=1,0000	1,00 [0,21; 4,71] p=1,0000	0,00% [-38,70%; 38,70%] p=1,0000

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	36/95 (37,9%)	10/46 (21,7%)	2,20 [0,97; 4,96] p=0,0559	1,74 [0,95; 3,19] p=0,0722	16,20% [0,80%; 31,60%] p=0,0398
Unerwünschtes Ereignis	7/17 (41,2%)	1/8 (12,5%)	4,90 [0,49; 49,23] p=0,1601	3,29 [0,48; 22,46] p=0,2235	28,70% [-4,10%; 61,40%] p=0,0861
Anderer Grund	2/6 (33,3%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	31/67 (46,3%)	6/34 (17,6%)	4,02 [1,47; 10,97] p=0,0050	2,62 [1,21; 5,67] p=0,0142	28,60% [11,10%; 46,10%] p=0,0014
Therapie nicht erhalten	14/51 (27,5%)	5/22 (22,7%)	1,29 [0,40; 4,15] p=0,6751	1,21 [0,50; 2,94] p=0,6776	4,70% [-16,60%; 26,10%] p=0,6648
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie nicht erhalten	45/118 (38,1%)	11/56 (19,6%)	2,52 [1,18; 5,37] p=0,0150	1,94 [1,09; 3,46] p=0,0243	18,50% [4,90%; 32,10%] p=0,0077

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	4/10 (40,0%)	1/3 (33,3%)	1,33 [0,09; 20,11] p=0,8415	1,20 [0,20; 7,05] p=0,8401	6,70% [-54,70%; 68,00%] p=0,8314
1	30/79 (38,0%)	8/38 (21,1%)	2,30 [0,93; 5,66] p=0,0684	1,80 [0,92; 3,55] p=0,0877	16,90% [0,10%; 33,70%] p=0,0485
2	9/20 (45,0%)	2/11 (18,2%)	3,68 [0,63; 21,56] p=0,1419	2,48 [0,65; 9,49] p=0,1863	26,80% [-4,70%; 58,40%] p=0,0956
3 oder mehr	2/9 (22,2%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20% [-4,90%; 49,40%] p=0,1088
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	1/3 (33,3%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207
Therapie nicht erhalten	44/115 (38,3%)	11/55 (20,0%)	2,48 [1,16; 5,30] p=0,0176	1,91 [1,07; 3,41] p=0,0276	18,30% [4,50%; 32,10%] p=0,0095
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	11/22 (50,0%)	2/11 (18,2%)	4,50 [0,79; 25,77] p=0,0825	2,75 [0,73; 10,31] p=0,1335	31,80% [0,90%; 62,70%] p=0,0437

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	34/96 (35,4%)	9/45 (20,0%)	2,19 [0,94; 5,09] p=0,0648	1,77 [0,93; 3,37] p=0,0819	15,40% [0,30%; 30,50%] p=0,0454
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	21/50 (42,0%)	3/24 (12,5%)	5,07 [1,34; 19,24] p=0,0117	3,36 [1,11; 10,17] p=0,0320	29,50% [10,50%; 48,50%] p=0,0024
Therapie nicht erhalten	24/68 (35,3%)	8/32 (25,0%)	1,64 [0,64; 4,20] p=0,3057	1,41 [0,71; 2,79] p=0,3209	10,30% [-8,50%; 29,10%] p=0,2836
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	32/78 (41,0%)	3/25 (12,0%)	5,10 [1,41; 18,49] p=0,0080	3,42 [1,14; 10,21] p=0,0277	29,00% [12,30%; 45,80%] p=0,0007
>90	13/40 (32,5%)	8/31 (25,8%)	1,38 [0,49; 3,92] p=0,5428	1,26 [0,60; 2,65] p=0,5443	6,70% [-14,50%; 27,90%] p=0,5353
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	35/88 (39,8%)	9/44 (20,5%)	2,57 [1,10; 6,00] p=0,0270	1,94 [1,03; 3,68] p=0,0407	19,30% [3,60%; 35,00%] p=0,0159
≥ 1 bis < 2	3/12 (25,0%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 2	7/18 (38,9%)	2/5 (40,0%)	0,95 [0,13; 7,23] p=0,9649	0,97 [0,29; 3,29] p=0,9639	-1,10% [-49,60%; 47,40%] p=0,9642
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45	15/38 (39,5%)	4/18 (22,2%)	2,28 [0,63; 8,27] p=0,2070	1,78 [0,69; 4,59] p=0,2357	17,30% [-7,50%; 42,00%] p=0,1711
≥ 45 bis < 65	28/66 (42,4%)	6/33 (18,2%)	3,32 [1,21; 9,11] p=0,0172	2,33 [1,07; 5,07] p=0,0324	24,20% [6,50%; 42,00%] p=0,0075
≥ 65	2/14 (14,3%)	1/5 (20,0%)	0,67 [0,05; 9,47] p=0,7697	0,71 [0,08; 6,27] p=0,7615	-5,70% [-45,30%; 33,80%] p=0,7771
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-10: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	28/62 (45,2%)	7/31 (22,6%)	2,82 [1,06; 7,52] p=0,0351	2,00 [0,99; 4,06] p=0,0547	22,60% [3,30%; 41,80%] p=0,0214
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	12/25 (48,0%)	2/17 (11,8%)	6,92 [1,30; 36,82] p=0,0157	4,08 [1,04; 15,96] p=0,0434	36,20% [11,40%; 61,10%] p=0,0043
Weiblich	16/37 (43,2%)	5/14 (35,7%)	1,37 [0,38; 4,89] p=0,6293	1,21 [0,55; 2,68] p=0,6367	7,50% [-22,20%; 37,30%] p=0,6198
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	6/16 (37,5%)	2/9 (22,2%)	2,10 [0,32; 13,61] p=0,4412	1,69 [0,43; 6,68] p=0,4562	15,30% [-20,80%; 51,30%] p=0,4063
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	13/24 (54,2%)	3/13 (23,1%)	3,94 [0,86; 18,01] p=0,0723	2,35 [0,81; 6,76] p=0,1141	31,10% [0,70%; 61,50%] p=0,0448
Adipös (≥ 30)	9/22 (40,9%)	2/9 (22,2%)	2,42 [0,41; 14,46] p=0,3315	1,84 [0,49; 6,90] p=0,3654	18,70% [-15,40%; 52,70%] p=0,2822

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	3/3 (100,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	5/9 (55,6%)	3/7 (42,9%)	1,67 [0,23; 12,22] p=0,6256	1,30 [0,46; 3,65] p=0,6234	12,70% [-36,30%; 61,70%] p=0,6113
3 oder mehr	20/50 (40,0%)	4/24 (16,7%)	3,33 [0,99; 11,22] p=0,0462	2,40 [0,92; 6,25] p=0,0729	23,30% [3,20%; 43,50%] p=0,0233
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	0/1 (0,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	8/18 (44,4%)	2/11 (18,2%)	3,60 [0,60; 21,61] p=0,1560	2,44 [0,63; 9,48] p=0,1963	26,30% [-6,10%; 58,60%] p=0,1116
asymetrische periphere Arthritis	12/27 (44,4%)	3/14 (21,4%)	2,93 [0,66; 12,95] p=0,1518	2,07 [0,70; 6,16] p=0,1888	23,00% [-5,50%; 51,50%] p=0,1137
Spondylitis mit peripherer Arthritis	7/15 (46,7%)	2/6 (33,3%)	1,75 [0,24; 12,64] p=0,5862	1,40 [0,40; 4,91] p=0,5990	13,30% [-32,10%; 58,70%] p=0,5648
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	18/28 (64,3%)	4/17 (23,5%)	5,85 [1,50; 22,82] p=0,0087	2,73 [1,11; 6,72] p=0,0287	40,80% [13,90%; 67,60%] p=0,0029

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 10 bis <15	7/16 (43,8%)	2/10 (20,0%)	3,11 [0,49; 19,54] p=0,2246	2,19 [0,56; 8,51] p=0,2587	23,80% [-11,00%; 58,50%] p=0,1800
>15	3/18 (16,7%)	1/4 (25,0%)	0,60 [0,04; 7,92] p=0,7025	0,67 [0,09; 4,86] p=0,6892	-8,30% [-54,10%; 37,50%] p=0,7213
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	1/4 (25,0%)	1/5 (20,0%)	1,33 [0,06; 31,12] p=0,8658	1,25 [0,11; 14,34] p=0,8578	5,00% [-50,00%; 60,00%] p=0,8587
10 to 15	13/17 (76,5%)	2/9 (22,2%)	11,38 [1,65; 78,38] p=0,0090	3,44 [0,99; 12,02] p=0,0527	54,20% [20,40%; 88,10%] p=0,0017
>15	14/41 (34,1%)	4/17 (23,5%)	1,69 [0,46; 6,14] p=0,4303	1,45 [0,56; 3,78] p=0,4454	10,60% [-14,20%; 35,50%] p=0,4023
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	5/12 (41,7%)	4/12 (33,3%)	1,43 [0,27; 7,52] p=0,6798	1,25 [0,44; 3,55] p=0,6751	8,30% [-30,30%; 46,90%] p=0,6721
≥ 1 bis ≤ 2	22/48 (45,8%)	3/18 (16,7%)	4,23 [1,08; 16,54] p=0,0309	2,75 [0,94; 8,08] p=0,0658	29,20% [6,90%; 51,40%] p=0,0102

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>2	1/2 (50,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [-19,30%; 100,00%] p=0,1573
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	28/62 (45,2%)	7/31 (22,6%)	2,82 [1,06; 7,52] p=0,0351	2,00 [0,99; 4,06] p=0,0547	22,60% [3,30%; 41,80%] p=0,0214
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	19/49 (38,8%)	6/23 (26,1%)	1,79 [0,60; 5,36] p=0,2951	1,49 [0,69; 3,22] p=0,3147	12,70% [-9,90%; 35,20%] p=0,2699
Ohne Enthesitis	9/13 (69,2%)	1/8 (12,5%)	15,75 [1,42; 174,25] p=0,0136	5,54 [0,85; 35,89] p=0,0726	56,70% [22,80%; 90,70%] p=0,0011
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	17/30 (56,7%)	6/15 (40,0%)	1,96 [0,56; 6,92] p=0,2971	1,42 [0,71; 2,84] p=0,3255	16,70% [-13,80%; 47,10%] p=0,2838
≥ 12 bis < 20	5/9 (55,6%)	1/10 (10,0%)	11,25 [0,97; 130,22] p=0,0379	5,56 [0,79; 39,01] p=0,0846	45,60% [8,10%; 83,00%] p=0,0170
>20	6/22 (27,3%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,30% [8,70%; 45,90%] p=0,0041

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	3/8 (37,5%)	3/6 (50,0%)	0,60 [0,07; 5,14] p=0,6522	0,75 [0,23; 2,49] p=0,6385	-12,50% [-64,70%; 39,70%] p=0,6389
≥ 3% bis < 10%	9/13 (69,2%)	1/6 (16,7%)	11,25 [0,97; 130,22] p=0,0379	4,15 [0,67; 25,78] p=0,1263	52,60% [13,60%; 91,50%] p=0,0082
≥ 10% bis < 20%	7/12 (58,3%)	2/8 (25,0%)	4,20 [0,59; 30,09] p=0,1525	2,33 [0,64; 8,49] p=0,1987	33,30% [-7,60%; 74,30%] p=0,1108
>20%	9/29 (31,0%)	1/11 (9,1%)	4,50 [0,50; 40,65] p=0,1576	3,41 [0,49; 23,90] p=0,2162	21,90% [-2,00%; 45,90%] p=0,0722
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	27/56 (48,2%)	6/26 (23,1%)	3,10 [1,08; 8,89] p=0,0318	2,09 [0,98; 4,43] p=0,0549	25,10% [4,30%; 46,00%] p=0,0180
2	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	0,80 [0,04; 17,20] p=0,8918	0,83 [0,07; 10,20] p=0,8866	-3,30% [-49,40%; 42,70%] p=0,8871
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	20/50 (40,0%)	5/25 (20,0%)	2,67 [0,86; 8,27] p=0,0853	2,00 [0,85; 4,70] p=0,1118	20,00% [-0,70%; 40,70%] p=0,0588

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschtes Ereignis	5/8 (62,5%)	2/4 (50,0%)	1,67 [0,15; 18,87] p=0,6918	1,25 [0,41; 3,82] p=0,6955	12,50% [-46,90%; 71,90%] p=0,6799
Anderer Grund	3/4 (75,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	75,00% [32,60%; 100,00%] p=0,0005
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	21/39 (53,8%)	7/18 (38,9%)	1,83 [0,59; 5,72] p=0,2980	1,39 [0,72; 2,65] p=0,3249	15,00% [-12,50%; 42,40%] p=0,2850
Therapie nicht erhalten	7/23 (30,4%)	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,40% [11,60%; 49,20%] p=0,0015
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie nicht erhalten	28/62 (45,2%)	7/31 (22,6%)	2,82 [1,06; 7,52] p=0,0351	2,00 [0,99; 4,06] p=0,0547	22,60% [3,30%; 41,80%] p=0,0214
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	1/4 (25,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-17,40%; 67,40%] p=0,2482
1	17/40 (42,5%)	6/23 (26,1%)	2,09 [0,68; 6,43] p=0,1962	1,63 [0,75; 3,54] p=0,2180	16,40% [-7,20%; 40,00%] p=0,1728

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
2	8/15 (53,3%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	53,30% [28,10%; 78,60%] p<0,0001
3 oder mehr	2/3 (66,7%)	1/1 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,67 [0,30; 1,48] p=0,3206	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/0 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	28/62 (45,2%)	7/29 (24,1%)	2,59 [0,96; 6,94] p=0,0561	1,87 [0,93; 3,77] p=0,0799	21,00% [1,10%; 40,90%] p=0,0384
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	10/12 (83,3%)	1/6 (16,7%)	25,00 [1,80; 346,69] p=0,0079	5,00 [0,82; 30,46] p=0,0809	66,70% [30,10%; 100,00%] p=0,0003
Therapie nicht erhalten	18/50 (36,0%)	6/25 (24,0%)	1,78 [0,60; 5,27] p=0,2969	1,50 [0,68; 3,30] p=0,3141	12,00% [-9,40%; 33,40%] p=0,2714
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	16/32 (50,0%)	1/14 (7,1%)	13,00 [1,52; 111,46] p=0,0061	7,00 [1,03; 47,76] p=0,0470	42,90% [20,90%; 64,80%] p=0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	12/30 (40,0%)	6/17 (35,3%)	1,22 [0,36; 4,20] p=0,7524	1,13 [0,52; 2,47] p=0,7527	4,70% [-24,00%; 33,40%] p=0,7479
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	23/45 (51,1%)	4/18 (22,2%)	3,66 [1,04; 12,84] p=0,0378	2,30 [0,93; 5,72] p=0,0729	28,90% [4,80%; 53,00%] p=0,0189
>90	5/17 (29,4%)	3/13 (23,1%)	1,39 [0,26; 7,30] p=0,7023	1,27 [0,37; 4,39] p=0,7005	6,30% [-25,20%; 37,90%] p=0,6937
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	19/42 (45,2%)	6/24 (25,0%)	2,48 [0,82; 7,49] p=0,1056	1,81 [0,84; 3,90] p=0,1305	20,20% [-2,70%; 43,20%] p=0,0839
≥ 1 bis < 2	4/9 (44,4%)	1/5 (20,0%)	3,20 [0,25; 41,21] p=0,3781	2,22 [0,33; 14,85] p=0,4099	24,40% [-23,30%; 72,20%] p=0,3160
≥ 2	4/10 (40,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [9,60%; 70,40%] p=0,0098
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	13/21 (61,9%)	2/11 (18,2%)	7,31 [1,25; 42,81] p=0,0205	3,40 [0,93; 12,46] p=0,0643	43,70% [12,90%; 74,60%] p=0,0055

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 45 bis < 65	12/32 (37,5%)	5/19 (26,3%)	1,68 [0,48; 5,85] p=0,4173	1,43 [0,59; 3,42] p=0,4277	11,20% [-14,80%; 37,10%] p=0,3983
≥ 65	3/9 (33,3%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [2,50%; 64,10%] p=0,0339
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; DSS: Dactylitis Severity Score; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-11: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einem BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/40 (17,5%)	4/22 (18,2%)	0,95 [0,25; 3,71] p=0,9468	0,96 [0,32; 2,93] p=0,9463	-0,70% [-20,60%; 19,30%] p=0,9466
Anteil der Patienten mit einem BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Subtyp der PsA					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Spondylitis mit peripherer Arthritis	7/40 (17,5%)	4/22 (18,2%)	0,95 [0,25; 3,71] p=0,9468	0,96 [0,32; 2,93] p=0,9463	-0,70% [-20,60%; 19,30%] p=0,9466
Anteil der Patienten mit einem BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	6/34 (17,6%)	4/20 (20,0%)	0,86 [0,21; 3,50] p=0,8314	0,88 [0,28; 2,75] p=0,8294	-2,40% [-24,10%; 19,40%] p=0,8318
2	1/6 (16,7%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733
Anteil der Patienten mit einem BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie nicht erhalten	7/40 (17,5%)	4/22 (18,2%)	0,95 [0,25; 3,71] p=0,9468	0,96 [0,32; 2,93] p=0,9463	-0,70% [-20,60%; 19,30%] p=0,9466
Anteil der Patienten mit einem BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/0 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	7/40 (17,5%)	4/21 (19,0%)	0,90 [0,23; 3,52] p=0,8822	0,92 [0,30; 2,79] p=0,8810	-1,50% [-22,10%; 19,00%] p=0,8824

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-12: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um ≤ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/40 (27,5%)	5/22 (22,7%)	1,29 [0,38; 4,35] p=0,6836	1,21 [0,48; 3,04] p=0,6847	4,80% [-17,50%; 27,10%] p=0,6751
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um ≤ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	0/1 (0,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	1/6 (16,7%)	1/4 (25,0%)	0,60 [0,03; 13,58] p=0,7595	0,67 [0,06; 7,85] p=0,7473	-8,30% [-60,20%; 43,50%] p=0,7528

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
3 oder mehr	10/33 (30,3%)	4/18 (22,2%)	1,52 [0,40; 5,79] p=0,5406	1,36 [0,50; 3,73] p=0,5462	8,10% [-16,70%; 32,90%] p=0,5229
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um <= 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Subtyp der PsA					
Spondylitis mit peripherer Arthritis	11/40 (27,5%)	5/22 (22,7%)	1,29 [0,38; 4,35] p=0,6836	1,21 [0,48; 3,04] p=0,6847	4,80% [-17,50%; 27,10%] p=0,6751
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um <= 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	1/5 (20,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635
10 to 15	2/11 (18,2%)	1/6 (16,7%)	1,11 [0,08; 15,53] p=0,9394	1,09 [0,12; 9,70] p=0,9378	1,50% [-36,00%; 39,00%] p=0,9369
>15	8/24 (33,3%)	4/14 (28,6%)	1,25 [0,30; 5,26] p=0,7637	1,17 [0,43; 3,18] p=0,7632	4,80% [-25,50%; 35,00%] p=0,7577
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um <= 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
>2	0/3 (0,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	1/10 (10,0%)	1/5 (20,0%)	0,44 [0,02; 9,03] p=0,6038	0,50 [0,04; 6,44] p=0,5950	-10,00% [-49,70%; 29,70%] p=0,6214
≥ 1 bis ≤ 2	10/27 (37,0%)	4/17 (23,5%)	1,91 [0,49; 7,49] p=0,3545	1,57 [0,59; 4,23] p=0,3682	13,50% [-13,70%; 40,70%] p=0,3299
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um ≤ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	8/15 (53,3%)	3/6 (50,0%)	1,14 [0,17; 7,60] p=0,8927	1,07 [0,42; 2,70] p=0,8918	3,30% [-44,00%; 50,60%] p=0,8902
Ohne Daktylitis	3/25 (12,0%)	2/16 (12,5%)	0,95 [0,14; 6,45] p=0,9624	0,96 [0,18; 5,13] p=0,9619	-0,50% [-21,10%; 20,10%] p=0,9621
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um ≤ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	7/24 (29,2%)	4/15 (26,7%)	1,13 [0,27; 4,80] p=0,8677	1,09 [0,38; 3,11] p=0,8666	2,50% [-26,30%; 31,30%] p=0,8651
Ohne Enthesitis	4/16 (25,0%)	1/7 (14,3%)	2,00 [0,18; 22,06] p=0,5751	1,75 [0,24; 12,97] p=0,5840	10,70% [-22,80%; 44,20%] p=0,5307
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um ≤ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1	10/34 (29,4%)	5/20 (25,0%)	1,25 [0,36; 4,37] p=0,7291	1,18 [0,47; 2,95] p=0,7293	4,40% [-20,00%; 28,80%] p=0,7229
2	1/6 (16,7%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um <= 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	9/33 (27,3%)	2/16 (12,5%)	2,63 [0,49; 13,92] p=0,2500	2,18 [0,53; 8,95] p=0,2785	14,80% [-7,40%; 37,00%] p=0,1924
Unerwünschtes Ereignis	1/6 (16,7%)	3/5 (60,0%)	0,13 [0,01; 2,18] p=0,1561	0,28 [0,04; 1,91] p=0,1926	-43,30% [-95,60%; 8,90%] p=0,1042
Anderer Grund	1/1 (100,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um <= 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	9/30 (30,0%)	4/13 (30,8%)	0,96 [0,23; 3,96] p=0,9602	0,97 [0,36; 2,60] p=0,9597	-0,80% [-30,70%; 29,20%] p=0,9599
Therapie nicht erhalten	2/10 (20,0%)	1/9 (11,1%)	2,00 [0,15; 26,73] p=0,6056	1,80 [0,19; 16,66] p=0,6046	8,90% [-23,30%; 41,10%] p=0,5883

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um <= 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie nicht erhalten	11/40 (27,5%)	5/22 (22,7%)	1,29 [0,38; 4,35] p=0,6836	1,21 [0,48; 3,04] p=0,6847	4,80% [-17,50%; 27,10%] p=0,6751
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um <= 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	0/2 (0,0%)	1/3 (33,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207
1	7/27 (25,9%)	4/11 (36,4%)	0,61 [0,14; 2,75] p=0,5255	0,71 [0,26; 1,96] p=0,5110	-10,40% [-43,30%; 22,40%] p=0,5339
2	2/7 (28,6%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943
3 oder mehr	2/4 (50,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [1,00%; 99,00%] p=0,0455
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um <= 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/0 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	11/40 (27,5%)	5/21 (23,8%)	1,21 [0,36; 4,11] p=0,7575	1,16 [0,46; 2,89] p=0,7578	3,70% [-19,20%; 26,60%] p=0,7519
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um ≤ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	3/8 (37,5%)	1/5 (20,0%)	2,40 [0,17; 32,88] p=0,5228	1,88 [0,26; 13,42] p=0,5313	17,50% [-31,00%; 66,00%] p=0,4797
Therapie nicht erhalten	8/32 (25,0%)	4/17 (23,5%)	1,08 [0,27; 4,29] p=0,9102	1,06 [0,37; 3,02] p=0,9096	1,50% [-23,70%; 26,60%] p=0,9087
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um ≤ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	7/23 (30,4%)	3/10 (30,0%)	1,02 [0,20; 5,15] p=0,9804	1,01 [0,33; 3,14] p=0,9801	0,40% [-33,60%; 34,50%] p=0,9800
>90	4/17 (23,5%)	2/12 (16,7%)	1,54 [0,23; 10,15] p=0,6588	1,41 [0,31; 6,51] p=0,6583	6,90% [-22,30%; 36,00%] p=0,6448
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-13: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	66/134 (49,3%)	6/57 (10,5%)	8,25 [3,32; 20,52] p<0,0001	4,68 [2,15; 10,17] p<0,0001	38,70% [27,10%; 50,40%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	33/65 (50,8%)	3/33 (9,1%)	10,31 [2,86; 37,19] p<0,0001	5,58 [1,85; 16,86] p=0,0023	41,70% [26,10%; 57,30%] p<0,0001
Weiblich	33/69 (47,8%)	3/24 (12,5%)	6,42 [1,75; 23,51] p=0,0023	3,83 [1,29; 11,34] p=0,0155	35,30% [17,60%; 53,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	18/34 (52,9%)	2/12 (16,7%)	5,63 [1,07; 29,61] p=0,0311	3,18 [0,86; 11,71] p=0,0824	36,30% [9,30%; 63,20%] p=0,0083
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	26/50 (52,0%)	2/20 (10,0%)	9,75 [2,04; 46,52] p=0,0013	5,20 [1,36; 19,89] p=0,0160	42,00% [22,90%; 61,10%] p<0,0001
Adipös (≥ 30)	22/50 (44,0%)	2/25 (8,0%)	9,04 [1,92; 42,53] p=0,0018	5,50 [1,40; 21,55] p=0,0144	36,00% [18,60%; 53,40%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	0/2 (0,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	9/19 (47,4%)	1/9 (11,1%)	7,20 [0,75; 69,38] p=0,0663	4,26 [0,63; 28,72] p=0,1363	36,30% [5,80%; 66,70%] p=0,0195
3 oder mehr	57/113 (50,4%)	5/48 (10,4%)	8,75 [3,23; 23,72] p<0,0001	4,84 [2,07; 11,32] p=0,0003	40,00% [27,40%; 52,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	6/12 (50,0%)	2/5 (40,0%)	1,50 [0,18; 12,46] p=0,7150	1,25 [0,37; 4,21] p=0,7185	10,00% [-41,40%; 61,40%] p=0,7031
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	25/41 (61,0%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	61,00% [46,00%; 75,90%] p<0,0001
mutilierende Arthritis	1/1 (100,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
asymetrische periphere Arthritis	19/48 (39,6%)	3/22 (13,6%)	4,15 [1,08; 15,97] p=0,0311	2,90 [0,96; 8,79] p=0,0595	25,90% [6,00%; 45,90%] p=0,0107
Spondylitis mit peripherer Arthritis	14/31 (45,2%)	1/15 (6,7%)	11,53 [1,34; 98,83] p=0,0098	6,77 [0,98; 46,80] p=0,0524	38,50% [16,90%; 60,10%] p=0,0005
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<10	42/78 (53,8%)	4/35 (11,4%)	9,04 [2,91; 28,06] p<0,0001	4,71 [1,83; 12,12] p=0,0013	42,40% [27,10%; 57,70%] p<0,0001
≥ 10 bis <15	17/32 (53,1%)	2/16 (12,5%)	7,93 [1,54; 40,74] p=0,0073	4,25 [1,12; 16,18] p=0,0339	40,60% [16,90%; 64,30%] p=0,0008
>15	7/24 (29,2%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	29,20% [11,00%; 47,40%] p=0,0017
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	9/19 (47,4%)	2/13 (15,4%)	4,95 [0,86; 28,64] p=0,0656	3,08 [0,79; 12,00] p=0,1051	32,00% [2,20%; 61,80%] p=0,0355
10 to 15	20/35 (57,1%)	2/16 (12,5%)	9,33 [1,84; 47,44] p=0,0031	4,57 [1,21; 17,25] p=0,0249	44,60% [21,60%; 67,70%] p=0,0001
>15	37/80 (46,3%)	2/28 (7,1%)	11,19 [2,49; 50,33] p=0,0002	6,47 [1,67; 25,13] p=0,0069	39,10% [24,60%; 53,60%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	18/33 (54,5%)	1/15 (6,7%)	16,80 [1,97; 142,98] p=0,0019	8,18 [1,20; 55,75] p=0,0318	47,90% [26,70%; 69,00%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis ≤ 2	44/91 (48,4%)	5/41 (12,2%)	6,74 [2,43; 18,73] p<0,0001	3,96 [1,70; 9,26] p=0,0015	36,20% [21,80%; 50,50%] p<0,0001
>2	4/9 (44,4%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	44,40% [12,00%; 76,90%] p=0,0073
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	21/54 (38,9%)	3/25 (12,0%)	4,67 [1,24; 17,55] p=0,0163	3,24 [1,06; 9,86] p=0,0384	26,90% [8,70%; 45,10%] p=0,0038
Ohne Daktylitis	45/80 (56,3%)	3/32 (9,4%)	12,43 [3,50; 44,17] p<0,0001	6,00 [2,01; 17,93] p=0,0013	46,90% [32,00%; 61,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	41/87 (47,1%)	3/36 (8,3%)	9,80 [2,80; 34,38] p<0,0001	5,66 [1,87; 17,09] p=0,0021	38,80% [25,00%; 52,60%] p<0,0001
Ohne Enthesitis	25/47 (53,2%)	3/21 (14,3%)	6,82 [1,77; 26,30] p=0,0028	3,72 [1,26; 10,98] p=0,0172	38,90% [18,20%; 59,60%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	30/71 (42,3%)	4/29 (13,8%)	4,57 [1,44; 14,53] p=0,0067	3,06 [1,19; 7,92] p=0,0209	28,50% [11,40%; 45,50%] p=0,0010

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 12 bis < 20	16/28 (57,1%)	2/17 (11,8%)	10,00 [1,91; 52,30] p=0,0029	4,86 [1,27; 18,56] p=0,0209	45,40% [21,50%; 69,30%] p=0,0002
>20	20/35 (57,1%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [40,70%; 73,50%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
≥ 3% bis < 10%	23/49 (46,9%)	2/24 (8,3%)	9,73 [2,06; 45,96] p=0,0012	5,63 [1,45; 21,94] p=0,0127	38,60% [20,80%; 56,40%] p<0,0001
≥ 10% bis < 20%	15/29 (51,7%)	2/12 (16,7%)	5,36 [0,99; 28,86] p=0,0406	3,10 [0,83; 11,54] p=0,0909	35,10% [7,20%; 62,90%] p=0,0136
>20%	28/56 (50,0%)	2/21 (9,5%)	9,50 [2,02; 44,68] p=0,0013	5,25 [1,37; 20,13] p=0,0156	40,50% [22,30%; 58,60%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	60/122 (49,2%)	5/52 (9,6%)	9,10 [3,39; 24,43] p<0,0001	5,12 [2,18; 12,00] p=0,0002	39,60% [27,60%; 51,50%] p<0,0001
2	6/12 (50,0%)	1/5 (20,0%)	4,00 [0,34; 47,11] p=0,2666	2,50 [0,40; 15,77] p=0,3296	30,00% [-15,10%; 75,10%] p=0,1918
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Mangelnde Wirksamkeit	55/111 (49,5%)	6/50 (12,0%)	7,20 [2,84; 18,27] p<0,0001	4,13 [1,91; 8,95] p=0,0003	37,50% [24,60%; 50,50%] p<0,0001
Unerwünschtes Ereignis	8/16 (50,0%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [25,50%; 74,50%] p<0,0001
Anderer Grund	3/7 (42,9%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	44/82 (53,7%)	5/31 (16,1%)	6,02 [2,10; 17,22] p=0,0003	3,33 [1,45; 7,61] p=0,0044	37,50% [20,70%; 54,40%] p<0,0001
Therapie nicht erhalten	22/52 (42,3%)	1/26 (3,8%)	18,33 [2,31; 145,74] p=0,0005	11,00 [1,57; 77,16] p=0,0158	38,50% [23,10%; 53,80%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie nicht erhalten	66/134 (49,3%)	6/57 (10,5%)	8,25 [3,32; 20,52] p<0,0001	4,68 [2,15; 10,17] p<0,0001	38,70% [27,10%; 50,40%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Keine	3/10 (30,0%)	1/5 (20,0%)	1,71 [0,13; 22,51] p=0,6900	1,50 [0,20; 11,00] p=0,6900	10,00% [-35,10%; 55,10%] p=0,6640
1	50/91 (54,9%)	3/37 (8,1%)	13,82 [3,96; 48,27] p<0,0001	6,78 [2,25; 20,37] p=0,0007	46,80% [33,40%; 60,30%] p<0,0001
2	11/27 (40,7%)	1/13 (7,7%)	8,25 [0,93; 72,96] p=0,0349	5,30 [0,76; 36,75] p=0,0917	33,00% [9,50%; 56,60%] p=0,0059
3 oder mehr	2/6 (33,3%)	1/2 (50,0%)	0,50 [0,02; 12,90] p=0,6933	0,67 [0,11; 3,99] p=0,6569	-16,70% [-95,60%; 62,20%] p=0,6788
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/0 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	66/134 (49,3%)	6/55 (10,9%)	7,93 [3,18; 19,75] p<0,0001	4,51 [2,08; 9,80] p=0,0001	38,30% [26,50%; 50,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	12/21 (57,1%)	1/10 (10,0%)	12,00 [1,28; 112,66] p=0,0144	5,71 [0,86; 38,05] p=0,0716	47,10% [19,00%; 75,30%] p=0,0010

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	54/113 (47,8%)	5/47 (10,6%)	7,69 [2,83; 20,86] p<0,0001	4,49 [1,92; 10,52] p=0,0005	37,10% [24,40%; 49,90%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	33/81 (40,7%)	3/29 (10,3%)	5,96 [1,67; 21,32] p=0,0029	3,94 [1,31; 11,87] p=0,0149	30,40% [15,00%; 45,80%] p=0,0001
Therapie nicht erhalten	33/53 (62,3%)	3/28 (10,7%)	13,75 [3,67; 51,48] p<0,0001	5,81 [1,96; 17,28] p=0,0015	51,50% [34,20%; 68,90%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	41/84 (48,8%)	3/29 (10,3%)	8,26 [2,32; 29,41] p=0,0003	4,72 [1,58; 14,08] p=0,0054	38,50% [23,10%; 53,90%] p<0,0001
>90	25/50 (50,0%)	3/28 (10,7%)	8,33 [2,23; 31,18] p=0,0006	4,67 [1,55; 14,08] p=0,0063	39,30% [21,30%; 57,30%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	44/90 (48,9%)	5/43 (11,6%)	7,27 [2,62; 20,16] p<0,0001	4,20 [1,80; 9,84] p=0,0009	37,30% [23,20%; 51,30%] p<0,0001
≥ 1 bis < 2	7/18 (38,9%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,90% [16,40%; 61,40%] p=0,0007

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥2	14/25 (56,0%)	1/8 (12,5%)	8,91 [0,95; 83,62] p=0,0342	4,48 [0,69; 28,95] p=0,1152	43,50% [13,40%; 73,60%] p=0,0046
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	34/54 (63,0%)	1/19 (5,3%)	30,60 [3,79; 246,92] p<0,0001	11,96 [1,76; 81,49] p=0,0112	57,70% [41,40%; 74,00%] p<0,0001
≥ 45 bis < 65	28/68 (41,2%)	5/35 (14,3%)	4,20 [1,45; 12,16] p=0,0058	2,88 [1,22; 6,81] p=0,0158	26,90% [10,40%; 43,40%] p=0,0014
≥ 65	4/12 (33,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [6,70%; 60,00%] p=0,0143
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-14: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	39/134 (29,1%)	4/57 (7,0%)	5,44 [1,84; 16,06] p=0,0009	4,15 [1,55; 11,06] p=0,0045	22,10% [11,90%; 32,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	20/65 (30,8%)	3/33 (9,1%)	4,44 [1,21; 16,28] p=0,0173	3,38 [1,08; 10,57] p=0,0359	21,70% [6,80%; 36,60%] p=0,0044
Weiblich	19/69 (27,5%)	1/24 (4,2%)	8,74 [1,10; 69,31] p=0,0170	6,61 [0,93; 46,75] p=0,0585	23,40% [10,10%; 36,60%] p=0,0005
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	9/34 (26,5%)	1/12 (8,3%)	3,96 [0,45; 35,18] p=0,1952	3,18 [0,45; 22,51] p=0,2474	18,10% [-3,40%; 39,70%] p=0,0990
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	18/50 (36,0%)	2/20 (10,0%)	5,06 [1,05; 24,36] p=0,0308	3,60 [0,92; 14,11] p=0,0660	26,00% [7,30%; 44,70%] p=0,0064
Adipös (≥ 30)	12/50 (24,0%)	1/25 (4,0%)	7,58 [0,93; 62,08] p=0,0321	6,00 [0,83; 43,57] p=0,0765	20,00% [5,90%; 34,10%] p=0,0055
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	0/2 (0,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	3/19 (15,8%)	1/9 (11,1%)	1,50 [0,13; 16,82] p=0,7456	1,42 [0,17; 11,84] p=0,7452	4,70% [-21,60%; 31,00%] p=0,7271
3 oder mehr	36/113 (31,9%)	3/48 (6,3%)	7,01 [2,04; 24,09] p=0,0005	5,10 [1,65; 15,75] p=0,0047	25,60% [14,60%; 36,60%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	6/12 (50,0%)	2/5 (40,0%)	1,50 [0,18; 12,46] p=0,7150	1,25 [0,37; 4,21] p=0,7185	10,00% [-41,40%; 61,40%] p=0,7031
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	13/41 (31,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,70% [17,50%; 46,00%] p<0,0001
mutilierende Arthritis	0/1 (0,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
asymetrische periphere Arthritis	11/48 (22,9%)	2/22 (9,1%)	2,97 [0,60; 14,75] p=0,1704	2,52 [0,61; 10,43] p=0,2018	13,80% [-3,10%; 30,70%] p=0,1089
Spondylitis mit peripherer Arthritis	8/31 (25,8%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,80% [10,40%; 41,20%] p=0,0010
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<10	29/78 (37,2%)	3/35 (8,6%)	6,31 [1,77; 22,47] p=0,0019	4,34 [1,42; 13,29] p=0,0102	28,60% [14,40%; 42,80%] p<0,0001
≥ 10 bis <15	7/32 (21,9%)	1/16 (6,3%)	4,20 [0,47; 37,56] p=0,1754	3,50 [0,47; 26,06] p=0,2213	15,60% [-3,00%; 34,20%] p=0,0996
>15	3/24 (12,5%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-0,70%; 25,70%] p=0,0641
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	6/19 (31,6%)	1/13 (7,7%)	5,54 [0,58; 52,95] p=0,1141	4,11 [0,56; 30,21] p=0,1655	23,90% [-1,50%; 49,30%] p=0,0656
10 to 15	14/35 (40,0%)	1/16 (6,3%)	10,00 [1,18; 84,50] p=0,0151	6,40 [0,92; 44,56] p=0,0608	33,80% [13,60%; 53,90%] p=0,0010
>15	19/80 (23,8%)	2/28 (7,1%)	4,05 [0,88; 18,66] p=0,0572	3,33 [0,83; 13,38] p=0,0907	16,60% [3,30%; 29,90%] p=0,0147
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	8/33 (24,2%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,20% [9,60%; 38,90%] p=0,0012

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis ≤ 2	29/91 (31,9%)	4/41 (9,8%)	4,33 [1,41; 13,29] p=0,0068	3,27 [1,23; 8,69] p=0,0177	22,10% [8,90%; 35,30%] p=0,0010
>2	2/9 (22,2%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20% [-4,90%; 49,40%] p=0,1088
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	12/54 (22,2%)	2/25 (8,0%)	3,29 [0,68; 15,97] p=0,1260	2,78 [0,67; 11,49] p=0,1585	14,20% [-1,10%; 29,60%] p=0,0696
Ohne Daktylitis	27/80 (33,8%)	2/32 (6,3%)	7,64 [1,70; 34,40] p=0,0028	5,40 [1,36; 21,39] p=0,0163	27,50% [14,20%; 40,80%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	19/87 (21,8%)	1/36 (2,8%)	9,78 [1,26; 76,10] p=0,0094	7,86 [1,09; 56,55] p=0,0405	19,10% [8,90%; 29,30%] p=0,0003
Ohne Enthesitis	20/47 (42,6%)	3/21 (14,3%)	4,44 [1,15; 17,18] p=0,0239	2,98 [0,99; 8,94] p=0,0516	28,30% [7,70%; 48,90%] p=0,0071
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	19/71 (26,8%)	2/29 (6,9%)	4,93 [1,07; 22,77] p=0,0277	3,88 [0,96; 15,60] p=0,0562	19,90% [6,00%; 33,70%] p=0,0049

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 12 bis < 20	10/28 (35,7%)	2/17 (11,8%)	4,17 [0,79; 22,04] p=0,0816	3,04 [0,75; 12,23] p=0,1183	23,90% [0,50%; 47,40%] p=0,0452
>20	10/35 (28,6%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [13,60%; 43,50%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
≥ 3% bis < 10%	12/49 (24,5%)	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,50% [12,40%; 36,50%] p<0,0001
≥ 10% bis < 20%	11/29 (37,9%)	2/12 (16,7%)	3,06 [0,56; 16,61] p=0,1885	2,28 [0,59; 8,76] p=0,2318	21,30% [-6,20%; 48,80%] p=0,1297
>20%	16/56 (28,6%)	2/21 (9,5%)	3,80 [0,79; 18,23] p=0,0806	3,00 [0,75; 11,95] p=0,1192	19,00% [1,80%; 36,30%] p=0,0305
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	37/122 (30,3%)	4/52 (7,7%)	5,22 [1,75; 15,55] p=0,0013	3,94 [1,48; 10,50] p=0,0060	22,60% [11,70%; 33,50%] p<0,0001
2	2/12 (16,7%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Mangelnde Wirksamkeit	32/111 (28,8%)	4/50 (8,0%)	4,66 [1,55; 14,01] p=0,0034	3,60 [1,35; 9,64] p=0,0107	20,80% [9,50%; 32,10%] p=0,0003
Unerwünschtes Ereignis	5/16 (31,3%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,30% [8,50%; 54,00%] p=0,0070
Anderer Grund	2/7 (28,6%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	25/82 (30,5%)	4/31 (12,9%)	2,96 [0,94; 9,36] p=0,0573	2,36 [0,90; 6,24] p=0,0827	17,60% [2,10%; 33,00%] p=0,0256
Therapie nicht erhalten	14/52 (26,9%)	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,90% [14,90%; 39,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie nicht erhalten	39/134 (29,1%)	4/57 (7,0%)	5,44 [1,84; 16,06] p=0,0009	4,15 [1,55; 11,06] p=0,0045	22,10% [11,90%; 32,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Keine	1/10 (10,0%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-8,60%; 28,60%] p=0,2918
1	27/91 (29,7%)	2/37 (5,4%)	7,38 [1,66; 32,90] p=0,0031	5,49 [1,38; 21,92] p=0,0159	24,30% [12,40%; 36,10%] p<0,0001
2	10/27 (37,0%)	1/13 (7,7%)	7,06 [0,79; 62,72] p=0,0546	4,82 [0,69; 33,72] p=0,1135	29,30% [6,10%; 52,60%] p=0,0135
3 oder mehr	1/6 (16,7%)	1/2 (50,0%)	0,20 [0,01; 6,66] p=0,3778	0,33 [0,04; 3,21] p=0,3414	-33,30% [-100,00%; 42,10%] p=0,3271
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/0 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	39/134 (29,1%)	4/55 (7,3%)	5,23 [1,77; 15,47] p=0,0012	4,00 [1,50; 10,66] p=0,0055	21,80% [11,50%; 32,10%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	7/21 (33,3%)	1/10 (10,0%)	4,50 [0,47; 42,97] p=0,1721	3,33 [0,47; 23,55] p=0,2275	23,30% [-4,10%; 50,80%] p=0,0954

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	32/113 (28,3%)	3/47 (6,4%)	5,79 [1,68; 20,00] p=0,0023	4,44 [1,43; 13,78] p=0,0100	21,90% [11,10%; 32,80%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	25/81 (30,9%)	3/29 (10,3%)	3,87 [1,07; 13,98] p=0,0302	2,98 [0,97; 9,14] p=0,0557	20,50% [5,60%; 35,50%] p=0,0072
Therapie nicht erhalten	14/53 (26,4%)	1/28 (3,6%)	9,69 [1,20; 78,15] p=0,0124	7,40 [1,02; 53,38] p=0,0472	22,80% [9,10%; 36,60%] p=0,0011
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	24/84 (28,6%)	2/29 (6,9%)	5,40 [1,19; 24,50] p=0,0173	4,14 [1,04; 16,46] p=0,0434	21,70% [8,30%; 35,00%] p=0,0015
>90	15/50 (30,0%)	2/28 (7,1%)	5,57 [1,17; 26,52] p=0,0198	4,20 [1,03; 17,05] p=0,0447	22,90% [7,00%; 38,70%] p=0,0048
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	24/90 (26,7%)	3/43 (7,0%)	4,85 [1,37; 17,14] p=0,0085	3,82 [1,22; 12,00] p=0,0216	19,70% [7,80%; 31,60%] p=0,0012
≥ 1 bis <2	4/18 (22,2%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20% [3,00%; 41,40%] p=0,0233

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥2	10/25 (40,0%)	1/8 (12,5%)	4,67 [0,49; 43,96] p=0,1573	3,20 [0,48; 21,29] p=0,2290	27,50% [-2,40%; 57,40%] p=0,0714
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	18/54 (33,3%)	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [20,80%; 45,90%] p<0,0001
≥ 45 bis < 65	17/68 (25,0%)	4/35 (11,4%)	2,58 [0,80; 8,38] p=0,1071	2,19 [0,80; 6,01] p=0,1288	13,60% [-1,20%; 28,30%] p=0,0710
≥ 65	4/12 (33,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [6,70%; 60,00%] p=0,0143
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-15: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	67/134 (50,0%)	7/57 (12,3%)	7,14 [3,02; 16,89] p<0,0001	4,07 [1,99; 8,32] p=0,0001	37,70% [25,70%; 49,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	30/65 (46,2%)	4/33 (12,1%)	6,21 [1,96; 19,70] p=0,0009	3,81 [1,47; 9,90] p=0,0061	34,00% [17,60%; 50,50%] p<0,0001
Weiblich	37/69 (53,6%)	3/24 (12,5%)	8,09 [2,21; 29,67] p=0,0005	4,29 [1,46; 12,64] p=0,0083	41,10% [23,40%; 58,80%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	17/34 (50,0%)	2/12 (16,7%)	5,00 [0,95; 26,31] p=0,0461	3,00 [0,81; 11,11] p=0,1000	33,30% [6,40%; 60,30%] p=0,0154
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	27/50 (54,0%)	3/20 (15,0%)	6,65 [1,73; 25,60] p=0,0031	3,60 [1,23; 10,54] p=0,0194	39,00% [18,10%; 59,90%] p=0,0003
Adipös (≥ 30)	23/50 (46,0%)	2/25 (8,0%)	9,80 [2,08; 46,07] p=0,0011	5,75 [1,47; 22,47] p=0,0119	38,00% [20,60%; 55,40%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	0/2 (0,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	11/19 (57,9%)	1/9 (11,1%)	11,00 [1,14; 106,43] p=0,0218	5,21 [0,79; 34,40] p=0,0865	46,80% [16,50%; 77,00%] p=0,0024
3 oder mehr	56/113 (49,6%)	6/48 (12,5%)	6,88 [2,71; 17,46] p<0,0001	3,96 [1,83; 8,57] p=0,0005	37,10% [23,90%; 50,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	6/12 (50,0%)	2/5 (40,0%)	1,50 [0,18; 12,46] p=0,7150	1,25 [0,37; 4,21] p=0,7185	10,00% [-41,40%; 61,40%] p=0,7031
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	24/41 (58,5%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	58,50% [43,50%; 73,60%] p<0,0001
mutilierende Arthritis	1/1 (100,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
asymetrische periphere Arthritis	22/48 (45,8%)	4/22 (18,2%)	3,81 [1,12; 12,94] p=0,0273	2,52 [0,99; 6,44] p=0,0534	27,70% [6,20%; 49,10%] p=0,0114
Spondylitis mit peripherer Arthritis	13/31 (41,9%)	1/15 (6,7%)	10,11 [1,18; 86,85] p=0,0159	6,29 [0,91; 43,70] p=0,0629	35,30% [13,80%; 56,70%] p=0,0013
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<10	46/78 (59,0%)	5/35 (14,3%)	8,63 [3,02; 24,62] p<0,0001	4,13 [1,80; 9,49] p=0,0008	44,70% [28,80%; 60,60%] p<0,0001
≥ 10 bis <15	16/32 (50,0%)	2/16 (12,5%)	7,00 [1,36; 35,93] p=0,0123	4,00 [1,04; 15,30] p=0,0429	37,50% [13,80%; 61,20%] p=0,0019
>15	5/24 (20,8%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,80% [4,60%; 37,10%] p=0,0120
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	8/19 (42,1%)	3/13 (23,1%)	2,42 [0,50; 11,76] p=0,2733	1,82 [0,59; 5,61] p=0,2943	19,00% [-12,90%; 50,90%] p=0,2423
10 to 15	23/35 (65,7%)	2/16 (12,5%)	13,42 [2,61; 69,01] p=0,0005	5,26 [1,41; 19,65] p=0,0136	53,20% [30,60%; 75,80%] p<0,0001
>15	36/80 (45,0%)	2/28 (7,1%)	10,64 [2,36; 47,87] p=0,0003	6,30 [1,62; 24,48] p=0,0079	37,90% [23,40%; 52,30%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	18/33 (54,5%)	2/15 (13,3%)	7,80 [1,51; 40,16] p=0,0079	4,09 [1,08; 15,43] p=0,0375	41,20% [17,00%; 65,40%] p=0,0008

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis ≤ 2	44/91 (48,4%)	5/41 (12,2%)	6,74 [2,43; 18,73] p<0,0001	3,96 [1,70; 9,26] p=0,0015	36,20% [21,80%; 50,50%] p<0,0001
>2	5/9 (55,6%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	55,60% [23,10%; 88,00%] p=0,0008
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	21/54 (38,9%)	3/25 (12,0%)	4,67 [1,24; 17,55] p=0,0163	3,24 [1,06; 9,86] p=0,0384	26,90% [8,70%; 45,10%] p=0,0038
Ohne Daktylitis	46/80 (57,5%)	4/32 (12,5%)	9,47 [3,04; 29,54] p<0,0001	4,60 [1,80; 11,73] p=0,0014	45,00% [29,20%; 60,80%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	41/87 (47,1%)	3/36 (8,3%)	9,80 [2,80; 34,38] p<0,0001	5,66 [1,87; 17,09] p=0,0021	38,80% [25,00%; 52,60%] p<0,0001
Ohne Enthesitis	26/47 (55,3%)	4/21 (19,0%)	5,26 [1,53; 18,03] p=0,0057	2,90 [1,16; 7,28] p=0,0229	36,30% [14,30%; 58,30%] p=0,0012
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	36/71 (50,7%)	5/29 (17,2%)	4,94 [1,69; 14,39] p=0,0021	2,94 [1,28; 6,74] p=0,0108	33,50% [15,50%; 51,50%] p=0,0003

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 12 bis < 20	16/28 (57,1%)	2/17 (11,8%)	10,00 [1,91; 52,30] p=0,0029	4,86 [1,27; 18,56] p=0,0209	45,40% [21,50%; 69,30%] p=0,0002
>20	15/35 (42,9%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [26,50%; 59,30%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
≥ 3% bis < 10%	26/49 (53,1%)	3/24 (12,5%)	7,91 [2,09; 30,02] p=0,0010	4,25 [1,43; 12,63] p=0,0094	40,60% [21,30%; 59,80%] p<0,0001
≥ 10% bis < 20%	16/29 (55,2%)	2/12 (16,7%)	6,15 [1,14; 33,20] p=0,0256	3,31 [0,90; 12,23] p=0,0726	38,50% [10,70%; 66,30%] p=0,0066
>20%	25/56 (44,6%)	2/21 (9,5%)	7,66 [1,63; 36,07] p=0,0043	4,69 [1,22; 18,08] p=0,0249	35,10% [17,00%; 53,20%] p=0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	61/122 (50,0%)	6/52 (11,5%)	7,67 [3,05; 19,27] p<0,0001	4,33 [2,00; 9,39] p=0,0002	38,50% [26,00%; 50,90%] p<0,0001
2	6/12 (50,0%)	1/5 (20,0%)	4,00 [0,34; 47,11] p=0,2666	2,50 [0,40; 15,77] p=0,3296	30,00% [-15,10%; 75,10%] p=0,1918
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Mangelnde Wirksamkeit	56/111 (50,5%)	7/50 (14,0%)	6,25 [2,59; 15,10] p<0,0001	3,60 [1,77; 7,34] p=0,0004	36,50% [23,10%; 49,80%] p<0,0001
Unerwünschtes Ereignis	8/16 (50,0%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [25,50%; 74,50%] p<0,0001
Anderer Grund	3/7 (42,9%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	47/82 (57,3%)	5/31 (16,1%)	6,98 [2,44; 20,00] p<0,0001	3,55 [1,56; 8,10] p=0,0026	41,20% [24,40%; 58,00%] p<0,0001
Therapie nicht erhalten	20/52 (38,5%)	2/26 (7,7%)	7,50 [1,60; 35,23] p=0,0047	5,00 [1,26; 19,78] p=0,0218	30,80% [14,00%; 47,50%] p=0,0003
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie nicht erhalten	67/134 (50,0%)	7/57 (12,3%)	7,14 [3,02; 16,89] p<0,0001	4,07 [1,99; 8,32] p=0,0001	37,70% [25,70%; 49,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Keine	3/10 (30,0%)	2/5 (40,0%)	0,64 [0,07; 6,06] p=0,7083	0,75 [0,18; 3,14] p=0,6936	-10,00% [-61,50%; 41,50%] p=0,7034
1	48/91 (52,7%)	3/37 (8,1%)	12,65 [3,62; 44,16] p<0,0001	6,50 [2,16; 19,58] p=0,0009	44,60% [31,10%; 58,20%] p<0,0001
2	13/27 (48,1%)	1/13 (7,7%)	11,14 [1,27; 98,10] p=0,0131	6,26 [0,92; 42,84] p=0,0616	40,50% [16,70%; 64,20%] p=0,0009
3 oder mehr	3/6 (50,0%)	1/2 (50,0%)	1,00 [0,04; 24,55] p=1,0000	1,00 [0,20; 4,96] p=1,0000	0,00% [-80,00%; 80,00%] p=1,0000
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/0 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	67/134 (50,0%)	7/55 (12,7%)	6,86 [2,90; 16,24] p<0,0001	3,93 [1,93; 8,01] p=0,0002	37,30% [25,10%; 49,50%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	12/21 (57,1%)	1/10 (10,0%)	12,00 [1,28; 112,66] p=0,0144	5,71 [0,86; 38,05] p=0,0716	47,10% [19,00%; 75,30%] p=0,0010

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	55/113 (48,7%)	6/47 (12,8%)	6,48 [2,55; 16,47] p<0,0001	3,81 [1,76; 8,24] p=0,0007	35,90% [22,60%; 49,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	36/81 (44,4%)	3/29 (10,3%)	6,93 [1,94; 24,76] p=0,0010	4,30 [1,43; 12,89] p=0,0093	34,10% [18,60%; 49,60%] p<0,0001
Therapie nicht erhalten	31/53 (58,5%)	4/28 (14,3%)	8,46 [2,57; 27,82] p=0,0001	4,09 [1,61; 10,43] p=0,0031	44,20% [25,70%; 62,80%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	40/84 (47,6%)	4/29 (13,8%)	5,68 [1,82; 17,75] p=0,0013	3,45 [1,35; 8,81] p=0,0096	33,80% [17,30%; 50,30%] p<0,0001
>90	27/50 (54,0%)	3/28 (10,7%)	9,78 [2,61; 36,63] p=0,0002	5,04 [1,68; 15,13] p=0,0039	43,30% [25,30%; 61,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	47/90 (52,2%)	6/43 (14,0%)	6,74 [2,59; 17,54] p<0,0001	3,74 [1,74; 8,07] p=0,0008	38,30% [23,60%; 52,90%] p<0,0001
≥ 1 bis < 2	7/18 (38,9%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,90% [16,40%; 61,40%] p=0,0007

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥2	12/25 (48,0%)	1/8 (12,5%)	6,46 [0,69; 60,54] p=0,0782	3,84 [0,59; 25,12] p=0,1603	35,50% [5,40%; 65,60%] p=0,0210
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	31/54 (57,4%)	1/19 (5,3%)	24,26 [3,02; 195,10] p<0,0001	10,91 [1,60; 74,51] p=0,0148	52,10% [35,60%; 68,70%] p<0,0001
≥ 45 bis < 65	31/68 (45,6%)	6/35 (17,1%)	4,05 [1,49; 11,01] p=0,0046	2,66 [1,23; 5,76] p=0,0132	28,40% [11,20%; 45,70%] p=0,0012
≥ 65	5/12 (41,7%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [13,80%; 69,60%] p=0,0034
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-16: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	75/173 (43,4%)	8/86 (9,3%)	7,46 [3,40; 16,40] p<0,0001	4,66 [2,36; 9,21] p<0,0001	34,10% [24,40%; 43,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	35/75 (46,7%)	4/47 (8,5%)	9,41 [3,07; 28,84] p<0,0001	5,48 [2,08; 14,44] p=0,0006	38,20% [24,30%; 52,00%] p<0,0001
Weiblich	40/98 (40,8%)	4/39 (10,3%)	6,03 [1,99; 18,31] p=0,0006	3,98 [1,53; 10,38] p=0,0047	30,60% [16,90%; 44,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	21/45 (46,7%)	2/16 (12,5%)	6,13 [1,25; 30,13] p=0,0163	3,73 [0,98; 14,16] p=0,0528	34,20% [12,40%; 56,00%] p=0,0021
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	30/60 (50,0%)	2/29 (6,9%)	13,50 [2,94; 61,90] p<0,0001	7,25 [1,86; 28,27] p=0,0043	43,10% [27,40%; 58,80%] p<0,0001
Adipös (≥ 30)	24/68 (35,3%)	4/40 (10,0%)	4,91 [1,56; 15,45] p=0,0039	3,53 [1,32; 9,44] p=0,0120	25,30% [10,60%; 40,00%] p=0,0007
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	1/5 (20,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635
≥ 1 bis <3	13/30 (43,3%)	1/14 (7,1%)	9,94 [1,15; 86,06] p=0,0176	6,07 [0,88; 41,90] p=0,0675	36,20% [13,90%; 58,50%] p=0,0015
3 oder mehr	61/138 (44,2%)	7/71 (9,9%)	7,24 [3,10; 16,94] p<0,0001	4,48 [2,17; 9,28] p<0,0001	34,30% [23,50%; 45,10%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	6/15 (40,0%)	2/6 (33,3%)	1,33 [0,18; 9,72] p=0,7815	1,20 [0,33; 4,36] p=0,7818	6,70% [-38,50%; 51,80%] p=0,7722
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	29/55 (52,7%)	1/26 (3,8%)	27,89 [3,53; 220,47] p<0,0001	13,71 [1,97; 95,22] p=0,0081	48,90% [33,80%; 64,00%] p<0,0001
mutilierende Arthritis	1/2 (50,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [-19,30%; 100,00%] p=0,1573
asymetrische periphere Arthritis	20/60 (33,3%)	4/31 (12,9%)	3,38 [1,04; 10,98] p=0,0371	2,58 [0,97; 6,90] p=0,0582	20,40% [3,70%; 37,20%] p=0,0170
Spondylitis mit peripherer Arthritis	18/40 (45,0%)	1/22 (4,5%)	17,18 [2,10; 140,39] p=0,0010	9,90 [1,42; 69,26] p=0,0209	40,50% [22,70%; 58,20%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	49/106 (46,2%)	5/58 (8,6%)	9,11 [3,38; 24,60] p<0,0001	5,36 [2,26; 12,71] p=0,0001	37,60% [25,70%; 49,50%] p<0,0001
≥ 10 bis <15	18/39 (46,2%)	2/19 (10,5%)	7,29 [1,48; 35,90] p=0,0079	4,38 [1,13; 16,98] p=0,0324	35,60% [14,80%; 56,50%] p=0,0008
>15	8/28 (28,6%)	1/9 (11,1%)	3,20 [0,34; 29,90] p=0,2948	2,57 [0,37; 17,87] p=0,3396	17,50% [-9,00%; 43,90%] p=0,1963
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	10/25 (40,0%)	2/19 (10,5%)	5,67 [1,07; 30,09] p=0,0316	3,80 [0,94; 15,35] p=0,0609	29,50% [5,80%; 53,10%] p=0,0146
10 to 15	24/43 (55,8%)	2/25 (8,0%)	14,53 [3,04; 69,49] p=0,0001	6,98 [1,80; 27,07] p=0,0050	47,80% [29,60%; 66,10%] p<0,0001
>15	41/105 (39,0%)	4/42 (9,5%)	6,09 [2,02; 18,33] p=0,0005	4,10 [1,57; 10,73] p=0,0041	29,50% [16,60%; 42,40%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	20/42 (47,6%)	1/26 (3,8%)	22,73 [2,81; 183,47] p=0,0002	12,38 [1,76; 86,84] p=0,0113	43,80% [27,00%; 60,60%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis ≤ 2	49/114 (43,0%)	6/57 (10,5%)	6,41 [2,54; 16,14] p<0,0001	4,08 [1,86; 8,96] p=0,0004	32,50% [20,40%; 44,50%] p<0,0001
>2	6/16 (37,5%)	1/3 (33,3%)	1,20 [0,09; 16,24] p=0,8937	1,13 [0,20; 6,29] p=0,8933	4,20% [-54,20%; 62,50%] p=0,8887
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	24/62 (38,7%)	3/31 (9,7%)	5,89 [1,61; 21,54] p=0,0038	4,00 [1,30; 12,26] p=0,0153	29,00% [13,10%; 45,00%] p=0,0004
Ohne Daktylitis	51/111 (45,9%)	5/55 (9,1%)	8,50 [3,15; 22,93] p<0,0001	5,05 [2,14; 11,94] p=0,0002	36,90% [24,90%; 48,80%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	47/118 (39,8%)	5/56 (8,9%)	6,75 [2,51; 18,17] p<0,0001	4,46 [1,88; 10,60] p=0,0007	30,90% [19,30%; 42,50%] p<0,0001
Ohne Enthesitis	28/55 (50,9%)	3/30 (10,0%)	9,33 [2,53; 34,41] p=0,0002	5,09 [1,69; 15,36] p=0,0039	40,90% [23,90%; 57,90%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	38/108 (35,2%)	6/57 (10,5%)	4,61 [1,81; 11,74] p=0,0007	3,34 [1,50; 7,43] p=0,0031	24,70% [12,60%; 36,70%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 12 bis < 20	17/29 (58,6%)	2/18 (11,1%)	11,33 [2,19; 58,73] p=0,0014	5,28 [1,38; 20,19] p=0,0151	47,50% [24,40%; 70,60%] p<0,0001
>20	20/35 (57,1%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [40,70%; 73,50%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	9/39 (23,1%)	2/29 (6,9%)	4,05 [0,80; 20,42] p=0,0753	3,35 [0,78; 14,33] p=0,1037	16,20% [0,10%; 32,30%] p=0,0492
≥ 3% bis < 10%	23/49 (46,9%)	2/24 (8,3%)	9,73 [2,06; 45,96] p=0,0012	5,63 [1,45; 21,94] p=0,0127	38,60% [20,80%; 56,40%] p<0,0001
≥ 10% bis < 20%	15/29 (51,7%)	2/12 (16,7%)	5,36 [0,99; 28,86] p=0,0406	3,10 [0,83; 11,54] p=0,0909	35,10% [7,20%; 62,90%] p=0,0136
>20%	28/56 (50,0%)	2/21 (9,5%)	9,50 [2,02; 44,68] p=0,0013	5,25 [1,37; 20,13] p=0,0156	40,50% [22,30%; 58,60%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	68/155 (43,9%)	6/75 (8,0%)	8,99 [3,68; 21,94] p<0,0001	5,48 [2,49; 12,06] p<0,0001	35,90% [25,90%; 45,80%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
2	7/18 (38,9%)	2/11 (18,2%)	2,86 [0,47; 17,35] p=0,2505	2,14 [0,54; 8,51] p=0,2805	20,70% [-11,30%; 52,70%] p=0,2053
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	62/144 (43,1%)	7/69 (10,1%)	6,70 [2,87; 15,64] p<0,0001	4,24 [2,05; 8,78] p<0,0001	32,90% [22,10%; 43,70%] p<0,0001
Unerwünschtes Ereignis	10/22 (45,5%)	1/15 (6,7%)	11,67 [1,30; 104,82] p=0,0124	6,82 [0,97; 47,83] p=0,0534	38,80% [14,50%; 63,10%] p=0,0018
Anderer Grund	3/7 (42,9%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	49/104 (47,1%)	5/50 (10,0%)	8,02 [2,95; 21,82] p<0,0001	4,71 [2,00; 11,09] p=0,0004	37,10% [24,40%; 49,80%] p<0,0001
Therapie nicht erhalten	26/69 (37,7%)	3/36 (8,3%)	6,65 [1,85; 23,88] p=0,0015	4,52 [1,47; 13,93] p=0,0086	29,30% [14,80%; 43,90%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie nicht erhalten	75/173 (43,4%)	8/86 (9,3%)	7,46 [3,40; 16,40] p<0,0001	4,66 [2,36; 9,21] p<0,0001	34,10% [24,40%; 43,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Keine	4/12 (33,3%)	1/5 (20,0%)	2,00 [0,16; 24,33] p=0,5938	1,67 [0,24; 11,45] p=0,6034	13,30% [-30,70%; 57,40%] p=0,5530
1	55/116 (47,4%)	4/55 (7,3%)	11,50 [3,90; 33,88] p<0,0001	6,52 [2,49; 17,08] p=0,0001	40,10% [28,80%; 51,50%] p<0,0001
2	13/33 (39,4%)	2/21 (9,5%)	6,17 [1,23; 31,07] p=0,0179	4,14 [1,04; 16,52] p=0,0444	29,90% [9,00%; 50,70%] p=0,0050
3 oder mehr	3/12 (25,0%)	1/5 (20,0%)	1,33 [0,10; 17,10] p=0,8299	1,25 [0,17; 9,31] p=0,8276	5,00% [-37,80%; 47,80%] p=0,8188
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/3 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	75/170 (44,1%)	8/84 (9,5%)	7,50 [3,41; 16,51] p<0,0001	4,63 [2,35; 9,15] p<0,0001	34,60% [24,80%; 44,30%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	15/30 (50,0%)	1/17 (5,9%)	16,00 [1,88; 136,44] p=0,0024	8,50 [1,23; 58,84] p=0,0302	44,10% [23,00%; 65,20%] p<0,0001
Therapie nicht erhalten	60/143 (42,0%)	7/69 (10,1%)	6,40 [2,74; 14,97] p<0,0001	4,14 [2,00; 8,57] p=0,0001	31,80% [21,00%; 42,60%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	39/93 (41,9%)	4/44 (9,1%)	7,22 [2,39; 21,86] p=0,0001	4,61 [1,76; 12,10] p=0,0019	32,80% [19,70%; 46,00%] p<0,0001
Therapie nicht erhalten	36/80 (45,0%)	4/42 (9,5%)	7,77 [2,54; 23,83] p<0,0001	4,72 [1,80; 12,38] p=0,0016	35,50% [21,40%; 49,50%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	49/111 (44,1%)	3/42 (7,1%)	10,27 [3,00; 35,24] p<0,0001	6,18 [2,04; 18,76] p=0,0013	37,00% [24,90%; 49,10%] p<0,0001
>90	26/62 (41,9%)	5/44 (11,4%)	5,63 [1,95; 16,24] p=0,0007	3,69 [1,54; 8,86] p=0,0035	30,60% [15,10%; 46,00%] p=0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	51/125 (40,8%)	7/62 (11,3%)	5,42 [2,28; 12,84] p<0,0001	3,61 [1,74; 7,49] p=0,0006	29,50% [17,80%; 41,20%] p<0,0001
≥ 1 bis < 2	8/19 (42,1%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,10% [19,90%; 64,30%] p=0,0002
≥ 2	15/28 (53,6%)	1/12 (8,3%)	12,69 [1,44; 112,02] p=0,0082	6,43 [0,95; 43,32] p=0,0559	45,20% [21,00%; 69,40%] p=0,0002

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	38/63 (60,3%)	1/28 (3,6%)	41,04 [5,24; 321,60] p<0,0001	16,89 [2,44; 116,94] p=0,0042	56,70% [42,80%; 70,60%] p<0,0001
≥ 45 bis < 65	33/91 (36,3%)	6/51 (11,8%)	4,27 [1,65; 11,07] p=0,0018	3,08 [1,39; 6,86] p=0,0058	24,50% [11,20%; 37,80%] p=0,0003
≥ 65	4/19 (21,1%)	1/7 (14,3%)	1,60 [0,15; 17,41] p=0,7034	1,47 [0,20; 11,03] p=0,7057	6,80% [-25,00%; 38,50%] p=0,6761
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-17: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	48/173 (27,7%)	5/86 (5,8%)	6,22 [2,38; 16,29] p<0,0001	4,77 [1,97; 11,55] p=0,0005	21,90% [13,60%; 30,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	22/75 (29,3%)	3/47 (6,4%)	6,09 [1,71; 21,70] p=0,0023	4,60 [1,46; 14,51] p=0,0093	23,00% [10,50%; 35,40%] p=0,0003
Weiblich	26/98 (26,5%)	2/39 (5,1%)	6,68 [1,50; 29,70] p=0,0052	5,17 [1,29; 20,76] p=0,0204	21,40% [10,30%; 32,60%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	12/45 (26,7%)	1/16 (6,3%)	5,46 [0,65; 45,87] p=0,0894	4,27 [0,60; 30,25] p=0,1465	20,40% [2,90%; 38,00%] p=0,0225
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	22/60 (36,7%)	2/29 (6,9%)	7,82 [1,69; 36,07] p=0,0032	5,32 [1,34; 21,09] p=0,0175	29,80% [14,50%; 45,10%] p=0,0001
Adipös (≥ 30)	14/68 (20,6%)	2/40 (5,0%)	4,93 [1,06; 22,95] p=0,0284	4,12 [0,99; 17,19] p=0,0523	15,60% [3,80%; 27,30%] p=0,0093

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	1/5 (20,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635
≥ 1 bis <3	7/30 (23,3%)	1/14 (7,1%)	3,96 [0,44; 35,81] p=0,1998	3,27 [0,44; 24,06] p=0,2453	16,20% [-4,10%; 36,50%] p=0,1175
3 oder mehr	40/138 (29,0%)	4/71 (5,6%)	6,84 [2,34; 20,01] p<0,0001	5,14 [1,92; 13,81] p=0,0011	23,40% [14,10%; 32,60%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	6/15 (40,0%)	2/6 (33,3%)	1,33 [0,18; 9,72] p=0,7815	1,20 [0,33; 4,36] p=0,7818	6,70% [-38,50%; 51,80%] p=0,7722
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	17/55 (30,9%)	1/26 (3,8%)	11,18 [1,40; 89,43] p=0,0066	8,04 [1,13; 57,17] p=0,0374	27,10% [12,80%; 41,30%] p=0,0002
mutilierende Arthritis	0/2 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
asymetrische periphere Arthritis	12/60 (20,0%)	2/31 (6,5%)	3,63 [0,76; 17,36] p=0,0913	3,10 [0,74; 12,99] p=0,1217	13,50% [0,20%; 26,90%] p=0,0461
Spondylitis mit peripherer Arthritis	12/40 (30,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,00% [15,80%; 44,20%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	36/106 (34,0%)	4/58 (6,9%)	6,94 [2,33; 20,70] p=0,0001	4,92 [1,84; 13,15] p=0,0015	27,10% [15,90%; 38,20%] p<0,0001
≥ 10 bis <15	8/39 (20,5%)	1/19 (5,3%)	4,64 [0,54; 40,22] p=0,1356	3,90 [0,53; 28,95] p=0,1836	15,20% [-0,90%; 31,40%] p=0,0645
>15	4/28 (14,3%)	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [1,30%; 27,20%] p=0,0308
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	7/25 (28,0%)	1/19 (5,3%)	7,00 [0,78; 62,85] p=0,0555	5,32 [0,71; 39,65] p=0,1029	22,70% [2,50%; 43,00%] p=0,0279
10 to 15	18/43 (41,9%)	1/25 (4,0%)	17,28 [2,14; 139,72] p=0,0009	10,47 [1,49; 73,73] p=0,0184	37,90% [21,20%; 54,50%] p<0,0001
>15	23/105 (21,9%)	3/42 (7,1%)	3,65 [1,03; 12,88] p=0,0347	3,07 [0,97; 9,67] p=0,0559	14,80% [3,70%; 25,90%] p=0,0092
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	10/42 (23,8%)	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	23,80% [10,90%; 36,70%] p=0,0003

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis ≤ 2	34/114 (29,8%)	4/57 (7,0%)	5,63 [1,89; 16,79] p=0,0007	4,25 [1,58; 11,39] p=0,0040	22,80% [12,10%; 33,50%] p<0,0001
>2	4/16 (25,0%)	1/3 (33,3%)	0,67 [0,05; 9,47] p=0,7697	0,75 [0,12; 4,59] p=0,7556	-8,30% [-65,70%; 49,10%] p=0,7760
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	15/62 (24,2%)	2/31 (6,5%)	4,63 [0,99; 21,72] p=0,0379	3,75 [0,92; 15,38] p=0,0664	17,70% [4,00%; 31,50%] p=0,0113
Ohne Daktylitis	33/111 (29,7%)	3/55 (5,5%)	7,33 [2,14; 25,16] p=0,0004	5,45 [1,75; 16,99] p=0,0035	24,30% [13,90%; 34,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	25/118 (21,2%)	2/56 (3,6%)	7,26 [1,65; 31,85] p=0,0028	5,93 [1,46; 24,17] p=0,0130	17,60% [8,80%; 26,40%] p<0,0001
Ohne Enthesitis	23/55 (41,8%)	3/30 (10,0%)	6,47 [1,75; 23,92] p=0,0025	4,18 [1,37; 12,79] p=0,0121	31,80% [14,90%; 48,70%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	27/108 (25,0%)	3/57 (5,3%)	6,00 [1,73; 20,77] p=0,0018	4,75 [1,51; 14,98] p=0,0079	19,70% [9,70%; 29,80%] p=0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 12 bis < 20	11/29 (37,9%)	2/18 (11,1%)	4,89 [0,94; 25,46] p=0,0481	3,41 [0,85; 13,67] p=0,0828	26,80% [4,00%; 49,70%] p=0,0215
>20	10/35 (28,6%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [13,60%; 43,50%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	9/39 (23,1%)	1/29 (3,4%)	8,40 [1,00; 70,63] p=0,0249	6,69 [0,90; 49,91] p=0,0637	19,60% [4,80%; 34,40%] p=0,0093
≥ 3% bis < 10%	12/49 (24,5%)	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,50% [12,40%; 36,50%] p<0,0001
≥ 10% bis < 20%	11/29 (37,9%)	2/12 (16,7%)	3,06 [0,56; 16,61] p=0,1885	2,28 [0,59; 8,76] p=0,2318	21,30% [-6,20%; 48,80%] p=0,1297
>20%	16/56 (28,6%)	2/21 (9,5%)	3,80 [0,79; 18,23] p=0,0806	3,00 [0,75; 11,95] p=0,1192	19,00% [1,80%; 36,30%] p=0,0305
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	45/155 (29,0%)	5/75 (6,7%)	5,73 [2,17; 15,13] p=0,0001	4,36 [1,80; 10,52] p=0,0011	22,40% [13,30%; 31,50%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
2	3/18 (16,7%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-0,50%; 33,90%] p=0,0578
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	39/144 (27,1%)	4/69 (5,8%)	6,04 [2,06; 17,68] p=0,0003	4,67 [1,74; 12,55] p=0,0022	21,30% [12,20%; 30,40%] p<0,0001
Unerwünschtes Ereignis	7/22 (31,8%)	1/15 (6,7%)	6,53 [0,71; 60,05] p=0,0719	4,77 [0,65; 34,91] p=0,1237	25,20% [2,00%; 48,30%] p=0,0336
Anderer Grund	2/7 (28,6%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	30/104 (28,8%)	4/50 (8,0%)	4,66 [1,54; 14,09] p=0,0036	3,61 [1,34; 9,68] p=0,0109	20,80% [9,30%; 32,40%] p=0,0004
Therapie nicht erhalten	18/69 (26,1%)	1/36 (2,8%)	12,35 [1,58; 96,83] p=0,0034	9,39 [1,31; 67,54] p=0,0261	23,30% [11,60%; 35,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie nicht erhalten	48/173 (27,7%)	5/86 (5,8%)	6,22 [2,38; 16,29] p<0,0001	4,77 [1,97; 11,55] p=0,0005	21,90% [13,60%; 30,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Keine	2/12 (16,7%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213
1	32/116 (27,6%)	3/55 (5,5%)	6,60 [1,92; 22,66] p=0,0008	5,06 [1,62; 15,80] p=0,0053	22,10% [12,00%; 32,20%] p<0,0001
2	12/33 (36,4%)	1/21 (4,8%)	11,43 [1,36; 96,16] p=0,0087	7,64 [1,07; 54,50] p=0,0426	31,60% [12,80%; 50,40%] p=0,0010
3 oder mehr	2/12 (16,7%)	1/5 (20,0%)	0,80 [0,06; 11,50] p=0,8734	0,83 [0,10; 7,24] p=0,8687	-3,30% [-44,20%; 37,60%] p=0,8731
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/3 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	48/170 (28,2%)	5/84 (6,0%)	6,22 [2,37; 16,29] p<0,0001	4,74 [1,96; 11,47] p=0,0006	22,30% [13,80%; 30,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	10/30 (33,3%)	1/17 (5,9%)	8,00 [0,92; 69,24] p=0,0346	5,67 [0,79; 40,54] p=0,0840	27,50% [7,20%; 47,70%] p=0,0079
Therapie nicht erhalten	38/143 (26,6%)	4/69 (5,8%)	5,88 [2,01; 17,24] p=0,0004	4,58 [1,70; 12,33] p=0,0026	20,80% [11,70%; 29,90%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	31/93 (33,3%)	4/44 (9,1%)	5,00 [1,64; 15,24] p=0,0025	3,67 [1,38; 9,75] p=0,0092	24,20% [11,40%; 37,00%] p=0,0002
Therapie nicht erhalten	17/80 (21,3%)	1/42 (2,4%)	11,06 [1,42; 86,35] p=0,0054	8,93 [1,23; 64,77] p=0,0304	18,90% [8,80%; 28,90%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	32/111 (28,8%)	2/42 (4,8%)	8,10 [1,85; 35,53] p=0,0014	6,05 [1,52; 24,15] p=0,0108	24,10% [13,50%; 34,70%] p<0,0001
>90	16/62 (25,8%)	3/44 (6,8%)	4,75 [1,29; 17,50] p=0,0124	3,79 [1,17; 12,21] p=0,0259	19,00% [5,80%; 32,20%] p=0,0048
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	31/125 (24,8%)	4/62 (6,5%)	4,78 [1,60; 14,24] p=0,0025	3,84 [1,42; 10,40] p=0,0080	18,30% [8,60%; 28,10%] p=0,0002
≥ 1 bis < 2	5/19 (26,3%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,30% [6,50%; 46,10%] p=0,0092
≥ 2	11/28 (39,3%)	1/12 (8,3%)	7,12 [0,80; 63,16] p=0,0532	4,71 [0,68; 32,55] p=0,1157	31,00% [7,00%; 54,90%] p=0,0112

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	22/63 (34,9%)	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	34,90% [23,10%; 46,70%] p<0,0001
≥ 45 bis < 65	22/91 (24,2%)	4/51 (7,8%)	3,75 [1,21; 11,57] p=0,0161	3,08 [1,12; 8,45] p=0,0287	16,30% [4,90%; 27,80%] p=0,0053
≥ 65	4/19 (21,1%)	1/7 (14,3%)	1,60 [0,15; 17,41] p=0,7034	1,47 [0,20; 11,03] p=0,7057	6,80% [-25,00%; 38,50%] p=0,6761
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-18: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Sensitivitätsanalyse für absoluten PASI-Score ≤1 zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtpopulation	95/173 (54,9%)	19/86 (22,1%)	4,29 [2,38; 7,75] p<0,0001	2,49 [1,63; 3,78] p<0,0001	32,80% [21,30%; 44,30%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	38/75 (50,7%)	8/47 (17,0%)	5,01 [2,07; 12,13] p=0,0002	2,98 [1,52; 5,82] p=0,0014	33,60% [18,00%; 49,20%] p<0,0001
Weiblich	57/98 (58,2%)	11/39 (28,2%)	3,54 [1,58; 7,91] p=0,0016	2,06 [1,22; 3,50] p=0,0072	30,00% [12,80%; 47,10%] p=0,0006
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m²) zu Baseline					
Normal (<25)	26/45 (57,8%)	3/16 (18,8%)	5,93 [1,48; 23,75] p=0,0077	3,08 [1,08; 8,81] p=0,0357	39,00% [15,10%; 63,00%] p=0,0014
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	35/60 (58,3%)	7/29 (24,1%)	4,40 [1,63; 11,88] p=0,0026	2,42 [1,23; 4,77] p=0,0109	34,20% [14,20%; 54,10%] p=0,0008
Adipös (≥ 30)	34/68 (50,0%)	9/40 (22,5%)	3,44 [1,43; 8,31] p=0,0050	2,22 [1,19; 4,14] p=0,0119	27,50% [9,90%; 45,10%] p=0,0022
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	2/5 (40,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis <3	19/30 (63,3%)	3/14 (21,4%)	6,33 [1,45; 27,73] p=0,0105	2,96 [1,04; 8,36] p=0,0410	41,90% [14,30%; 69,50%] p=0,0029
3 oder mehr	74/138 (53,6%)	16/71 (22,5%)	3,98 [2,08; 7,61] p<0,0001	2,38 [1,50; 3,76] p=0,0002	31,10% [18,30%; 43,90%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	8/15 (53,3%)	3/6 (50,0%)	1,14 [0,17; 7,60] p=0,8927	1,07 [0,42; 2,70] p=0,8918	3,30% [-44,00%; 50,60%] p=0,8902
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	33/55 (60,0%)	4/26 (15,4%)	8,25 [2,50; 27,23] p=0,0002	3,90 [1,54; 9,85] p=0,0040	44,60% [25,60%; 63,60%] p<0,0001
mutilierende Arthritis	1/2 (50,0%)	1/1 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,13; 2,00] p=0,3269	-50,00% [-100,00%; 19,30%] p=0,0500
asymetrische periphere Arthritis	31/60 (51,7%)	7/31 (22,6%)	3,67 [1,37; 9,79] p=0,0080	2,29 [1,14; 4,59] p=0,0198	29,10% [9,70%; 48,50%] p=0,0033
Spondylitis mit peripherer Arthritis	21/40 (52,5%)	4/22 (18,2%)	4,97 [1,43; 17,34] p=0,0089	2,89 [1,14; 7,35] p=0,0261	34,30% [12,00%; 56,70%] p=0,0026
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<10	67/106 (63,2%)	16/58 (27,6%)	4,51 [2,24; 9,06] p<0,0001	2,29 [1,47; 3,56] p=0,0002	35,60% [20,90%; 50,30%] p<0,0001
≥ 10 bis <15	22/39 (56,4%)	2/19 (10,5%)	11,00 [2,23; 54,27] p=0,0010	5,36 [1,40; 20,46] p=0,0140	45,90% [25,10%; 66,70%] p<0,0001
>15	6/28 (21,4%)	1/9 (11,1%)	2,18 [0,23; 21,04] p=0,4977	1,93 [0,27; 13,96] p=0,5155	10,30% [-15,20%; 35,90%] p=0,4286
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	13/25 (52,0%)	3/19 (15,8%)	5,78 [1,34; 24,92] p=0,0145	3,29 [1,09; 9,94] p=0,0344	36,20% [10,70%; 61,80%] p=0,0055
10 to 15	31/43 (72,1%)	9/25 (36,0%)	4,59 [1,60; 13,18] p=0,0038	2,00 [1,15; 3,49] p=0,0141	36,10% [13,00%; 59,20%] p=0,0022
>15	51/105 (48,6%)	7/42 (16,7%)	4,72 [1,93; 11,58] p=0,0004	2,91 [1,44; 5,89] p=0,0029	31,90% [17,10%; 46,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	24/42 (57,1%)	4/26 (15,4%)	7,33 [2,15; 25,04] p=0,0007	3,71 [1,45; 9,50] p=0,0061	41,80% [21,40%; 62,20%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis ≤ 2	63/114 (55,3%)	14/57 (24,6%)	3,79 [1,87; 7,70] p=0,0001	2,25 [1,39; 3,65] p=0,0010	30,70% [16,30%; 45,10%] p<0,0001
>2	8/16 (50,0%)	1/3 (33,3%)	2,00 [0,15; 26,73] p=0,6056	1,50 [0,28; 8,00] p=0,6349	16,70% [-42,00%; 75,40%] p=0,5779
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	27/62 (43,5%)	5/31 (16,1%)	4,01 [1,36; 11,82] p=0,0091	2,70 [1,15; 6,33] p=0,0222	27,40% [9,50%; 45,30%] p=0,0027
Ohne Daktylitis	68/111 (61,3%)	14/55 (25,5%)	4,63 [2,26; 9,48] p<0,0001	2,41 [1,50; 3,87] p=0,0003	35,80% [21,20%; 50,50%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	63/118 (53,4%)	12/56 (21,4%)	4,20 [2,02; 8,75] p<0,0001	2,49 [1,47; 4,23] p=0,0007	32,00% [17,90%; 46,00%] p<0,0001
Ohne Enthesitis	32/55 (58,2%)	7/30 (23,3%)	4,57 [1,68; 12,44] p=0,0022	2,49 [1,25; 4,95] p=0,0091	34,80% [14,90%; 54,80%] p=0,0006
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	62/108 (57,4%)	17/57 (29,8%)	3,17 [1,60; 6,28] p=0,0008	1,93 [1,25; 2,96] p=0,0028	27,60% [12,50%; 42,70%] p=0,0003

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 12 bis < 20	17/29 (58,6%)	2/18 (11,1%)	11,33 [2,19; 58,73] p=0,0014	5,28 [1,38; 20,19] p=0,0151	47,50% [24,40%; 70,60%] p<0,0001
>20	15/35 (42,9%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [26,50%; 59,30%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	28/39 (71,8%)	12/29 (41,4%)	3,61 [1,30; 9,96] p=0,0124	1,74 [1,08; 2,79] p=0,0232	30,40% [7,60%; 53,20%] p=0,0090
≥ 3% bis < 10%	26/49 (53,1%)	3/24 (12,5%)	7,91 [2,09; 30,02] p=0,0010	4,25 [1,43; 12,63] p=0,0094	40,60% [21,30%; 59,80%] p<0,0001
≥ 10% bis < 20%	16/29 (55,2%)	2/12 (16,7%)	6,15 [1,14; 33,20] p=0,0256	3,31 [0,90; 12,23] p=0,0726	38,50% [10,70%; 66,30%] p=0,0066
>20%	25/56 (44,6%)	2/21 (9,5%)	7,66 [1,63; 36,07] p=0,0043	4,69 [1,22; 18,08] p=0,0249	35,10% [17,00%; 53,20%] p=0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	84/155 (54,2%)	16/75 (21,3%)	4,36 [2,31; 8,24] p<0,0001	2,54 [1,61; 4,02] p<0,0001	32,90% [20,70%; 45,00%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
2	11/18 (61,1%)	3/11 (27,3%)	4,19 [0,82; 21,40] p=0,0821	2,24 [0,80; 6,29] p=0,1258	33,80% [-0,80%; 68,50%] p=0,0555
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	80/144 (55,6%)	15/69 (21,7%)	4,50 [2,33; 8,70] p<0,0001	2,56 [1,60; 4,09] p<0,0001	33,80% [21,10%; 46,50%] p<0,0001
Unerwünschtes Ereignis	12/22 (54,5%)	4/15 (26,7%)	3,30 [0,80; 13,64] p=0,0974	2,04 [0,81; 5,14] p=0,1281	27,90% [-2,70%; 58,40%] p=0,0737
Anderer Grund	3/7 (42,9%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	61/104 (58,7%)	12/50 (24,0%)	4,49 [2,11; 9,58] p<0,0001	2,44 [1,45; 4,11] p=0,0007	34,70% [19,50%; 49,80%] p<0,0001
Therapie nicht erhalten	34/69 (49,3%)	7/36 (19,4%)	4,02 [1,55; 10,41] p=0,0031	2,53 [1,25; 5,14] p=0,0099	29,80% [12,30%; 47,30%] p=0,0008
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie nicht erhalten	95/173 (54,9%)	19/86 (22,1%)	4,29 [2,38; 7,75] p<0,0001	2,49 [1,63; 3,78] p<0,0001	32,80% [21,30%; 44,30%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Keine	5/12 (41,7%)	2/5 (40,0%)	1,07 [0,13; 8,98] p=0,9508	1,04 [0,29; 3,69] p=0,9496	1,70% [-49,50%; 52,90%] p=0,9491
1	64/116 (55,2%)	12/55 (21,8%)	4,41 [2,11; 9,22] p<0,0001	2,53 [1,49; 4,28] p=0,0006	33,40% [19,20%; 47,50%] p<0,0001
2	18/33 (54,5%)	4/21 (19,0%)	5,10 [1,41; 18,47] p=0,0103	2,86 [1,12; 7,29] p=0,0274	35,50% [11,60%; 59,40%] p=0,0036
3 oder mehr	8/12 (66,7%)	1/5 (20,0%)	8,00 [0,66; 97,31] p=0,0884	3,33 [0,55; 20,13] p=0,1894	46,70% [2,60%; 90,70%] p=0,0379
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	2/3 (66,7%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143
Therapie nicht erhalten	93/170 (54,7%)	19/84 (22,6%)	4,13 [2,28; 7,48] p<0,0001	2,42 [1,59; 3,68] p<0,0001	32,10% [20,40%; 43,80%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	18/30 (60,0%)	4/17 (23,5%)	4,88 [1,28; 18,57] p=0,0172	2,55 [1,03; 6,31] p=0,0427	36,50% [9,80%; 63,20%] p=0,0075

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	77/143 (53,8%)	15/69 (21,7%)	4,20 [2,17; 8,12] p<0,0001	2,48 [1,54; 3,97] p=0,0002	32,10% [19,40%; 44,80%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	46/93 (49,5%)	10/44 (22,7%)	3,33 [1,48; 7,51] p=0,0031	2,18 [1,22; 3,90] p=0,0089	26,70% [10,70%; 42,80%] p=0,0011
Therapie nicht erhalten	49/80 (61,3%)	9/42 (21,4%)	5,80 [2,44; 13,74] p<0,0001	2,86 [1,56; 5,23] p=0,0007	39,80% [23,50%; 56,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	61/111 (55,0%)	9/42 (21,4%)	4,47 [1,96; 10,22] p=0,0002	2,56 [1,40; 4,69] p=0,0022	33,50% [18,00%; 49,00%] p<0,0001
>90	34/62 (54,8%)	10/44 (22,7%)	4,13 [1,74; 9,80] p=0,0010	2,41 [1,34; 4,35] p=0,0034	32,10% [14,60%; 49,60%] p=0,0003
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	72/125 (57,6%)	15/62 (24,2%)	4,26 [2,15; 8,41] p<0,0001	2,38 [1,50; 3,79] p=0,0003	33,40% [19,70%; 47,10%] p<0,0001
≥ 1 bis < 2	8/19 (42,1%)	2/12 (16,7%)	3,64 [0,62; 21,36] p=0,1466	2,53 [0,64; 9,95] p=0,1851	25,40% [-5,20%; 56,10%] p=0,1034

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 2	14/28 (50,0%)	2/12 (16,7%)	5,00 [0,92; 27,08] p=0,0515	3,00 [0,80; 11,21] p=0,1024	33,30% [5,30%; 61,40%] p=0,0199
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
< 45	39/63 (61,9%)	3/28 (10,7%)	13,54 [3,69; 49,74] p<0,0001	5,78 [1,95; 17,13] p=0,0016	51,20% [34,60%; 67,80%] p<0,0001
≥ 45 bis < 65	47/91 (51,6%)	12/51 (23,5%)	3,47 [1,61; 7,47] p=0,0012	2,19 [1,29; 3,74] p=0,0039	28,10% [12,60%; 43,60%] p=0,0004
≥ 65	9/19 (47,4%)	4/7 (57,1%)	0,68 [0,12; 3,87] p=0,6646	0,83 [0,37; 1,84] p=0,6448	-9,80% [-52,80%; 33,20%] p=0,6558
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-19: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für absoluten DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	31/134 (23,1%)	1/57 (1,8%)	16,85 [2,24; 126,77] p=0,0003	13,19 [1,84; 94,28] p=0,0102	21,40% [13,50%; 29,30%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	16/65 (24,6%)	0/33 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,60% [14,10%; 35,10%] p<0,0001
Weiblich	15/69 (21,7%)	1/24 (4,2%)	6,39 [0,80; 51,25] p=0,0507	5,22 [0,73; 37,42] p=0,1003	17,60% [5,00%; 30,20%] p=0,0062
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	3/34 (8,8%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,80% [-0,70%; 18,40%] p=0,0697
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	15/50 (30,0%)	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,00% [17,30%; 42,70%] p<0,0001
Adipös (≥ 30)	13/50 (26,0%)	1/25 (4,0%)	8,43 [1,03; 68,71] p=0,0220	6,50 [0,90; 46,91] p=0,0634	22,00% [7,60%; 36,40%] p=0,0027
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	0/2 (0,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	5/19 (26,3%)	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,30% [6,50%; 46,10%] p=0,0092
3 oder mehr	26/113 (23,0%)	1/48 (2,1%)	14,05 [1,85; 106,79] p=0,0012	11,04 [1,54; 79,08] p=0,0168	20,90% [12,20%; 29,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	1/12 (8,3%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	11/41 (26,8%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,80% [13,30%; 40,40%] p=0,0001
mutilierende Arthritis	1/1 (100,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
asymetrische periphere Arthritis	12/48 (25,0%)	1/22 (4,5%)	7,00 [0,85; 57,73] p=0,0425	5,50 [0,76; 39,70] p=0,0909	20,50% [5,40%; 35,50%] p=0,0076
Spondylitis mit peripherer Arthritis	6/31 (19,4%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,40% [5,40%; 33,30%] p=0,0064
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<10	18/78 (23,1%)	0/35 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	23,10% [13,70%; 32,40%] p<0,0001
≥ 10 bis <15	9/32 (28,1%)	1/16 (6,3%)	5,87 [0,67; 51,20] p=0,0817	4,50 [0,62; 32,49] p=0,1359	21,90% [2,30%; 41,50%] p=0,0285
>15	4/24 (16,7%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [1,80%; 31,60%] p=0,0285
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	2/19 (10,5%)	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50% [-3,30%; 24,30%] p=0,1349
10 to 15	12/35 (34,3%)	1/16 (6,3%)	7,83 [0,92; 66,60] p=0,0348	5,49 [0,78; 38,65] p=0,0875	28,00% [8,30%; 47,70%] p=0,0053
>15	17/80 (21,3%)	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,30% [12,30%; 30,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	7/33 (21,2%)	1/15 (6,7%)	3,77 [0,42; 33,80] p=0,2149	3,18 [0,43; 23,61] p=0,2577	14,50% [-4,30%; 33,40%] p=0,1297

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis ≤ 2	22/91 (24,2%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,20% [15,40%; 33,00%] p<0,0001
>2	2/9 (22,2%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20% [-4,90%; 49,40%] p=0,1088
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	13/54 (24,1%)	1/25 (4,0%)	7,61 [0,94; 61,86] p=0,0308	6,02 [0,83; 43,50] p=0,0753	20,10% [6,30%; 33,80%] p=0,0042
Ohne Daktylitis	18/80 (22,5%)	0/32 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,50% [13,30%; 31,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	17/87 (19,5%)	1/36 (2,8%)	8,50 [1,09; 66,50] p=0,0172	7,03 [0,97; 50,90] p=0,0534	16,80% [6,90%; 26,70%] p=0,0009
Ohne Enthesitis	14/47 (29,8%)	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	29,80% [16,70%; 42,90%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	16/71 (22,5%)	1/29 (3,4%)	8,14 [1,03; 64,61] p=0,0218	6,54 [0,91; 47,03] p=0,0623	19,10% [7,30%; 30,90%] p=0,0015

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 12 bis < 20	8/28 (28,6%)	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [11,80%; 45,30%] p=0,0008
>20	7/35 (20,0%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [6,70%; 33,30%] p=0,0031
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
≥ 3% bis < 10%	13/49 (26,5%)	1/24 (4,2%)	8,31 [1,02; 67,84] p=0,0236	6,37 [0,88; 45,86] p=0,0661	22,40% [7,60%; 37,10%] p=0,0029
≥ 10% bis < 20%	9/29 (31,0%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,00% [14,20%; 47,90%] p=0,0003
>20%	9/56 (16,1%)	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,10% [6,50%; 25,70%] p=0,0011
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	30/122 (24,6%)	0/52 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,60% [16,90%; 32,20%] p<0,0001
2	1/12 (8,3%)	1/5 (20,0%)	0,36 [0,02; 7,29] p=0,5093	0,42 [0,03; 5,43] p=0,5040	-11,70% [-50,10%; 26,70%] p=0,5514
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥ 3% zu Baseline, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Mangelnde Wirksamkeit	24/111 (21,6%)	1/50 (2,0%)	13,52 [1,77; 103,00] p=0,0015	10,81 [1,50; 77,70] p=0,0180	19,60% [11,00%; 28,20%] p<0,0001
Unerwünschtes Ereignis	5/16 (31,3%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,30% [8,50%; 54,00%] p=0,0070
Anderer Grund	2/7 (28,6%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	21/82 (25,6%)	1/31 (3,2%)	10,33 [1,32; 80,48] p=0,0076	7,94 [1,11; 56,53] p=0,0386	22,40% [11,10%; 33,70%] p=0,0001
Therapie nicht erhalten	10/52 (19,2%)	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,20% [8,50%; 29,90%] p=0,0004
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie nicht erhalten	31/134 (23,1%)	1/57 (1,8%)	16,85 [2,24; 126,77] p=0,0003	13,19 [1,84; 94,28] p=0,0102	21,40% [13,50%; 29,30%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Keine	2/10 (20,0%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-4,80%; 44,80%] p=0,1138
1	21/91 (23,1%)	1/37 (2,7%)	10,80 [1,40; 83,56] p=0,0058	8,54 [1,19; 61,19] p=0,0328	20,40% [10,30%; 30,50%] p<0,0001
2	6/27 (22,2%)	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,20% [6,50%; 37,90%] p=0,0055
3 oder mehr	2/6 (33,3%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/0 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	31/134 (23,1%)	1/55 (1,8%)	16,25 [2,16; 122,32] p=0,0004	12,72 [1,78; 90,91] p=0,0112	21,30% [13,40%; 29,30%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	7/21 (33,3%)	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [13,20%; 53,50%] p=0,0012

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	24/113 (21,2%)	1/47 (2,1%)	12,40 [1,63; 94,62] p=0,0025	9,98 [1,39; 71,67] p=0,0222	19,10% [10,50%; 27,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	21/81 (25,9%)	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,90% [16,40%; 35,50%] p<0,0001
Therapie nicht erhalten	10/53 (18,9%)	1/28 (3,6%)	6,28 [0,76; 51,85] p=0,0575	5,28 [0,71; 39,19] p=0,1035	15,30% [2,70%; 27,90%] p=0,0171
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	17/84 (20,2%)	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,20% [11,60%; 28,80%] p<0,0001
>90	14/50 (28,0%)	1/28 (3,6%)	10,50 [1,30; 84,83] p=0,0091	7,84 [1,09; 56,52] p=0,0410	24,40% [10,20%; 38,60%] p=0,0008
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert >=3% zu Baseline, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	23/90 (25,6%)	1/43 (2,3%)	14,42 [1,88; 110,77] p=0,0012	10,99 [1,53; 78,71] p=0,0170	23,20% [13,20%; 33,30%] p<0,0001
≥ 1 bis < 2	1/18 (5,6%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-5,00%; 16,10%] p=0,3035

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥2	7/25 (28,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,00% [10,40%; 45,60%] p=0,0018
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert ≥3% zu Baseline, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	14/54 (25,9%)	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,90% [14,20%; 37,60%] p<0,0001
≥ 45 bis < 65	15/68 (22,1%)	1/35 (2,9%)	9,62 [1,22; 76,22] p=0,0112	7,72 [1,06; 56,07] p=0,0433	19,20% [7,90%; 30,50%] p=0,0009
≥ 65	2/12 (16,7%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-20: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Sensitivitätsanalyse für absoluten DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	35/173 (20,2%)	4/86 (4,7%)	5,20 [1,78; 15,16] p=0,0010	4,35 [1,60; 11,84] p=0,0040	15,60% [8,10%; 23,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	17/75 (22,7%)	2/47 (4,3%)	6,59 [1,45; 30,03] p=0,0066	5,33 [1,29; 22,02] p=0,0209	18,40% [7,30%; 29,50%] p=0,0011
Weiblich	18/98 (18,4%)	2/39 (5,1%)	4,16 [0,92; 18,88] p=0,0485	3,58 [0,87; 14,71] p=0,0768	13,20% [2,90%; 23,60%] p=0,0120
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	4/45 (8,9%)	1/16 (6,3%)	1,46 [0,15; 14,16] p=0,7431	1,42 [0,17; 11,80] p=0,7442	2,60% [-11,80%; 17,10%] p=0,7210
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	15/60 (25,0%)	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [14,00%; 36,00%] p<0,0001
Adipös (≥ 30)	16/68 (23,5%)	3/40 (7,5%)	3,79 [1,03; 13,97] p=0,0355	3,14 [0,97; 10,11] p=0,0554	16,00% [3,10%; 29,00%] p=0,0154
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	0/5 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	6/30 (20,0%)	2/14 (14,3%)	1,50 [0,26; 8,58] p=0,6509	1,40 [0,32; 6,08] p=0,6535	5,70% [-17,50%; 29,00%] p=0,6301
3 oder mehr	29/138 (21,0%)	2/71 (2,8%)	9,18 [2,12; 39,69] p=0,0005	7,46 [1,83; 30,37] p=0,0050	18,20% [10,40%; 26,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	1/15 (6,7%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-6,00%; 19,30%] p=0,3006
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	15/55 (27,3%)	1/26 (3,8%)	9,38 [1,17; 75,42] p=0,0140	7,09 [0,99; 50,84] p=0,0513	23,40% [9,50%; 37,30%] p=0,0010
mutilierende Arthritis	1/2 (50,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [-19,30%; 100,00%] p=0,1573
asymetrische periphere Arthritis	12/60 (20,0%)	1/31 (3,2%)	7,50 [0,93; 60,66] p=0,0311	6,20 [0,84; 45,51] p=0,0728	16,80% [4,90%; 28,70%] p=0,0056
Spondylitis mit peripherer Arthritis	6/40 (15,0%)	2/22 (9,1%)	1,76 [0,33; 9,59] p=0,5101	1,65 [0,36; 7,49] p=0,5166	5,90% [-10,40%; 22,20%] p=0,4782
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<10	19/106 (17,9%)	3/58 (5,2%)	4,00 [1,13; 14,17] p=0,0224	3,46 [1,07; 11,22] p=0,0381	12,80% [3,50%; 22,00%] p=0,0070
≥ 10 bis <15	11/39 (28,2%)	1/19 (5,3%)	7,07 [0,84; 59,57] p=0,0448	5,36 [0,75; 38,52] p=0,0953	22,90% [5,60%; 40,30%] p=0,0095
>15	5/28 (17,9%)	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,90% [3,70%; 32,00%] p=0,0136
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	2/25 (8,0%)	2/19 (10,5%)	0,74 [0,09; 5,79] p=0,7753	0,76 [0,12; 4,92] p=0,7733	-2,50% [-19,90%; 14,90%] p=0,7762
10 to 15	12/43 (27,9%)	1/25 (4,0%)	9,29 [1,13; 76,51] p=0,0164	6,98 [0,96; 50,51] p=0,0544	23,90% [8,50%; 39,40%] p=0,0024
>15	21/105 (20,0%)	1/42 (2,4%)	10,25 [1,33; 78,87] p=0,0070	8,40 [1,17; 60,47] p=0,0346	17,60% [8,70%; 26,60%] p=0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	8/42 (19,0%)	2/26 (7,7%)	2,82 [0,55; 14,49] p=0,2022	2,48 [0,57; 10,77] p=0,2268	11,40% [-4,30%; 27,00%] p=0,1558

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis ≤ 2	25/114 (21,9%)	1/57 (1,8%)	15,73 [2,07; 119,36] p=0,0006	12,50 [1,74; 89,93] p=0,0121	20,20% [11,90%; 28,50%] p<0,0001
>2	2/16 (12,5%)	1/3 (33,3%)	0,29 [0,02; 4,80] p=0,3768	0,38 [0,05; 2,94] p=0,3506	-20,80% [-76,60%; 34,90%] p=0,4639
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	14/62 (22,6%)	1/31 (3,2%)	8,75 [1,09; 70,00] p=0,0173	7,00 [0,96; 50,82] p=0,0544	19,40% [7,20%; 31,50%] p=0,0018
Ohne Daktylitis	21/111 (18,9%)	3/55 (5,5%)	4,04 [1,15; 14,21] p=0,0206	3,47 [1,08; 11,13] p=0,0365	13,50% [4,00%; 22,90%] p=0,0052
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	21/118 (17,8%)	3/56 (5,4%)	3,83 [1,09; 13,42] p=0,0266	3,32 [1,03; 10,67] p=0,0438	12,40% [3,40%; 21,50%] p=0,0072
Ohne Enthesitis	14/55 (25,5%)	1/30 (3,3%)	9,90 [1,23; 79,56] p=0,0110	7,64 [1,05; 55,27] p=0,0441	22,10% [8,90%; 35,30%] p=0,0010
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	20/108 (18,5%)	4/57 (7,0%)	3,01 [0,98; 9,29] p=0,0470	2,64 [0,95; 7,35] p=0,0634	11,50% [1,60%; 21,40%] p=0,0225

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 12 bis < 20	8/29 (27,6%)	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,60% [11,30%; 43,90%] p=0,0009
>20	7/35 (20,0%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [6,70%; 33,30%] p=0,0031
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	4/39 (10,3%)	3/29 (10,3%)	0,99 [0,20; 4,81] p=0,9906	0,99 [0,24; 4,09] p=0,9905	-0,10% [-14,70%; 14,50%] p=0,9905
≥ 3% bis < 10%	13/49 (26,5%)	1/24 (4,2%)	8,31 [1,02; 67,84] p=0,0236	6,37 [0,88; 45,86] p=0,0661	22,40% [7,60%; 37,10%] p=0,0029
≥ 10% bis < 20%	9/29 (31,0%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,00% [14,20%; 47,90%] p=0,0003
>20%	9/56 (16,1%)	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,10% [6,50%; 25,70%] p=0,0011
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	34/155 (21,9%)	2/75 (2,7%)	10,26 [2,39; 43,96] p=0,0002	8,23 [2,03; 33,33] p=0,0032	19,30% [11,80%; 26,70%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
2	1/18 (5,6%)	2/11 (18,2%)	0,27 [0,02; 3,33] p=0,2871	0,31 [0,03; 2,99] p=0,3082	-12,60% [-37,80%; 12,50%] p=0,3247
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	27/144 (18,8%)	3/69 (4,3%)	5,08 [1,48; 17,38] p=0,0048	4,31 [1,35; 13,73] p=0,0134	14,40% [6,40%; 22,40%] p=0,0004
Unerwünschtes Ereignis	6/22 (27,3%)	1/15 (6,7%)	5,25 [0,56; 49,08] p=0,1212	4,09 [0,55; 30,61] p=0,1701	20,60% [-1,90%; 43,10%] p=0,0725
Anderer Grund	2/7 (28,6%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	23/104 (22,1%)	4/50 (8,0%)	3,27 [1,06; 10,03] p=0,0315	2,76 [1,01; 7,57] p=0,0478	14,10% [3,20%; 25,10%] p=0,0116
Therapie nicht erhalten	12/69 (17,4%)	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,40% [8,40%; 26,30%] p=0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie nicht erhalten	35/173 (20,2%)	4/86 (4,7%)	5,20 [1,78; 15,16] p=0,0010	4,35 [1,60; 11,84] p=0,0040	15,60% [8,10%; 23,00%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	3/12 (25,0%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455
1	22/116 (19,0%)	2/55 (3,6%)	6,20 [1,40; 27,41] p=0,0072	5,22 [1,27; 21,39] p=0,0218	15,30% [6,60%; 24,00%] p=0,0005
2	7/33 (21,2%)	2/21 (9,5%)	2,56 [0,48; 13,71] p=0,2657	2,23 [0,51; 9,72] p=0,2867	11,70% [-7,10%; 30,50%] p=0,2222
3 oder mehr	3/12 (25,0%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/3 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	35/170 (20,6%)	4/84 (4,8%)	5,18 [1,78; 15,13] p=0,0010	4,32 [1,59; 11,76] p=0,0041	15,80% [8,20%; 23,40%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	8/30 (26,7%)	1/17 (5,9%)	5,82 [0,66; 51,28] p=0,0852	4,53 [0,62; 33,23] p=0,1369	20,80% [1,40%; 40,20%] p=0,0355

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	27/143 (18,9%)	3/69 (4,3%)	5,12 [1,50; 17,53] p=0,0045	4,34 [1,36; 13,82] p=0,0129	14,50% [6,50%; 22,60%] p=0,0004
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	22/93 (23,7%)	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	23,70% [15,00%; 32,30%] p<0,0001
Therapie nicht erhalten	13/80 (16,3%)	4/42 (9,5%)	1,84 [0,56; 6,05] p=0,3101	1,71 [0,59; 4,91] p=0,3216	6,70% [-5,30%; 18,70%] p=0,2722
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	19/111 (17,1%)	1/42 (2,4%)	8,47 [1,10; 65,40] p=0,0162	7,19 [0,99; 52,03] p=0,0508	14,70% [6,30%; 23,10%] p=0,0006
>90	16/62 (25,8%)	3/44 (6,8%)	4,75 [1,29; 17,50] p=0,0124	3,79 [1,17; 12,21] p=0,0259	19,00% [5,80%; 32,20%] p=0,0048
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	27/125 (21,6%)	2/62 (3,2%)	8,27 [1,90; 36,01] p=0,0011	6,70 [1,65; 27,25] p=0,0079	18,40% [9,90%; 26,80%] p<0,0001
≥ 1 bis < 2	1/19 (5,3%)	1/12 (8,3%)	0,61 [0,04; 10,79] p=0,7388	0,63 [0,04; 9,17] p=0,7364	-3,10% [-21,70%; 15,50%] p=0,7461

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥2	7/28 (25,0%)	1/12 (8,3%)	3,67 [0,40; 33,72] p=0,2331	3,00 [0,41; 21,80] p=0,2776	16,70% [-5,70%; 39,10%] p=0,1448
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	15/63 (23,8%)	2/28 (7,1%)	4,06 [0,86; 19,15] p=0,0612	3,33 [0,82; 13,61] p=0,0934	16,70% [2,50%; 30,90%] p=0,0214
≥ 45 bis < 65	18/91 (19,8%)	2/51 (3,9%)	6,04 [1,34; 27,21] p=0,0094	5,04 [1,22; 20,87] p=0,0255	15,90% [6,10%; 25,60%] p=0,0015
≥ 65	2/19 (10,5%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50% [-3,30%; 24,30%] p=0,1349
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-21: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	84/173 (48,6%)	8/86 (9,3%)	9,20 [4,19; 20,20] p<0,0001	5,22 [2,65; 10,28] p<0,0001	39,30% [29,60%; 48,90%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	38/75 (50,7%)	5/47 (10,6%)	8,63 [3,07; 24,21] p<0,0001	4,76 [2,02; 11,23] p=0,0004	40,00% [25,70%; 54,40%] p<0,0001
Weiblich	46/98 (46,9%)	3/39 (7,7%)	10,62 [3,06; 36,79] p<0,0001	6,10 [2,02; 18,47] p=0,0014	39,20% [26,30%; 52,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	19/45 (42,2%)	3/16 (18,8%)	3,17 [0,79; 12,69] p=0,0958	2,25 [0,77; 6,60] p=0,1391	23,50% [-0,50%; 47,40%] p=0,0548
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	31/60 (51,7%)	3/29 (10,3%)	9,26 [2,53; 33,92] p=0,0002	4,99 [1,66; 14,99] p=0,0041	41,30% [24,50%; 58,10%] p<0,0001
Adipös (≥ 30)	34/68 (50,0%)	2/40 (5,0%)	19,00 [4,24; 85,09] p<0,0001	10,00 [2,54; 39,41] p=0,0010	45,00% [31,30%; 58,70%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	2/5 (40,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679
≥ 1 bis <3	14/30 (46,7%)	3/14 (21,4%)	3,21 [0,74; 13,88] p=0,1134	2,18 [0,74; 6,37] p=0,1553	25,20% [-2,70%; 53,20%] p=0,0767
3 oder mehr	68/138 (49,3%)	5/71 (7,0%)	12,82 [4,87; 33,77] p<0,0001	7,00 [2,96; 16,57] p<0,0001	42,20% [32,00%; 52,50%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	8/15 (53,3%)	2/6 (33,3%)	2,29 [0,32; 16,51] p=0,4185	1,60 [0,47; 5,46] p=0,4526	20,00% [-25,40%; 65,40%] p=0,3878
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	33/55 (60,0%)	1/26 (3,8%)	37,50 [4,73; 297,27] p<0,0001	15,60 [2,25; 107,90] p=0,0054	56,20% [41,20%; 71,10%] p<0,0001
mutilierende Arthritis	2/2 (100,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
asymetrische periphere Arthritis	24/60 (40,0%)	2/31 (6,5%)	9,67 [2,11; 44,34] p=0,0008	6,20 [1,57; 24,54] p=0,0093	33,50% [18,40%; 48,70%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Spondylitis mit peripherer Arthritis	16/40 (40,0%)	3/22 (13,6%)	4,22 [1,07; 16,65] p=0,0326	2,93 [0,96; 8,97] p=0,0592	26,40% [5,50%; 47,20%] p=0,0133
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	50/106 (47,2%)	5/58 (8,6%)	9,46 [3,51; 25,55] p<0,0001	5,47 [2,31; 12,95] p=0,0001	38,50% [26,60%; 50,50%] p<0,0001
≥ 10 bis <15	22/39 (56,4%)	3/19 (15,8%)	6,90 [1,73; 27,60] p=0,0037	3,57 [1,22; 10,46] p=0,0202	40,60% [18,00%; 63,20%] p=0,0004
>15	12/28 (42,9%)	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [24,50%; 61,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	10/25 (40,0%)	1/19 (5,3%)	12,00 [1,37; 104,77] p=0,0092	7,60 [1,06; 54,34] p=0,0433	34,70% [13,10%; 56,40%] p=0,0017
10 to 15	21/43 (48,8%)	3/25 (12,0%)	7,00 [1,82; 26,90] p=0,0023	4,07 [1,35; 12,28] p=0,0128	36,80% [17,20%; 56,50%] p=0,0002
>15	53/105 (50,5%)	4/42 (9,5%)	9,68 [3,23; 29,06] p<0,0001	5,30 [2,05; 13,72] p=0,0006	41,00% [27,90%; 54,00%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	17/42 (40,5%)	4/26 (15,4%)	3,74 [1,09; 12,80] p=0,0307	2,63 [0,99; 6,96] p=0,0514	25,10% [4,80%; 45,40%] p=0,0155
≥ 1 bis ≤ 2	58/114 (50,9%)	4/57 (7,0%)	13,72 [4,66; 40,43] p<0,0001	7,25 [2,77; 18,97] p<0,0001	43,90% [32,50%; 55,20%] p<0,0001
>2	9/16 (56,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	56,30% [31,90%; 80,60%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	32/62 (51,6%)	5/31 (16,1%)	5,55 [1,89; 16,32] p=0,0010	3,20 [1,38; 7,40] p=0,0065	35,50% [17,50%; 53,40%] p=0,0001
Ohne Daktylitis	52/111 (46,8%)	3/55 (5,5%)	15,28 [4,50; 51,85] p<0,0001	8,59 [2,81; 26,27] p=0,0002	41,40% [30,30%; 52,40%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	57/118 (48,3%)	5/56 (8,9%)	9,53 [3,55; 25,57] p<0,0001	5,41 [2,30; 12,75] p=0,0001	39,40% [27,70%; 51,10%] p<0,0001
Ohne Enthesitis	27/55 (49,1%)	3/30 (10,0%)	8,68 [2,35; 31,99] p=0,0003	4,91 [1,62; 14,85] p=0,0048	39,10% [22,10%; 56,10%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	42/108 (38,9%)	6/57 (10,5%)	5,41 [2,13; 13,71] p=0,0001	3,69 [1,67; 8,16] p=0,0012	28,40% [16,20%; 40,50%] p<0,0001
≥ 12 bis < 20	20/29 (69,0%)	2/18 (11,1%)	17,78 [3,36; 94,18] p=0,0001	6,21 [1,64; 23,45] p=0,0071	57,90% [35,60%; 80,10%] p<0,0001
>20	22/35 (62,9%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	62,90% [46,80%; 78,90%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	10/39 (25,6%)	3/29 (10,3%)	2,99 [0,74; 12,05] p=0,1153	2,48 [0,75; 8,21] p=0,1373	15,30% [-2,30%; 32,90%] p=0,0889
≥ 3% bis < 10%	18/49 (36,7%)	1/24 (4,2%)	13,36 [1,66; 107,40] p=0,0031	8,82 [1,25; 62,19] p=0,0290	32,60% [16,90%; 48,30%] p<0,0001
≥ 10% bis < 20%	21/29 (72,4%)	2/12 (16,7%)	13,13 [2,34; 73,50] p=0,0012	4,34 [1,20; 15,70] p=0,0250	55,70% [29,10%; 82,40%] p<0,0001
>20%	35/56 (62,5%)	2/21 (9,5%)	15,83 [3,35; 74,91] p<0,0001	6,56 [1,73; 24,91] p=0,0057	53,00% [35,10%; 70,80%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	79/155 (51,0%)	7/75 (9,3%)	10,10 [4,36; 23,37] p<0,0001	5,46 [2,65; 11,24] p<0,0001	41,60% [31,40%; 51,90%] p<0,0001
2	5/18 (27,8%)	1/11 (9,1%)	3,85 [0,39; 38,36] p=0,2362	3,06 [0,41; 22,84] p=0,2765	18,70% [-8,10%; 45,50%] p=0,1713
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	70/144 (48,6%)	6/69 (8,7%)	9,93 [4,04; 24,40] p<0,0001	5,59 [2,56; 12,23] p<0,0001	39,90% [29,40%; 50,40%] p<0,0001
Unerwünschtes Ereignis	10/22 (45,5%)	2/15 (13,3%)	5,42 [0,98; 29,92] p=0,0432	3,41 [0,87; 13,40] p=0,0791	32,10% [5,10%; 59,10%] p=0,0197
Anderer Grund	4/7 (57,1%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [20,50%; 93,80%] p=0,0022
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	50/104 (48,1%)	7/50 (14,0%)	5,69 [2,34; 13,80] p<0,0001	3,43 [1,68; 7,02] p=0,0007	34,10% [20,50%; 47,70%] p<0,0001
Therapie nicht erhalten	34/69 (49,3%)	1/36 (2,8%)	34,00 [4,41; 262,27] p<0,0001	17,74 [2,53; 124,35] p=0,0038	46,50% [33,50%; 59,50%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	84/173 (48,6%)	8/86 (9,3%)	9,20 [4,19; 20,20] p<0,0001	5,22 [2,65; 10,28] p<0,0001	39,30% [29,60%; 48,90%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	5/12 (41,7%)	1/5 (20,0%)	2,86 [0,24; 33,90] p=0,4086	2,08 [0,32; 13,61] p=0,4433	21,70% [-23,10%; 66,50%] p=0,3432
1	58/116 (50,0%)	5/55 (9,1%)	10,00 [3,72; 26,88] p<0,0001	5,50 [2,34; 12,94] p<0,0001	40,90% [29,10%; 52,80%] p<0,0001
2	16/33 (48,5%)	2/21 (9,5%)	8,94 [1,79; 44,69] p=0,0034	5,09 [1,30; 19,92] p=0,0194	39,00% [17,80%; 60,10%] p=0,0003
3 oder mehr	5/12 (41,7%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [13,80%; 69,60%] p=0,0034
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/3 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	84/170 (49,4%)	8/84 (9,5%)	9,28 [4,22; 20,41] p<0,0001	5,19 [2,64; 10,21] p<0,0001	39,90% [30,10%; 49,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	12/30 (40,0%)	4/17 (23,5%)	2,17 [0,57; 8,26] p=0,2573	1,70 [0,65; 4,45] p=0,2799	16,50% [-10,20%; 43,20%] p=0,2270
Therapie nicht erhalten	72/143 (50,3%)	4/69 (5,8%)	16,48 [5,70; 47,64] p<0,0001	8,69 [3,31; 22,80] p<0,0001	44,60% [34,70%; 54,40%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	43/93 (46,2%)	4/44 (9,1%)	8,60 [2,85; 25,98] p<0,0001	5,09 [1,95; 13,28] p=0,0009	37,10% [23,90%; 50,40%] p<0,0001
Therapie nicht erhalten	41/80 (51,2%)	4/42 (9,5%)	9,99 [3,26; 30,60] p<0,0001	5,38 [2,07; 14,00] p=0,0006	41,70% [27,60%; 55,80%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	49/111 (44,1%)	4/42 (9,5%)	7,51 [2,51; 22,47] p<0,0001	4,63 [1,78; 12,05] p=0,0017	34,60% [21,80%; 47,40%] p<0,0001
>90	35/62 (56,5%)	4/44 (9,1%)	12,96 [4,13; 40,69] p<0,0001	6,21 [2,38; 16,21] p=0,0002	47,40% [32,40%; 62,30%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	57/125 (45,6%)	5/62 (8,1%)	9,56 [3,59; 25,45] p<0,0001	5,65 [2,39; 13,39] p<0,0001	37,50% [26,50%; 48,60%] p<0,0001
≥ 1 bis < 2	7/19 (36,8%)	1/12 (8,3%)	6,42 [0,68; 60,84] p=0,0822	4,42 [0,62; 31,60] p=0,1385	28,50% [1,80%; 55,20%] p=0,0366
≥2	19/28 (67,9%)	2/12 (16,7%)	10,56 [1,90; 58,53] p=0,0034	4,07 [1,12; 14,80] p=0,0330	51,20% [23,90%; 78,50%] p=0,0002

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	38/63 (60,3%)	2/28 (7,1%)	19,76 [4,30; 90,73] p<0,0001	8,44 [2,19; 32,59] p=0,0020	53,20% [37,80%; 68,60%] p<0,0001
≥ 45 bis < 65	39/91 (42,9%)	6/51 (11,8%)	5,63 [2,18; 14,51] p=0,0001	3,64 [1,66; 8,01] p=0,0013	31,10% [17,60%; 44,60%] p<0,0001
≥ 65	7/19 (36,8%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	36,80% [15,20%; 58,50%] p=0,0009
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-22: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/173 (6,4%)	10/86 (11,6%)	0,52 [0,21; 1,27] p=0,1442	0,55 [0,24; 1,24] p=0,1473	-5,30% [-13,00%; 2,40%] p=0,1792
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	3/75 (4,0%)	3/47 (6,4%)	0,61 [0,12; 3,16] p=0,5552	0,63 [0,13; 2,98] p=0,5566	-2,40% [-10,70%; 5,90%] p=0,5726
Weiblich	8/98 (8,2%)	7/39 (17,9%)	0,41 [0,14; 1,21] p=0,0991	0,46 [0,18; 1,17] p=0,1019	-9,80% [-23,00%; 3,40%] p=0,1465
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	1/5 (20,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635
≥ 1 bis <3	3/30 (10,0%)	2/14 (14,3%)	0,67 [0,10; 4,52] p=0,6800	0,70 [0,13; 3,73] p=0,6760	-4,30% [-25,50%; 17,00%] p=0,6925
3 oder mehr	7/138 (5,1%)	8/71 (11,3%)	0,42 [0,15; 1,21] p=0,1011	0,45 [0,17; 1,19] p=0,1080	-6,20% [-14,40%; 2,00%] p=0,1394

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	9/106 (8,5%)	6/58 (10,3%)	0,80 [0,27; 2,38] p=0,6946	0,82 [0,31; 2,19] p=0,6934	-1,90% [-11,30%; 7,60%] p=0,7010
≥ 10 bis <15	2/39 (5,1%)	2/19 (10,5%)	0,46 [0,06; 3,54] p=0,4503	0,49 [0,07; 3,20] p=0,4538	-5,40% [-20,80%; 10,00%] p=0,4931
>15	0/28 (0,0%)	2/9 (22,2%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,20% [-49,40%; 4,90%] p=0,1088
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	3/25 (12,0%)	1/19 (5,3%)	2,46 [0,23; 25,67] p=0,4466	2,28 [0,26; 20,23] p=0,4593	6,70% [-9,50%; 23,00%] p=0,4156
10 to 15	4/43 (9,3%)	3/25 (12,0%)	0,75 [0,15; 3,67] p=0,7261	0,78 [0,19; 3,19] p=0,7240	-2,70% [-18,10%; 12,70%] p=0,7316
>15	4/105 (3,8%)	6/42 (14,3%)	0,24 [0,06; 0,89] p=0,0231	0,27 [0,08; 0,90] p=0,0328	-10,50% [-21,70%; 0,70%] p=0,0667
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	3/42 (7,1%)	2/26 (7,7%)	0,92 [0,14; 5,93] p=0,9333	0,93 [0,17; 5,19] p=0,9327	-0,50% [-13,40%; 12,30%] p=0,9333

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis ≤ 2	7/114 (6,1%)	8/57 (14,0%)	0,40 [0,14; 1,17] p=0,0863	0,44 [0,17; 1,15] p=0,0926	-7,90% [-17,90%; 2,10%] p=0,1231
>2	1/16 (6,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,30% [-5,60%; 18,10%] p=0,3017
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	4/62 (6,5%)	4/31 (12,9%)	0,47 [0,11; 2,00] p=0,2982	0,50 [0,13; 1,87] p=0,3023	-6,50% [-19,70%; 6,80%] p=0,3414
Ohne Daktylitis	7/111 (6,3%)	6/55 (10,9%)	0,55 [0,17; 1,72] p=0,3003	0,58 [0,20; 1,64] p=0,3023	-4,60% [-14,00%; 4,80%] p=0,3371
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	7/118 (5,9%)	5/56 (8,9%)	0,64 [0,20; 2,12] p=0,4675	0,66 [0,22; 2,00] p=0,4674	-3,00% [-11,60%; 5,60%] p=0,4946
Ohne Enthesitis	4/55 (7,3%)	5/30 (16,7%)	0,39 [0,10; 1,59] p=0,1812	0,44 [0,13; 1,50] p=0,1889	-9,40% [-24,40%; 5,60%] p=0,2196
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	10/108 (9,3%)	9/57 (15,8%)	0,54 [0,21; 1,43] p=0,2128	0,59 [0,25; 1,36] p=0,2138	-6,50% [-17,50%; 4,40%] p=0,2417

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 12 bis < 20	0/29 (0,0%)	0/18 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
>20	1/35 (2,9%)	1/11 (9,1%)	0,29 [0,02; 5,14] p=0,3818	0,31 [0,02; 4,62] p=0,3986	-6,20% [-24,10%; 11,60%] p=0,4940
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	6/39 (15,4%)	4/29 (13,8%)	1,14 [0,29; 4,46] p=0,8557	1,11 [0,35; 3,60] p=0,8549	1,60% [-15,30%; 18,50%] p=0,8536
≥ 3% bis < 10%	4/49 (8,2%)	3/24 (12,5%)	0,62 [0,13; 3,03] p=0,5571	0,65 [0,16; 2,69] p=0,5551	-4,30% [-19,60%; 11,00%] p=0,5783
≥ 10% bis < 20%	0/29 (0,0%)	2/12 (16,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-37,80%; 4,40%] p=0,1213
>20%	1/56 (1,8%)	1/21 (4,8%)	0,36 [0,02; 6,09] p=0,4675	0,38 [0,03; 5,73] p=0,4807	-3,00% [-12,70%; 6,80%] p=0,5495
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	9/155 (5,8%)	10/75 (13,3%)	0,40 [0,15; 1,03] p=0,0524	0,43 [0,18; 1,03] p=0,0574	-7,50% [-16,10%; 1,00%] p=0,0837
2	2/18 (11,1%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10% [-3,40%; 25,60%] p=0,1336

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	8/144 (5,6%)	8/69 (11,6%)	0,45 [0,16; 1,25] p=0,1185	0,48 [0,19; 1,22] p=0,1238	-6,00% [-14,50%; 2,40%] p=0,1603
Unerwünschtes Ereignis	3/22 (13,6%)	2/15 (13,3%)	1,03 [0,15; 7,02] p=0,9792	1,02 [0,19; 5,40] p=0,9789	0,30% [-22,10%; 22,70%] p=0,9788
Anderer Grund	0/7 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	7/104 (6,7%)	9/50 (18,0%)	0,33 [0,12; 0,94] p=0,0324	0,37 [0,15; 0,95] p=0,0378	-11,30% [-23,00%; 0,40%] p=0,0588
Therapie nicht erhalten	4/69 (5,8%)	1/36 (2,8%)	2,15 [0,23; 20,02] p=0,4925	2,09 [0,24; 17,99] p=0,5032	3,00% [-4,70%; 10,70%] p=0,4419
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	11/173 (6,4%)	10/86 (11,6%)	0,52 [0,21; 1,27] p=0,1442	0,55 [0,24; 1,24] p=0,1473	-5,30% [-13,00%; 2,40%] p=0,1792

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	0/12 (0,0%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
1	8/116 (6,9%)	7/55 (12,7%)	0,51 [0,17; 1,48] p=0,2094	0,54 [0,21; 1,42] p=0,2120	-5,80% [-15,80%; 4,10%] p=0,2504
2	3/33 (9,1%)	1/21 (4,8%)	2,00 [0,19; 20,61] p=0,5574	1,91 [0,21; 17,16] p=0,5639	4,30% [-9,10%; 17,70%] p=0,5261
3 oder mehr	0/12 (0,0%)	2/5 (40,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-40,00% [-82,90%; 2,90%] p=0,0679
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/3 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	11/170 (6,5%)	10/84 (11,9%)	0,51 [0,21; 1,26] p=0,1398	0,54 [0,24; 1,23] p=0,1428	-5,40% [-13,30%; 2,40%] p=0,1749
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	4/30 (13,3%)	5/17 (29,4%)	0,37 [0,08; 1,63] p=0,1830	0,45 [0,14; 1,46] p=0,1860	-16,10% [-40,90%; 8,80%] p=0,2046
Therapie nicht erhalten	7/143 (4,9%)	5/69 (7,2%)	0,66 [0,20; 2,16] p=0,4886	0,68 [0,22; 2,05] p=0,4890	-2,40% [-9,40%; 4,70%] p=0,5143

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	7/93 (7,5%)	4/44 (9,1%)	0,81 [0,23; 2,94] p=0,7540	0,83 [0,26; 2,68] p=0,7528	-1,60% [-11,60%; 8,50%] p=0,7602
Therapie nicht erhalten	4/80 (5,0%)	6/42 (14,3%)	0,32 [0,08; 1,19] p=0,0769	0,35 [0,10; 1,17] p=0,0887	-9,30% [-20,90%; 2,30%] p=0,1170
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	9/111 (8,1%)	7/42 (16,7%)	0,44 [0,15; 1,27] p=0,1238	0,49 [0,19; 1,22] p=0,1255	-8,60% [-20,90%; 3,80%] p=0,1748
>90	2/62 (3,2%)	3/44 (6,8%)	0,46 [0,07; 2,85] p=0,3922	0,47 [0,08; 2,71] p=0,4011	-3,60% [-12,20%; 5,10%] p=0,4156
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	9/125 (7,2%)	10/62 (16,1%)	0,40 [0,15; 1,05] p=0,0578	0,45 [0,19; 1,04] p=0,0621	-8,90% [-19,10%; 1,30%] p=0,0867
≥ 1 bis < 2	2/19 (10,5%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50% [-3,30%; 24,30%] p=0,1349
≥ 2	0/28 (0,0%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im DLQI-Score um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	3/63 (4,8%)	3/28 (10,7%)	0,42 [0,08; 2,21] p=0,2936	0,44 [0,10; 2,07] p=0,3011	-6,00% [-18,60%; 6,70%] p=0,3547
≥ 45 bis < 65	7/91 (7,7%)	5/51 (9,8%)	0,77 [0,23; 2,55] p=0,6654	0,79 [0,26; 2,35] p=0,6642	-2,10% [-11,90%; 7,70%] p=0,6737
≥ 65	1/19 (5,3%)	2/7 (28,6%)	0,14 [0,01; 1,86] p=0,1057	0,18 [0,02; 1,73] p=0,1386	-23,30% [-58,20%; 11,60%] p=0,1910
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-23: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	74/173 (42,8%)	17/86 (19,8%)	3,03 [1,65; 5,58] p=0,0003	2,16 [1,37; 3,43] p=0,0010	23,00% [11,80%; 34,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	33/75 (44,0%)	12/47 (25,5%)	2,29 [1,03; 5,09] p=0,0405	1,72 [0,99; 2,99] p=0,0529	18,50% [1,70%; 35,20%] p=0,0310
Weiblich	41/98 (41,8%)	5/39 (12,8%)	4,89 [1,76; 13,58] p=0,0012	3,26 [1,39; 7,64] p=0,0065	29,00% [14,70%; 43,40%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	17/45 (37,8%)	3/16 (18,8%)	2,63 [0,65; 10,59] p=0,1673	2,02 [0,68; 5,97] p=0,2064	19,00% [-4,80%; 42,80%] p=0,1171
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	30/60 (50,0%)	2/29 (6,9%)	13,50 [2,94; 61,90] p<0,0001	7,25 [1,86; 28,27] p=0,0043	43,10% [27,40%; 58,80%] p<0,0001
Adipös (≥ 30)	27/68 (39,7%)	12/40 (30,0%)	1,54 [0,67; 3,53] p=0,3128	1,32 [0,76; 2,31] p=0,3237	9,70% [-8,60%; 28,10%] p=0,3000

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	2/5 (40,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679
≥ 1 bis <3	11/30 (36,7%)	3/14 (21,4%)	2,12 [0,48; 9,30] p=0,3177	1,71 [0,56; 5,18] p=0,3419	15,20% [-12,30%; 42,80%] p=0,2784
3 oder mehr	61/138 (44,2%)	14/71 (19,7%)	3,23 [1,64; 6,33] p=0,0005	2,24 [1,35; 3,72] p=0,0017	24,50% [12,10%; 36,90%] p=0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	8/15 (53,3%)	2/6 (33,3%)	2,29 [0,32; 16,51] p=0,4185	1,60 [0,47; 5,46] p=0,4526	20,00% [-25,40%; 65,40%] p=0,3878
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	26/55 (47,3%)	5/26 (19,2%)	3,77 [1,24; 11,42] p=0,0160	2,46 [1,07; 5,67] p=0,0349	28,00% [8,00%; 48,10%] p=0,0062
mutilierende Arthritis	2/2 (100,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
asymetrische periphere Arthritis	20/60 (33,3%)	5/31 (16,1%)	2,60 [0,87; 7,79] p=0,0831	2,07 [0,86; 4,98] p=0,1055	17,20% [-0,40%; 34,80%] p=0,0554

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Spondylitis mit peripherer Arthritis	17/40 (42,5%)	5/22 (22,7%)	2,51 [0,77; 8,16] p=0,1225	1,87 [0,80; 4,38] p=0,1492	19,80% [-3,50%; 43,00%] p=0,0958
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	45/106 (42,5%)	13/58 (22,4%)	2,55 [1,23; 5,29] p=0,0105	1,89 [1,12; 3,21] p=0,0177	20,00% [5,80%; 34,30%] p=0,0059
≥ 10 bis <15	19/39 (48,7%)	2/19 (10,5%)	8,07 [1,64; 39,76] p=0,0049	4,63 [1,20; 17,85] p=0,0261	38,20% [17,30%; 59,10%] p=0,0003
>15	10/28 (35,7%)	2/9 (22,2%)	1,94 [0,34; 11,20] p=0,4581	1,61 [0,43; 6,01] p=0,4809	13,50% [-19,00%; 45,90%] p=0,4150
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	8/25 (32,0%)	5/19 (26,3%)	1,32 [0,35; 4,95] p=0,6857	1,22 [0,47; 3,13] p=0,6850	5,70% [-21,30%; 32,60%] p=0,6793
10 to 15	17/43 (39,5%)	3/25 (12,0%)	4,79 [1,24; 18,54] p=0,0171	3,29 [1,07; 10,14] p=0,0376	27,50% [8,10%; 46,90%] p=0,0054
>15	49/105 (46,7%)	9/42 (21,4%)	3,21 [1,40; 7,36] p=0,0048	2,18 [1,18; 4,03] p=0,0130	25,20% [9,60%; 40,90%] p=0,0016

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	16/42 (38,1%)	6/26 (23,1%)	2,05 [0,68; 6,19] p=0,2016	1,65 [0,74; 3,68] p=0,2198	15,00% [-6,80%; 36,90%] p=0,1782
≥ 1 bis ≤ 2	50/114 (43,9%)	9/57 (15,8%)	4,17 [1,87; 9,29] p=0,0003	2,78 [1,47; 5,24] p=0,0016	28,10% [14,90%; 41,20%] p<0,0001
>2	8/16 (50,0%)	2/3 (66,7%)	0,50 [0,04; 6,68] p=0,6056	0,75 [0,29; 1,92] p=0,5479	-16,70% [-75,40%; 42,00%] p=0,5779
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	26/62 (41,9%)	6/31 (19,4%)	3,01 [1,08; 8,38] p=0,0316	2,17 [1,00; 4,71] p=0,0508	22,60% [4,00%; 41,10%] p=0,0171
Ohne Daktylitis	48/111 (43,2%)	11/55 (20,0%)	3,05 [1,43; 6,52] p=0,0033	2,16 [1,22; 3,82] p=0,0080	23,20% [9,20%; 37,30%] p=0,0012
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	47/118 (39,8%)	12/56 (21,4%)	2,43 [1,16; 5,07] p=0,0169	1,86 [1,07; 3,22] p=0,0267	18,40% [4,50%; 32,30%] p=0,0095
Ohne Enthesitis	27/55 (49,1%)	5/30 (16,7%)	4,82 [1,61; 14,43] p=0,0034	2,94 [1,27; 6,85] p=0,0121	32,40% [13,70%; 51,20%] p=0,0007

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	44/108 (40,7%)	13/57 (22,8%)	2,33 [1,12; 4,82] p=0,0216	1,79 [1,05; 3,03] p=0,0316	17,90% [3,60%; 32,20%] p=0,0140
≥ 12 bis < 20	12/29 (41,4%)	2/18 (11,1%)	5,65 [1,09; 29,27] p=0,0291	3,72 [0,94; 14,75] p=0,0612	30,30% [7,20%; 53,30%] p=0,0101
>20	17/35 (48,6%)	2/11 (18,2%)	4,25 [0,80; 22,56] p=0,0774	2,67 [0,73; 9,79] p=0,1382	30,40% [2,20%; 58,60%] p=0,0345
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	12/39 (30,8%)	7/29 (24,1%)	1,40 [0,47; 4,15] p=0,5497	1,27 [0,57; 2,83] p=0,5514	6,60% [-14,60%; 27,90%] p=0,5411
≥ 3% bis < 10%	19/49 (38,8%)	3/24 (12,5%)	4,43 [1,16; 16,92] p=0,0225	3,10 [1,02; 9,46] p=0,0467	26,30% [7,30%; 45,30%] p=0,0067
≥ 10% bis < 20%	17/29 (58,6%)	3/12 (25,0%)	4,25 [0,95; 19,07] p=0,0529	2,35 [0,84; 6,55] p=0,1037	33,60% [3,30%; 64,00%] p=0,0300
>20%	26/56 (46,4%)	4/21 (19,0%)	3,68 [1,10; 12,34] p=0,0293	2,44 [0,97; 6,15] p=0,0592	27,40% [6,10%; 48,70%] p=0,0117

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	67/155 (43,2%)	15/75 (20,0%)	3,04 [1,59; 5,83] p=0,0006	2,16 [1,33; 3,52] p=0,0019	23,20% [11,30%; 35,20%] p=0,0001
2	7/18 (38,9%)	2/11 (18,2%)	2,86 [0,47; 17,35] p=0,2505	2,14 [0,54; 8,51] p=0,2805	20,70% [-11,30%; 52,70%] p=0,2053
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	61/144 (42,4%)	12/69 (17,4%)	3,49 [1,73; 7,06] p=0,0003	2,44 [1,41; 4,21] p=0,0015	25,00% [12,90%; 37,00%] p<0,0001
Unerwünschtes Ereignis	10/22 (45,5%)	5/15 (33,3%)	1,67 [0,43; 6,51] p=0,4671	1,36 [0,58; 3,19] p=0,4743	12,10% [-19,50%; 43,80%] p=0,4529
Anderer Grund	3/7 (42,9%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	47/104 (45,2%)	11/50 (22,0%)	2,92 [1,35; 6,33] p=0,0056	2,05 [1,17; 3,61] p=0,0122	23,20% [8,20%; 38,10%] p=0,0024
Therapie nicht erhalten	27/69 (39,1%)	6/36 (16,7%)	3,21 [1,18; 8,75] p=0,0192	2,35 [1,07; 5,16] p=0,0336	22,50% [5,70%; 39,20%] p=0,0086

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	74/173 (42,8%)	17/86 (19,8%)	3,03 [1,65; 5,58] p=0,0003	2,16 [1,37; 3,43] p=0,0010	23,00% [11,80%; 34,20%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	4/12 (33,3%)	1/5 (20,0%)	2,00 [0,16; 24,33] p=0,5938	1,67 [0,24; 11,45] p=0,6034	13,30% [-30,70%; 57,40%] p=0,5530
1	51/116 (44,0%)	12/55 (21,8%)	2,81 [1,34; 5,88] p=0,0052	2,02 [1,17; 3,46] p=0,0111	22,10% [8,00%; 36,30%] p=0,0022
2	14/33 (42,4%)	4/21 (19,0%)	3,13 [0,86; 11,37] p=0,0784	2,23 [0,85; 5,86] p=0,1046	23,40% [-0,40%; 47,20%] p=0,0542
3 oder mehr	5/12 (41,7%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [13,80%; 69,60%] p=0,0034
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	1/3 (33,3%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	73/170 (42,9%)	17/84 (20,2%)	2,97 [1,61; 5,47] p=0,0004	2,12 [1,34; 3,36] p=0,0013	22,70% [11,30%; 34,10%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	17/30 (56,7%)	5/17 (29,4%)	3,14 [0,88; 11,16] p=0,0751	1,93 [0,87; 4,29] p=0,1082	27,30% [-0,70%; 55,20%] p=0,0563
Therapie nicht erhalten	57/143 (39,9%)	12/69 (17,4%)	3,15 [1,55; 6,38] p=0,0011	2,29 [1,32; 3,98] p=0,0032	22,50% [10,50%; 34,50%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	44/93 (47,3%)	9/44 (20,5%)	3,49 [1,51; 8,07] p=0,0027	2,31 [1,24; 4,30] p=0,0081	26,90% [11,20%; 42,50%] p=0,0008
Therapie nicht erhalten	30/80 (37,5%)	8/42 (19,0%)	2,55 [1,04; 6,23] p=0,0373	1,97 [0,99; 3,90] p=0,0525	18,50% [2,50%; 34,40%] p=0,0231
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	46/111 (41,4%)	4/42 (9,5%)	6,72 [2,24; 20,14] p=0,0002	4,35 [1,67; 11,34] p=0,0026	31,90% [19,20%; 44,70%] p<0,0001
>90	28/62 (45,2%)	13/44 (29,5%)	1,96 [0,87; 4,45] p=0,1055	1,53 [0,90; 2,60] p=0,1183	15,60% [-2,70%; 33,90%] p=0,0946

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	52/125 (41,6%)	11/62 (17,7%)	3,30 [1,57; 6,94] p=0,0012	2,35 [1,32; 4,17] p=0,0037	23,90% [11,00%; 36,70%] p=0,0003
≥ 1 bis < 2	3/19 (15,8%)	3/12 (25,0%)	0,56 [0,09; 3,39] p=0,5340	0,63 [0,15; 2,63] p=0,5282	-9,20% [-38,70%; 20,30%] p=0,5403
≥2	18/28 (64,3%)	3/12 (25,0%)	5,40 [1,18; 24,64] p=0,0244	2,57 [0,93; 7,12] p=0,0690	39,30% [9,00%; 69,50%] p=0,0109
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	35/63 (55,6%)	6/28 (21,4%)	4,58 [1,64; 12,84] p=0,0027	2,59 [1,23; 5,45] p=0,0120	34,10% [14,60%; 53,70%] p=0,0006
≥ 45 bis < 65	32/91 (35,2%)	10/51 (19,6%)	2,22 [0,98; 5,02] p=0,0522	1,79 [0,96; 3,34] p=0,0656	15,60% [0,90%; 30,20%] p=0,0376
≥ 65	7/19 (36,8%)	1/7 (14,3%)	3,50 [0,35; 35,37] p=0,2784	2,58 [0,38; 17,38] p=0,3304	22,60% [-11,20%; 56,40%] p=0,1909

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-24: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/173 (6,9%)	7/86 (8,1%)	0,84 [0,32; 2,22] p=0,7270	0,85 [0,35; 2,09] p=0,7263	-1,20% [-8,10%; 5,70%] p=0,7329
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	2/75 (2,7%)	2/47 (4,3%)	0,62 [0,08; 4,53] p=0,6330	0,63 [0,09; 4,30] p=0,6343	-1,60% [-8,40%; 5,20%] p=0,6483
Weiblich	10/98 (10,2%)	5/39 (12,8%)	0,77 [0,25; 2,43] p=0,6592	0,80 [0,29; 2,18] p=0,6570	-2,60% [-14,70%; 9,50%] p=0,6713
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Normal (<25)	2/45 (4,4%)	1/16 (6,3%)	0,70 [0,06; 8,26] p=0,7760	0,71 [0,07; 7,32] p=0,7744	-1,80% [-15,10%; 11,50%] p=0,7902
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	2/60 (3,3%)	3/29 (10,3%)	0,30 [0,05; 1,90] p=0,1806	0,32 [0,06; 1,82] p=0,2004	-7,00% [-19,00%; 5,00%] p=0,2513
Adipös (≥ 30)	8/68 (11,8%)	3/40 (7,5%)	1,64 [0,41; 6,59] p=0,4812	1,57 [0,44; 5,58] p=0,4865	4,30% [-6,90%; 15,50%] p=0,4552
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	0/5 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	2/30 (6,7%)	2/14 (14,3%)	0,43 [0,05; 3,41] p=0,4182	0,47 [0,07; 2,98] p=0,4205	-7,60% [-28,00%; 12,80%] p=0,4639
3 oder mehr	10/138 (7,2%)	5/71 (7,0%)	1,03 [0,34; 3,14] p=0,9569	1,03 [0,37; 2,90] p=0,9568	0,20% [-7,20%; 7,60%] p=0,9566
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	0/15 (0,0%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	5/55 (9,1%)	2/26 (7,7%)	1,20 [0,22; 6,64] p=0,8353	1,18 [0,24; 5,69] p=0,8350	1,40% [-11,40%; 14,20%] p=0,8298

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
mutilierende Arthritis	0/2 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
asymmetrische periphere Arthritis	6/60 (10,0%)	4/31 (12,9%)	0,75 [0,20; 2,88] p=0,6764	0,78 [0,24; 2,54] p=0,6742	-2,90% [-16,90%; 11,10%] p=0,6851
Spondylitis mit peripherer Arthritis	1/40 (2,5%)	1/22 (4,5%)	0,54 [0,03; 9,05] p=0,6653	0,55 [0,04; 8,37] p=0,6669	-2,00% [-12,00%; 7,90%] p=0,6873
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	8/106 (7,5%)	4/58 (6,9%)	1,10 [0,32; 3,83] p=0,8788	1,09 [0,34; 3,48] p=0,8786	0,70% [-7,60%; 8,90%] p=0,8769
≥ 10 bis <15	3/39 (7,7%)	3/19 (15,8%)	0,44 [0,08; 2,45] p=0,3461	0,49 [0,11; 2,19] p=0,3485	-8,10% [-26,50%; 10,30%] p=0,3885
>15	1/28 (3,6%)	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,60% [-3,30%; 10,40%] p=0,3085
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	2/42 (4,8%)	4/26 (15,4%)	0,28 [0,05; 1,62] p=0,1363	0,31 [0,06; 1,57] p=0,1573	-10,60% [-25,90%; 4,70%] p=0,1733
≥ 1 bis ≤ 2	10/114 (8,8%)	3/57 (5,3%)	1,73 [0,46; 6,55] p=0,4158	1,67 [0,48; 5,82] p=0,4233	3,50% [-4,30%; 11,30%] p=0,3769

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>2	0/16 (0,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	5/62 (8,1%)	3/31 (9,7%)	0,82 [0,18; 3,67] p=0,7948	0,83 [0,21; 3,26] p=0,7935	-1,60% [-14,00%; 10,80%] p=0,7991
Ohne Daktylitis	7/111 (6,3%)	4/55 (7,3%)	0,86 [0,24; 3,07] p=0,8143	0,87 [0,27; 2,84] p=0,8136	-1,00% [-9,20%; 7,30%] p=0,8177
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	9/118 (7,6%)	4/56 (7,1%)	1,07 [0,32; 3,65] p=0,9099	1,07 [0,34; 3,32] p=0,9097	0,50% [-7,80%; 8,80%] p=0,9087
Ohne Enthesitis	3/55 (5,5%)	3/30 (10,0%)	0,52 [0,10; 2,75] p=0,4370	0,55 [0,12; 2,54] p=0,4396	-4,50% [-16,80%; 7,80%] p=0,4688
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	11/108 (10,2%)	6/57 (10,5%)	0,96 [0,34; 2,76] p=0,9455	0,97 [0,38; 2,48] p=0,9453	-0,30% [-10,10%; 9,50%] p=0,9456
≥ 12 bis < 20	1/29 (3,4%)	1/18 (5,6%)	0,61 [0,04; 10,36] p=0,7307	0,62 [0,04; 9,32] p=0,7300	-2,10% [-14,60%; 10,40%] p=0,7409
>20	0/35 (0,0%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	11/155 (7,1%)	6/75 (8,0%)	0,88 [0,31; 2,47] p=0,8065	0,89 [0,34; 2,31] p=0,8059	-0,90% [-8,30%; 6,40%] p=0,8097
2	1/18 (5,6%)	1/11 (9,1%)	0,59 [0,03; 10,48] p=0,7202	0,61 [0,04; 8,81] p=0,7175	-3,50% [-23,60%; 16,50%] p=0,7292
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	8/144 (5,6%)	6/69 (8,7%)	0,62 [0,21; 1,85] p=0,3879	0,64 [0,23; 1,77] p=0,3888	-3,10% [-10,80%; 4,50%] p=0,4198
Unerwünschtes Ereignis	2/22 (9,1%)	1/15 (6,7%)	1,40 [0,12; 16,98] p=0,7936	1,36 [0,14; 13,72] p=0,7923	2,40% [-15,00%; 19,80%] p=0,7851
Anderer Grund	2/7 (28,6%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	9/104 (8,7%)	6/50 (12,0%)	0,69 [0,23; 2,07] p=0,5133	0,72 [0,27; 1,92] p=0,5117	-3,30% [-13,80%; 7,20%] p=0,5324
Therapie nicht erhalten	3/69 (4,3%)	1/36 (2,8%)	1,59 [0,16; 15,87] p=0,6914	1,56 [0,17; 14,51] p=0,6934	1,60% [-5,60%; 8,80%] p=0,6695

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	12/173 (6,9%)	7/86 (8,1%)	0,84 [0,32; 2,22] p=0,7270	0,85 [0,35; 2,09] p=0,7263	-1,20% [-8,10%; 5,70%] p=0,7329
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	1/12 (8,3%)	1/5 (20,0%)	0,36 [0,02; 7,29] p=0,5093	0,42 [0,03; 5,43] p=0,5040	-11,70% [-50,10%; 26,70%] p=0,5514
1	7/116 (6,0%)	3/55 (5,5%)	1,11 [0,28; 4,48] p=0,8804	1,11 [0,30; 4,12] p=0,8802	0,60% [-6,80%; 8,00%] p=0,8780
2	4/33 (12,1%)	1/21 (4,8%)	2,76 [0,29; 26,55] p=0,3676	2,54 [0,30; 21,25] p=0,3881	7,40% [-7,00%; 21,70%] p=0,3160
3 oder mehr	0/12 (0,0%)	2/5 (40,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-40,00% [-82,90%; 2,90%] p=0,0679
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/3 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	12/170 (7,1%)	7/84 (8,3%)	0,83 [0,32; 2,21] p=0,7169	0,85 [0,35; 2,07] p=0,7162	-1,30% [-8,30%; 5,80%] p=0,7232
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	7/30 (23,3%)	2/17 (11,8%)	2,28 [0,42; 12,51] p=0,3380	1,98 [0,46; 8,49] p=0,3561	11,60% [-10,00%; 33,10%] p=0,2923
Therapie nicht erhalten	5/143 (3,5%)	5/69 (7,2%)	0,46 [0,13; 1,66] p=0,2286	0,48 [0,14; 1,61] p=0,2362	-3,70% [-10,60%; 3,10%] p=0,2810
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	4/93 (4,3%)	1/44 (2,3%)	1,93 [0,21; 17,82] p=0,5559	1,89 [0,22; 16,44] p=0,5630	2,00% [-4,00%; 8,10%] p=0,5099
Therapie nicht erhalten	8/80 (10,0%)	6/42 (14,3%)	0,67 [0,21; 2,07] p=0,4822	0,70 [0,26; 1,89] p=0,4803	-4,30% [-16,70%; 8,20%] p=0,5002
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	7/111 (6,3%)	6/42 (14,3%)	0,40 [0,13; 1,28] p=0,1154	0,44 [0,16; 1,24] p=0,1201	-8,00% [-19,50%; 3,50%] p=0,1742
>90	5/62 (8,1%)	1/44 (2,3%)	3,77 [0,42; 33,48] p=0,2057	3,55 [0,43; 29,33] p=0,2399	5,80% [-2,30%; 13,90%] p=0,1602
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	10/125 (8,0%)	6/62 (9,7%)	0,81 [0,28; 2,35] p=0,7002	0,83 [0,32; 2,17] p=0,6991	-1,70% [-10,40%; 7,10%] p=0,7075
≥ 1 bis < 2	1/19 (5,3%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [-4,80%; 15,30%] p=0,3042
≥ 2	1/28 (3,6%)	1/12 (8,3%)	0,41 [0,02; 7,11] p=0,5318	0,43 [0,03; 6,30] p=0,5367	-4,80% [-21,80%; 12,30%] p=0,5848
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	3/63 (4,8%)	2/28 (7,1%)	0,65 [0,10; 4,12] p=0,6473	0,67 [0,12; 3,77] p=0,6465	-2,40% [-13,30%; 8,50%] p=0,6683
≥ 45 bis < 65	9/91 (9,9%)	4/51 (7,8%)	1,29 [0,38; 4,42] p=0,6860	1,26 [0,41; 3,89] p=0,6867	2,00% [-7,50%; 11,60%] p=0,6758
≥ 65	0/19 (0,0%)	1/7 (14,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-14,30% [-40,20%; 11,60%] p=0,2801
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-25: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	77/173 (44,5%)	13/86 (15,1%)	4,50 [2,32; 8,73] p<0,0001	2,94 [1,74; 4,99] p<0,0001	29,40% [18,80%; 40,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	38/75 (50,7%)	8/47 (17,0%)	5,01 [2,07; 12,13] p=0,0002	2,98 [1,52; 5,82] p=0,0014	33,60% [18,00%; 49,20%] p<0,0001
Weiblich	39/98 (39,8%)	5/39 (12,8%)	4,50 [1,62; 12,49] p=0,0024	3,10 [1,32; 7,29] p=0,0093	27,00% [12,70%; 41,30%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	24/45 (53,3%)	3/16 (18,8%)	4,95 [1,24; 19,79] p=0,0177	2,84 [0,99; 8,18] p=0,0523	34,60% [10,50%; 58,60%] p=0,0048
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	27/60 (45,0%)	3/29 (10,3%)	7,09 [1,94; 25,99] p=0,0013	4,35 [1,44; 13,16] p=0,0093	34,70% [17,90%; 51,40%] p<0,0001
Adipös (≥ 30)	26/68 (38,2%)	7/40 (17,5%)	2,92 [1,13; 7,55] p=0,0245	2,19 [1,04; 4,57] p=0,0378	20,70% [4,20%; 37,20%] p=0,0137
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	3/5 (60,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00% [17,10%; 100,00%] p=0,0062
≥ 1 bis <3	14/30 (46,7%)	4/14 (28,6%)	2,19 [0,56; 8,55] p=0,2610	1,63 [0,66; 4,07] p=0,2919	18,10% [-11,50%; 47,70%] p=0,2315
3 oder mehr	60/138 (43,5%)	9/71 (12,7%)	5,30 [2,44; 11,51] p<0,0001	3,43 [1,81; 6,50] p=0,0002	30,80% [19,50%; 42,10%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	8/15 (53,3%)	2/6 (33,3%)	2,29 [0,32; 16,51] p=0,4185	1,60 [0,47; 5,46] p=0,4526	20,00% [-25,40%; 65,40%] p=0,3878
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	29/55 (52,7%)	4/26 (15,4%)	6,13 [1,87; 20,16] p=0,0015	3,43 [1,34; 8,73] p=0,0099	37,30% [18,20%; 56,50%] p=0,0001
mutilierende Arthritis	1/2 (50,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [-19,30%; 100,00%] p=0,1573
asymetrische periphere Arthritis	25/60 (41,7%)	3/31 (9,7%)	6,67 [1,82; 24,38] p=0,0018	4,31 [1,41; 13,15] p=0,0104	32,00% [15,70%; 48,20%] p=0,0001
Spondylitis mit peripherer Arthritis	13/40 (32,5%)	4/22 (18,2%)	2,17 [0,61; 7,71] p=0,2304	1,79 [0,66; 4,82] p=0,2514	14,30% [-7,40%; 36,00%] p=0,1957

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	48/106 (45,3%)	7/58 (12,1%)	6,03 [2,51; 14,50] p<0,0001	3,75 [1,82; 7,75] p=0,0004	33,20% [20,60%; 45,90%] p<0,0001
≥ 10 bis <15	18/39 (46,2%)	3/19 (15,8%)	4,57 [1,15; 18,25] p=0,0252	2,92 [0,98; 8,71] p=0,0543	30,40% [7,70%; 53,00%] p=0,0086
>15	11/28 (39,3%)	3/9 (33,3%)	1,29 [0,27; 6,28] p=0,7520	1,18 [0,42; 3,31] p=0,7551	6,00% [-29,80%; 41,70%] p=0,7439
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	10/25 (40,0%)	1/19 (5,3%)	12,00 [1,37; 104,77] p=0,0092	7,60 [1,06; 54,34] p=0,0433	34,70% [13,10%; 56,40%] p=0,0017
10 to 15	22/43 (51,2%)	4/25 (16,0%)	5,50 [1,62; 18,72] p=0,0043	3,20 [1,24; 8,22] p=0,0158	35,20% [14,40%; 55,90%] p=0,0009
>15	45/105 (42,9%)	8/42 (19,0%)	3,19 [1,35; 7,55] p=0,0068	2,25 [1,16; 4,36] p=0,0163	23,80% [8,60%; 39,00%] p=0,0021
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	17/42 (40,5%)	2/26 (7,7%)	8,16 [1,70; 39,17] p=0,0037	5,26 [1,32; 20,94] p=0,0184	32,80% [14,70%; 50,80%] p=0,0004

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis ≤ 2	52/114 (45,6%)	11/57 (19,3%)	3,51 [1,65; 7,46] p=0,0008	2,36 [1,34; 4,17] p=0,0030	26,30% [12,60%; 40,00%] p=0,0002
>2	8/16 (50,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [25,50%; 74,50%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	29/62 (46,8%)	3/31 (9,7%)	8,20 [2,26; 29,82] p=0,0004	4,83 [1,60; 14,63] p=0,0053	37,10% [20,90%; 53,30%] p<0,0001
Ohne Daktylitis	48/111 (43,2%)	10/55 (18,2%)	3,43 [1,57; 7,49] p=0,0015	2,38 [1,31; 4,33] p=0,0046	25,10% [11,30%; 38,80%] p=0,0004
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	54/118 (45,8%)	10/56 (17,9%)	3,88 [1,79; 8,41] p=0,0004	2,56 [1,41; 4,65] p=0,0019	27,90% [14,40%; 41,40%] p<0,0001
Ohne Enthesitis	23/55 (41,8%)	3/30 (10,0%)	6,47 [1,75; 23,92] p=0,0025	4,18 [1,37; 12,79] p=0,0121	31,80% [14,90%; 48,70%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	44/108 (40,7%)	9/57 (15,8%)	3,67 [1,63; 8,23] p=0,0011	2,58 [1,36; 4,90] p=0,0038	25,00% [11,70%; 38,20%] p=0,0002

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 12 bis < 20	13/29 (44,8%)	3/18 (16,7%)	4,06 [0,96; 17,14] p=0,0501	2,69 [0,89; 8,15] p=0,0804	28,20% [3,20%; 53,10%] p=0,0271
>20	19/35 (54,3%)	1/11 (9,1%)	11,88 [1,37; 103,02] p=0,0091	5,97 [0,90; 39,66] p=0,0643	45,20% [21,50%; 68,90%] p=0,0002
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	14/39 (35,9%)	5/29 (17,2%)	2,69 [0,84; 8,61] p=0,0924	2,08 [0,85; 5,13] p=0,1106	18,70% [-1,70%; 39,00%] p=0,0729
≥ 3% bis < 10%	20/49 (40,8%)	2/24 (8,3%)	7,59 [1,60; 35,94] p=0,0048	4,90 [1,25; 19,26] p=0,0229	32,50% [14,80%; 50,10%] p=0,0003
≥ 10% bis < 20%	15/29 (51,7%)	2/12 (16,7%)	5,36 [0,99; 28,86] p=0,0406	3,10 [0,83; 11,54] p=0,0909	35,10% [7,20%; 62,90%] p=0,0136
>20%	28/56 (50,0%)	4/21 (19,0%)	4,25 [1,27; 14,23] p=0,0147	2,63 [1,05; 6,59] p=0,0397	31,00% [9,70%; 52,20%] p=0,0044
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	73/155 (47,1%)	12/75 (16,0%)	4,67 [2,34; 9,35] p<0,0001	2,94 [1,71; 5,08] p=0,0001	31,10% [19,70%; 42,50%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
2	4/18 (22,2%)	1/11 (9,1%)	2,86 [0,28; 29,56] p=0,3721	2,44 [0,31; 19,16] p=0,3948	13,10% [-12,50%; 38,80%] p=0,3155
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	65/144 (45,1%)	11/69 (15,9%)	4,34 [2,10; 8,94] p<0,0001	2,83 [1,60; 5,01] p=0,0004	29,20% [17,30%; 41,10%] p<0,0001
Unerwünschtes Ereignis	9/22 (40,9%)	2/15 (13,3%)	4,50 [0,81; 24,99] p=0,0755	3,07 [0,77; 12,25] p=0,1125	27,60% [0,80%; 54,40%] p=0,0437
Anderer Grund	3/7 (42,9%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	51/104 (49,0%)	9/50 (18,0%)	4,38 [1,94; 9,93] p=0,0002	2,72 [1,46; 5,08] p=0,0016	31,00% [16,70%; 45,40%] p<0,0001
Therapie nicht erhalten	26/69 (37,7%)	4/36 (11,1%)	4,84 [1,53; 15,24] p=0,0044	3,39 [1,28; 8,97] p=0,0138	26,60% [11,20%; 41,90%] p=0,0007
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	77/173 (44,5%)	13/86 (15,1%)	4,50 [2,32; 8,73] p<0,0001	2,94 [1,74; 4,99] p<0,0001	29,40% [18,80%; 40,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	4/12 (33,3%)	1/5 (20,0%)	2,00 [0,16; 24,33] p=0,5938	1,67 [0,24; 11,45] p=0,6034	13,30% [-30,70%; 57,40%] p=0,5530
1	55/116 (47,4%)	10/55 (18,2%)	4,06 [1,87; 8,82] p=0,0002	2,61 [1,44; 4,72] p=0,0015	29,20% [15,60%; 42,90%] p<0,0001
2	13/33 (39,4%)	2/21 (9,5%)	6,17 [1,23; 31,07] p=0,0179	4,14 [1,04; 16,52] p=0,0444	29,90% [9,00%; 50,70%] p=0,0050
3 oder mehr	5/12 (41,7%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [13,80%; 69,60%] p=0,0034
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	1/3 (33,3%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207
Therapie nicht erhalten	76/170 (44,7%)	13/84 (15,5%)	4,42 [2,27; 8,58] p<0,0001	2,89 [1,71; 4,89] p<0,0001	29,20% [18,50%; 40,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	14/30 (46,7%)	4/17 (23,5%)	2,84 [0,75; 10,76] p=0,1209	1,98 [0,78; 5,07] p=0,1527	23,10% [-3,80%; 50,10%] p=0,0922
Therapie nicht erhalten	63/143 (44,1%)	9/69 (13,0%)	5,25 [2,42; 11,39] p<0,0001	3,38 [1,79; 6,38] p=0,0002	31,00% [19,60%; 42,40%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	41/93 (44,1%)	7/44 (15,9%)	4,17 [1,69; 10,31] p=0,0013	2,77 [1,35; 5,67] p=0,0053	28,20% [13,40%; 43,00%] p=0,0002
Therapie nicht erhalten	36/80 (45,0%)	6/42 (14,3%)	4,91 [1,86; 12,95] p=0,0007	3,15 [1,45; 6,87] p=0,0039	30,70% [15,50%; 45,90%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	51/111 (45,9%)	4/42 (9,5%)	8,07 [2,70; 24,16] p<0,0001	4,82 [1,86; 12,52] p=0,0012	36,40% [23,60%; 49,30%] p<0,0001
>90	26/62 (41,9%)	9/44 (20,5%)	2,81 [1,15; 6,83] p=0,0211	2,05 [1,07; 3,94] p=0,0310	21,50% [4,40%; 38,60%] p=0,0139
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	59/125 (47,2%)	10/62 (16,1%)	4,65 [2,17; 9,96] p<0,0001	2,93 [1,61; 5,32] p=0,0004	31,10% [18,40%; 43,70%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis < 2	5/19 (26,3%)	2/12 (16,7%)	1,79 [0,29; 11,13] p=0,5381	1,58 [0,36; 6,88] p=0,5431	9,60% [-19,30%; 38,60%] p=0,5132
≥ 2	12/28 (42,9%)	1/12 (8,3%)	8,25 [0,93; 72,96] p=0,0349	5,14 [0,75; 35,24] p=0,0954	34,50% [10,40%; 58,60%] p=0,0050
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	35/63 (55,6%)	6/28 (21,4%)	4,58 [1,64; 12,84] p=0,0027	2,59 [1,23; 5,45] p=0,0120	34,10% [14,60%; 53,70%] p=0,0006
≥ 45 bis < 65	34/91 (37,4%)	6/51 (11,8%)	4,47 [1,73; 11,59] p=0,0012	3,18 [1,43; 7,05] p=0,0045	25,60% [12,30%; 38,90%] p=0,0002
≥ 65	8/19 (42,1%)	1/7 (14,3%)	4,36 [0,43; 43,72] p=0,1947	2,95 [0,45; 19,50] p=0,2622	27,80% [-6,30%; 61,90%] p=0,1101
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-26: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/173 (1,2%)	6/86 (7,0%)	0,16 [0,03; 0,79] p=0,0109	0,17 [0,03; 0,80] p=0,0257	-5,80% [-11,40%; -0,20%] p=0,0422
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-27: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	48/173 (27,7%)	14/86 (16,3%)	1,98 [1,02; 3,83] p=0,0421	1,70 [1,00; 2,91] p=0,0513	11,50% [1,20%; 21,70%] p=0,0286
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	23/75 (30,7%)	10/47 (21,3%)	1,64 [0,70; 3,84] p=0,2578	1,44 [0,76; 2,75] p=0,2679	9,40% [-6,30%; 25,10%] p=0,2404

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Weiblich	25/98 (25,5%)	4/39 (10,3%)	3,00 [0,97; 9,27] p=0,0494	2,49 [0,93; 6,68] p=0,0707	15,30% [2,40%; 28,10%] p=0,0200
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	9/45 (20,0%)	3/16 (18,8%)	1,08 [0,25; 4,63] p=0,9147	1,07 [0,33; 3,46] p=0,9143	1,30% [-21,20%; 23,70%] p=0,9130
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	20/60 (33,3%)	2/29 (6,9%)	6,75 [1,46; 31,28] p=0,0070	4,83 [1,21; 19,30] p=0,0257	26,40% [11,40%; 41,50%] p=0,0006
Adipös (≥ 30)	19/68 (27,9%)	9/40 (22,5%)	1,34 [0,54; 3,32] p=0,5351	1,24 [0,62; 2,48] p=0,5386	5,40% [-11,30%; 22,20%] p=0,5248
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	3/5 (60,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00% [17,10%; 100,00%] p=0,0062
≥ 1 bis <3	4/30 (13,3%)	3/14 (21,4%)	0,56 [0,11; 2,95] p=0,4990	0,62 [0,16; 2,41] p=0,4928	-8,10% [-32,80%; 16,60%] p=0,5206
3 oder mehr	41/138 (29,7%)	11/71 (15,5%)	2,31 [1,10; 4,83] p=0,0247	1,92 [1,05; 3,50] p=0,0337	14,20% [2,90%; 25,60%] p=0,0141

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	8/15 (53,3%)	1/6 (16,7%)	5,71 [0,53; 61,41] p=0,1344	3,20 [0,50; 20,37] p=0,2180	36,70% [-2,40%; 75,70%] p=0,0659
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	17/55 (30,9%)	1/26 (3,8%)	11,18 [1,40; 89,43] p=0,0066	8,04 [1,13; 57,17] p=0,0374	27,10% [12,80%; 41,30%] p=0,0002
mutilierende Arthritis	2/2 (100,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
asymetrische periphere Arthritis	10/60 (16,7%)	5/31 (16,1%)	1,04 [0,32; 3,36] p=0,9481	1,03 [0,39; 2,76] p=0,9478	0,50% [-15,50%; 16,60%] p=0,9475
Spondylitis mit peripherer Arthritis	11/40 (27,5%)	7/22 (31,8%)	0,81 [0,26; 2,53] p=0,7222	0,86 [0,39; 1,91] p=0,7182	-4,30% [-28,20%; 19,60%] p=0,7230
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	34/106 (32,1%)	10/58 (17,2%)	2,27 [1,02; 5,01] p=0,0410	1,86 [0,99; 3,49] p=0,0528	14,80% [1,70%; 28,00%] p=0,0273
≥ 10 bis <15	7/39 (17,9%)	3/19 (15,8%)	1,17 [0,27; 5,12] p=0,8395	1,14 [0,33; 3,91] p=0,8390	2,20% [-18,20%; 22,50%] p=0,8352

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>15	7/28 (25,0%)	1/9 (11,1%)	2,67 [0,28; 25,25] p=0,3851	2,25 [0,32; 15,91] p=0,4165	13,90% [-12,20%; 39,90%] p=0,2961
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	4/25 (16,0%)	3/19 (15,8%)	1,02 [0,20; 5,20] p=0,9851	1,01 [0,26; 4,00] p=0,9849	0,20% [-21,60%; 22,00%] p=0,9849
10 to 15	12/43 (27,9%)	2/25 (8,0%)	4,45 [0,91; 21,86] p=0,0520	3,49 [0,85; 14,34] p=0,0832	19,90% [2,80%; 37,00%] p=0,0226
>15	32/105 (30,5%)	9/42 (21,4%)	1,61 [0,69; 3,75] p=0,2708	1,42 [0,74; 2,72] p=0,2861	9,00% [-6,20%; 24,30%] p=0,2438
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	9/42 (21,4%)	3/26 (11,5%)	2,09 [0,51; 8,57] p=0,3021	1,86 [0,55; 6,24] p=0,3166	9,90% [-7,60%; 27,30%] p=0,2669
≥ 1 bis ≤ 2	31/114 (27,2%)	11/57 (19,3%)	1,56 [0,72; 3,40] p=0,2596	1,41 [0,77; 2,59] p=0,2705	7,90% [-5,20%; 21,00%] p=0,2376
>2	8/16 (50,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [25,50%; 74,50%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Mit Daktylitis	17/62 (27,4%)	4/31 (12,9%)	2,55 [0,78; 8,38] p=0,1165	2,13 [0,78; 5,78] p=0,1397	14,50% [-1,70%; 30,70%] p=0,0791
Ohne Daktylitis	31/111 (27,9%)	10/55 (18,2%)	1,74 [0,78; 3,88] p=0,1718	1,54 [0,81; 2,90] p=0,1855	9,70% [-3,40%; 22,90%] p=0,1471
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	30/118 (25,4%)	9/56 (16,1%)	1,78 [0,78; 4,06] p=0,1682	1,58 [0,81; 3,10] p=0,1820	9,40% [-3,10%; 21,80%] p=0,1400
Ohne Enthesitis	18/55 (32,7%)	5/30 (16,7%)	2,43 [0,80; 7,40] p=0,1133	1,96 [0,81; 4,76] p=0,1352	16,10% [-2,10%; 34,30%] p=0,0839
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	25/108 (23,1%)	10/57 (17,5%)	1,42 [0,63; 3,20] p=0,4038	1,32 [0,68; 2,55] p=0,4100	5,60% [-7,10%; 18,30%] p=0,3863
≥ 12 bis < 20	9/29 (31,0%)	3/18 (16,7%)	2,25 [0,52; 9,77] p=0,2773	1,86 [0,58; 5,98] p=0,2963	14,40% [-9,70%; 38,40%] p=0,2422
>20	14/35 (40,0%)	1/11 (9,1%)	6,67 [0,77; 58,04] p=0,0592	4,40 [0,65; 29,78] p=0,1289	30,90% [7,40%; 54,40%] p=0,0099
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<3%	7/39 (17,9%)	5/29 (17,2%)	1,05 [0,30; 3,72] p=0,9401	1,04 [0,37; 2,95] p=0,9397	0,70% [-17,60%; 19,00%] p=0,9395
≥ 3% bis < 10%	11/49 (22,4%)	4/24 (16,7%)	1,45 [0,41; 5,13] p=0,5684	1,35 [0,48; 3,79] p=0,5727	5,80% [-13,20%; 24,70%] p=0,5496
≥ 10% bis < 20%	9/29 (31,0%)	2/12 (16,7%)	2,25 [0,41; 12,44] p=0,3507	1,86 [0,47; 7,38] p=0,3761	14,40% [-12,60%; 41,40%] p=0,2967
>20%	21/56 (37,5%)	3/21 (14,3%)	3,60 [0,95; 13,70] p=0,0517	2,63 [0,87; 7,89] p=0,0857	23,20% [3,60%; 42,80%] p=0,0204
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	45/155 (29,0%)	14/75 (18,7%)	1,78 [0,91; 3,51] p=0,0922	1,55 [0,91; 2,65] p=0,1041	10,40% [-1,00%; 21,70%] p=0,0735
2	3/18 (16,7%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-0,50%; 33,90%] p=0,0578
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	36/144 (25,0%)	11/69 (15,9%)	1,76 [0,83; 3,71] p=0,1367	1,57 [0,85; 2,89] p=0,1491	9,10% [-2,10%; 20,20%] p=0,1118

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschtes Ereignis	10/22 (45,5%)	3/15 (20,0%)	3,33 [0,73; 15,21] p=0,1162	2,27 [0,75; 6,90] p=0,1475	25,50% [-3,60%; 54,50%] p=0,0857
Anderer Grund	2/7 (28,6%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	30/104 (28,8%)	11/50 (22,0%)	1,44 [0,65; 3,17] p=0,3696	1,31 [0,72; 2,40] p=0,3784	6,80% [-7,60%; 21,30%] p=0,3518
Therapie nicht erhalten	18/69 (26,1%)	3/36 (8,3%)	3,88 [1,06; 14,22] p=0,0317	3,13 [0,99; 9,93] p=0,0526	17,80% [4,00%; 31,50%] p=0,0113
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	48/173 (27,7%)	14/86 (16,3%)	1,98 [1,02; 3,83] p=0,0421	1,70 [1,00; 2,91] p=0,0513	11,50% [1,20%; 21,70%] p=0,0286
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	1/12 (8,3%)	1/5 (20,0%)	0,36 [0,02; 7,29] p=0,5093	0,42 [0,03; 5,43] p=0,5040	-11,70% [-50,10%; 26,70%] p=0,5514

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1	36/116 (31,0%)	9/55 (16,4%)	2,30 [1,02; 5,20] p=0,0425	1,90 [0,98; 3,65] p=0,0559	14,70% [1,80%; 27,60%] p=0,0258
2	8/33 (24,2%)	4/21 (19,0%)	1,36 [0,35; 5,24] p=0,6574	1,27 [0,44; 3,70] p=0,6582	5,20% [-17,10%; 27,50%] p=0,6475
3 oder mehr	3/12 (25,0%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/3 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	48/170 (28,2%)	14/84 (16,7%)	1,97 [1,01; 3,82] p=0,0439	1,69 [0,99; 2,89] p=0,0534	11,60% [1,10%; 22,00%] p=0,0301
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	10/30 (33,3%)	3/17 (17,6%)	2,33 [0,54; 10,05] p=0,2531	1,89 [0,60; 5,93] p=0,2762	15,70% [-9,10%; 40,40%] p=0,2143
Therapie nicht erhalten	38/143 (26,6%)	11/69 (15,9%)	1,91 [0,91; 4,01] p=0,0861	1,67 [0,91; 3,06] p=0,0987	10,60% [-0,60%; 21,90%] p=0,0645
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	29/93 (31,2%)	8/44 (18,2%)	2,04 [0,84; 4,93] p=0,1108	1,72 [0,85; 3,44] p=0,1286	13,00% [-1,80%; 27,80%] p=0,0847
Therapie nicht erhalten	19/80 (23,8%)	6/42 (14,3%)	1,87 [0,68; 5,11] p=0,2204	1,66 [0,72; 3,85] p=0,2347	9,50% [-4,60%; 23,60%] p=0,1885
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	27/111 (24,3%)	3/42 (7,1%)	4,18 [1,20; 14,61] p=0,0173	3,40 [1,09; 10,63] p=0,0349	17,20% [6,00%; 28,30%] p=0,0025
>90	21/62 (33,9%)	11/44 (25,0%)	1,54 [0,65; 3,64] p=0,3292	1,35 [0,73; 2,52] p=0,3361	8,90% [-8,50%; 26,30%] p=0,3174
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	29/125 (23,2%)	8/62 (12,9%)	2,04 [0,87; 4,77] p=0,0970	1,80 [0,87; 3,70] p=0,1108	10,30% [-0,90%; 21,40%] p=0,0704
≥ 1 bis < 2	5/19 (26,3%)	2/12 (16,7%)	1,79 [0,29; 11,13] p=0,5381	1,58 [0,36; 6,88] p=0,5431	9,60% [-19,30%; 38,60%] p=0,5132
≥ 2	14/28 (50,0%)	4/12 (33,3%)	2,00 [0,49; 8,20] p=0,3377	1,50 [0,62; 3,62] p=0,3674	16,70% [-15,80%; 49,10%] p=0,3144
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<45	19/63 (30,2%)	5/28 (17,9%)	1,99 [0,66; 6,01] p=0,2216	1,69 [0,70; 4,07] p=0,2425	12,30% [-5,90%; 30,50%] p=0,1842
≥ 45 bis < 65	23/91 (25,3%)	9/51 (17,6%)	1,58 [0,67; 3,73] p=0,2983	1,43 [0,72; 2,86] p=0,3076	7,60% [-6,10%; 21,40%] p=0,2771
≥ 65	6/19 (31,6%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,60% [10,70%; 52,50%] p=0,0031
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-28: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	29/173 (16,8%)	9/86 (10,5%)	1,72 [0,78; 3,83] p=0,1782	1,60 [0,79; 3,23] p=0,1882	6,30% [-2,20%; 14,80%] p=0,1481

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	12/75 (16,0%)	4/47 (8,5%)	2,05 [0,62; 6,77] p=0,2350	1,88 [0,64; 5,49] p=0,2481	7,50% [-4,00%; 19,00%] p=0,2022
Weiblich	17/98 (17,3%)	5/39 (12,8%)	1,43 [0,49; 4,18] p=0,5165	1,35 [0,54; 3,41] p=0,5219	4,50% [-8,40%; 17,40%] p=0,4915
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	10/45 (22,2%)	2/16 (12,5%)	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4047	1,78 [0,43; 7,26] p=0,4228	9,70% [-10,50%; 30,00%] p=0,3467
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	7/60 (11,7%)	3/29 (10,3%)	1,15 [0,27; 4,79] p=0,8540	1,13 [0,31; 4,05] p=0,8537	1,30% [-12,40%; 15,10%] p=0,8505
Adipös (≥ 30)	12/68 (17,6%)	4/40 (10,0%)	1,93 [0,58; 6,45] p=0,2823	1,76 [0,61; 5,10] p=0,2945	7,60% [-5,30%; 20,60%] p=0,2483
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	1/5 (20,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635
≥ 1 bis <3	7/30 (23,3%)	3/14 (21,4%)	1,12 [0,24; 5,16] p=0,8896	1,09 [0,33; 3,60] p=0,8889	1,90% [-24,40%; 28,20%] p=0,8871

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
3 oder mehr	21/138 (15,2%)	6/71 (8,5%)	1,94 [0,75; 5,06] p=0,1682	1,80 [0,76; 4,26] p=0,1806	6,80% [-2,10%; 15,60%] p=0,1326
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	1/15 (6,7%)	1/6 (16,7%)	0,36 [0,02; 6,85] p=0,4913	0,40 [0,03; 5,41] p=0,4906	-10,00% [-42,40%; 22,40%] p=0,5450
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	7/55 (12,7%)	5/26 (19,2%)	0,61 [0,17; 2,15] p=0,4446	0,66 [0,23; 1,89] p=0,4404	-6,50% [-24,00%; 11,00%] p=0,4670
mutilierende Arthritis	0/2 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
asymetrische periphere Arthritis	15/60 (25,0%)	3/31 (9,7%)	3,11 [0,83; 11,72] p=0,0837	2,58 [0,81; 8,25] p=0,1092	15,30% [0,20%; 30,40%] p=0,0469
Spondylitis mit peripherer Arthritis	6/40 (15,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,00% [3,90%; 26,10%] p=0,0079
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	20/106 (18,9%)	4/58 (6,9%)	3,14 [1,02; 9,68] p=0,0387	2,74 [0,98; 7,62] p=0,0542	12,00% [2,10%; 21,90%] p=0,0178
≥ 10 bis <15	8/39 (20,5%)	4/19 (21,1%)	0,97 [0,25; 3,73] p=0,9623	0,97 [0,34; 2,83] p=0,9620	-0,50% [-22,80%; 21,70%] p=0,9621

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>15	1/28 (3,6%)	1/9 (11,1%)	0,30 [0,02; 5,29] p=0,3907	0,32 [0,02; 4,63] p=0,4044	-7,50% [-29,20%; 14,10%] p=0,4949
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	6/25 (24,0%)	3/19 (15,8%)	1,68 [0,36; 7,83] p=0,5085	1,52 [0,43; 5,31] p=0,5118	8,20% [-15,20%; 31,60%] p=0,4922
10 to 15	12/43 (27,9%)	2/25 (8,0%)	4,45 [0,91; 21,86] p=0,0520	3,49 [0,85; 14,34] p=0,0832	19,90% [2,80%; 37,00%] p=0,0226
>15	11/105 (10,5%)	4/42 (9,5%)	1,11 [0,33; 3,71] p=0,8636	1,10 [0,37; 3,26] p=0,8635	1,00% [-9,70%; 11,60%] p=0,8607
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	5/42 (11,9%)	4/26 (15,4%)	0,74 [0,18; 3,06] p=0,6829	0,77 [0,23; 2,62] p=0,6805	-3,50% [-20,50%; 13,50%] p=0,6879
≥ 1 bis ≤ 2	22/114 (19,3%)	4/57 (7,0%)	3,17 [1,04; 9,69] p=0,0355	2,75 [0,99; 7,60] p=0,0512	12,30% [2,50%; 22,10%] p=0,0143
>2	2/16 (12,5%)	1/3 (33,3%)	0,29 [0,02; 4,80] p=0,3768	0,38 [0,05; 2,94] p=0,3506	-20,80% [-76,60%; 34,90%] p=0,4639
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Mit Daktylitis	9/62 (14,5%)	4/31 (12,9%)	1,15 [0,32; 4,06] p=0,8334	1,13 [0,38; 3,37] p=0,8332	1,60% [-13,10%; 16,30%] p=0,8297
Ohne Daktylitis	20/111 (18,0%)	5/55 (9,1%)	2,20 [0,78; 6,21] p=0,1313	1,98 [0,79; 5,00] p=0,1473	8,90% [-1,50%; 19,40%] p=0,0935
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	23/118 (19,5%)	7/56 (12,5%)	1,70 [0,68; 4,22] p=0,2554	1,56 [0,71; 3,42] p=0,2667	7,00% [-4,20%; 18,20%] p=0,2224
Ohne Enthesitis	6/55 (10,9%)	2/30 (6,7%)	1,71 [0,32; 9,07] p=0,5245	1,64 [0,35; 7,61] p=0,5301	4,20% [-7,90%; 16,40%] p=0,4936
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	20/108 (18,5%)	7/57 (12,3%)	1,62 [0,64; 4,11] p=0,3045	1,51 [0,68; 3,35] p=0,3135	6,20% [-5,00%; 17,50%] p=0,2766
≥ 12 bis < 20	6/29 (20,7%)	1/18 (5,6%)	4,43 [0,49; 40,34] p=0,1611	3,72 [0,49; 28,46] p=0,2051	15,10% [-3,00%; 33,30%] p=0,1021
>20	3/35 (8,6%)	1/11 (9,1%)	0,94 [0,09; 10,05] p=0,9579	0,94 [0,11; 8,17] p=0,9574	-0,50% [-19,90%; 18,80%] p=0,9580
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<3%	11/39 (28,2%)	3/29 (10,3%)	3,40 [0,85; 13,58] p=0,0738	2,73 [0,84; 8,90] p=0,0965	17,90% [-0,10%; 35,80%] p=0,0512
≥ 3% bis < 10%	7/49 (14,3%)	2/24 (8,3%)	1,83 [0,35; 9,58] p=0,4705	1,71 [0,39; 7,63] p=0,4794	6,00% [-8,80%; 20,70%] p=0,4297
≥ 10% bis < 20%	3/29 (10,3%)	2/12 (16,7%)	0,58 [0,08; 3,98] p=0,5783	0,62 [0,12; 3,26] p=0,5729	-6,30% [-30,10%; 17,50%] p=0,6030
>20%	8/56 (14,3%)	2/21 (9,5%)	1,58 [0,31; 8,15] p=0,5823	1,50 [0,35; 6,50] p=0,5878	4,80% [-10,80%; 20,30%] p=0,5482
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	27/155 (17,4%)	7/75 (9,3%)	2,05 [0,85; 4,95] p=0,1061	1,87 [0,85; 4,09] p=0,1189	8,10% [-0,80%; 17,00%] p=0,0746
2	2/18 (11,1%)	2/11 (18,2%)	0,56 [0,07; 4,70] p=0,5986	0,61 [0,10; 3,74] p=0,5940	-7,10% [-34,10%; 20,00%] p=0,6081
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	25/144 (17,4%)	8/69 (11,6%)	1,60 [0,68; 3,76] p=0,2775	1,50 [0,71; 3,15] p=0,2866	5,80% [-4,00%; 15,50%] p=0,2470

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschtes Ereignis	2/22 (9,1%)	1/15 (6,7%)	1,40 [0,12; 16,98] p=0,7936	1,36 [0,14; 13,72] p=0,7923	2,40% [-15,00%; 19,80%] p=0,7851
Anderer Grund	2/7 (28,6%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	18/104 (17,3%)	8/50 (16,0%)	1,10 [0,44; 2,73] p=0,8398	1,08 [0,51; 2,32] p=0,8397	1,30% [-11,20%; 13,80%] p=0,8375
Therapie nicht erhalten	11/69 (15,9%)	1/36 (2,8%)	6,64 [0,82; 53,65] p=0,0452	5,74 [0,77; 42,71] p=0,0879	13,20% [3,00%; 23,30%] p=0,0112
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	29/173 (16,8%)	9/86 (10,5%)	1,72 [0,78; 3,83] p=0,1782	1,60 [0,79; 3,23] p=0,1882	6,30% [-2,20%; 14,80%] p=0,1481
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	1/12 (8,3%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1	15/116 (12,9%)	7/55 (12,7%)	1,02 [0,39; 2,66] p=0,9704	1,02 [0,44; 2,35] p=0,9704	0,20% [-10,50%; 10,90%] p=0,9703
2	10/33 (30,3%)	1/21 (4,8%)	8,70 [1,02; 74,00] p=0,0244	6,36 [0,88; 46,16] p=0,0672	25,50% [7,40%; 43,70%] p=0,0058
3 oder mehr	3/12 (25,0%)	1/5 (20,0%)	1,33 [0,10; 17,10] p=0,8299	1,25 [0,17; 9,31] p=0,8276	5,00% [-37,80%; 47,80%] p=0,8188
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	1/3 (33,3%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207
Therapie nicht erhalten	28/170 (16,5%)	9/84 (10,7%)	1,64 [0,74; 3,66] p=0,2221	1,54 [0,76; 3,11] p=0,2313	5,80% [-2,90%; 14,40%] p=0,1922
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	8/30 (26,7%)	2/17 (11,8%)	2,73 [0,51; 14,67] p=0,2354	2,27 [0,54; 9,48] p=0,2623	14,90% [-7,10%; 36,90%] p=0,1847
Therapie nicht erhalten	21/143 (14,7%)	7/69 (10,1%)	1,52 [0,61; 3,78] p=0,3614	1,45 [0,65; 3,24] p=0,3682	4,50% [-4,60%; 13,70%] p=0,3327
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten	11/93 (11,8%)	2/44 (4,5%)	2,82 [0,60; 13,30] p=0,1760	2,60 [0,60; 11,24] p=0,2002	7,30% [-1,70%; 16,30%] p=0,1127
Therapie nicht erhalten	18/80 (22,5%)	7/42 (16,7%)	1,45 [0,55; 3,81] p=0,4501	1,35 [0,61; 2,97] p=0,4560	5,80% [-8,70%; 20,40%] p=0,4310
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	20/111 (18,0%)	5/42 (11,9%)	1,63 [0,57; 4,66] p=0,3630	1,51 [0,61; 3,77] p=0,3738	6,10% [-6,00%; 18,20%] p=0,3231
>90	9/62 (14,5%)	4/44 (9,1%)	1,70 [0,49; 5,91] p=0,4037	1,60 [0,53; 4,86] p=0,4097	5,40% [-6,80%; 17,60%] p=0,3837
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	25/125 (20,0%)	8/62 (12,9%)	1,69 [0,71; 4,00] p=0,2320	1,55 [0,74; 3,23] p=0,2429	7,10% [-3,80%; 18,00%] p=0,2019
≥ 1 bis < 2	1/19 (5,3%)	1/12 (8,3%)	0,61 [0,04; 10,79] p=0,7388	0,63 [0,04; 9,17] p=0,7364	-3,10% [-21,70%; 15,50%] p=0,7461
≥ 2	2/28 (7,1%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-2,40%; 16,70%] p=0,1422
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<45	13/63 (20,6%)	3/28 (10,7%)	2,17 [0,56; 8,31] p=0,2538	1,93 [0,59; 6,23] p=0,2738	9,90% [-5,30%; 25,10%] p=0,2009
≥ 45 bis < 65	16/91 (17,6%)	5/51 (9,8%)	1,96 [0,67; 5,72] p=0,2119	1,79 [0,70; 4,61] p=0,2251	7,80% [-3,50%; 19,10%] p=0,1774
≥ 65	0/19 (0,0%)	1/7 (14,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-14,30% [-40,20%; 11,60%] p=0,2801
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-29: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	69/173 (39,9%)	40/86 (46,5%)	0,76 [0,45; 1,29] p=0,3099	0,86 [0,64; 1,15] p=0,3010	-6,60% [-19,40%; 6,20%] p=0,3110

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	26/75 (34,7%)	22/47 (46,8%)	0,60 [0,29; 1,27] p=0,1833	0,74 [0,48; 1,14] p=0,1763	-12,10% [-30,00%; 5,70%] p=0,1831
Weiblich	43/98 (43,9%)	18/39 (46,2%)	0,91 [0,43; 1,92] p=0,8095	0,95 [0,63; 1,43] p=0,8072	-2,30% [-20,80%; 16,20%] p=0,8092
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	17/45 (37,8%)	6/16 (37,5%)	1,01 [0,31; 3,29] p=0,9844	1,01 [0,48; 2,10] p=0,9843	0,30% [-27,40%; 27,90%] p=0,9843
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	20/60 (33,3%)	13/29 (44,8%)	0,61 [0,25; 1,52] p=0,2954	0,74 [0,43; 1,27] p=0,2818	-11,50% [-33,20%; 10,20%] p=0,2987
Adipös (≥ 30)	32/68 (47,1%)	20/40 (50,0%)	0,89 [0,41; 1,94] p=0,7687	0,94 [0,63; 1,40] p=0,7661	-2,90% [-22,50%; 16,60%] p=0,7677
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	3/5 (60,0%)	1/1 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,60 [0,29; 1,23] p=0,1618	-40,00% [-82,90%; 2,90%] p=0,0679
≥ 1 bis <3	15/30 (50,0%)	6/14 (42,9%)	1,33 [0,37; 4,79] p=0,6623	1,17 [0,58; 2,36] p=0,6673	7,10% [-24,40%; 38,60%] p=0,6567

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
3 oder mehr	51/138 (37,0%)	33/71 (46,5%)	0,68 [0,38; 1,21] p=0,1846	0,80 [0,57; 1,11] p=0,1751	-9,50% [-23,60%; 4,60%] p=0,1863
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	4/15 (26,7%)	3/6 (50,0%)	0,36 [0,05; 2,60] p=0,3173	0,53 [0,17; 1,70] p=0,2880	-23,30% [-69,20%; 22,50%] p=0,3185
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	17/55 (30,9%)	12/26 (46,2%)	0,52 [0,20; 1,36] p=0,1842	0,67 [0,38; 1,19] p=0,1704	-15,20% [-38,00%; 7,50%] p=0,1885
mutilierende Arthritis	2/2 (100,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
asymmetrische periphere Arthritis	25/60 (41,7%)	17/31 (54,8%)	0,59 [0,24; 1,41] p=0,2348	0,76 [0,49; 1,18] p=0,2188	-13,20% [-34,70%; 8,30%] p=0,2300
Spondylitis mit peripherer Arthritis	20/40 (50,0%)	8/22 (36,4%)	1,75 [0,60; 5,09] p=0,3059	1,38 [0,73; 2,59] p=0,3247	13,60% [-11,70%; 39,00%] p=0,2923
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	50/106 (47,2%)	29/58 (50,0%)	0,89 [0,47; 1,69] p=0,7295	0,94 [0,68; 1,31] p=0,7268	-2,80% [-18,80%; 13,20%] p=0,7288

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 10 bis <15	13/39 (33,3%)	6/19 (31,6%)	1,08 [0,34; 3,51] p=0,8946	1,06 [0,48; 2,34] p=0,8942	1,80% [-23,90%; 27,40%] p=0,8932
>15	6/28 (21,4%)	5/9 (55,6%)	0,22 [0,04; 1,07] p=0,0546	0,39 [0,15; 0,97] p=0,0422	-34,10% [-70,00%; 1,70%] p=0,0620
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	6/25 (24,0%)	8/19 (42,1%)	0,43 [0,12; 1,58] p=0,2067	0,57 [0,24; 1,37] p=0,2077	-18,10% [-45,90%; 9,70%] p=0,2019
10 to 15	20/43 (46,5%)	11/25 (44,0%)	1,11 [0,41; 2,98] p=0,8422	1,06 [0,61; 1,82] p=0,8421	2,50% [-22,00%; 27,00%] p=0,8408
>15	43/105 (41,0%)	21/42 (50,0%)	0,69 [0,34; 1,42] p=0,3192	0,82 [0,56; 1,20] p=0,3029	-9,00% [-26,90%; 8,80%] p=0,3193
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	14/42 (33,3%)	16/26 (61,5%)	0,31 [0,11; 0,86] p=0,0238	0,54 [0,32; 0,92] p=0,0220	-28,20% [-51,70%; -4,70%] p=0,0187
≥ 1 bis ≤ 2	45/114 (39,5%)	23/57 (40,4%)	0,96 [0,50; 1,84] p=0,9123	0,98 [0,66; 1,44] p=0,9118	-0,90% [-16,50%; 14,70%] p=0,9121

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>2	10/16 (62,5%)	1/3 (33,3%)	3,33 [0,25; 45,11] p=0,3608	1,88 [0,36; 9,71] p=0,4538	29,20% [-29,20%; 87,50%] p=0,3275
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	20/62 (32,3%)	16/31 (51,6%)	0,45 [0,18; 1,08] p=0,0724	0,63 [0,38; 1,03] p=0,0634	-19,40% [-40,40%; 1,70%] p=0,0721
Ohne Daktylitis	49/111 (44,1%)	24/55 (43,6%)	1,02 [0,53; 1,96] p=0,9507	1,01 [0,70; 1,46] p=0,9506	0,50% [-15,50%; 16,50%] p=0,9505
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	47/118 (39,8%)	29/56 (51,8%)	0,62 [0,33; 1,17] p=0,1386	0,77 [0,55; 1,08] p=0,1260	-12,00% [-27,70%; 3,80%] p=0,1378
Ohne Enthesitis	22/55 (40,0%)	11/30 (36,7%)	1,15 [0,46; 2,88] p=0,7645	1,09 [0,62; 1,93] p=0,7652	3,30% [-18,20%; 24,90%] p=0,7619
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	48/108 (44,4%)	24/57 (42,1%)	1,10 [0,57; 2,10] p=0,7739	1,06 [0,73; 1,53] p=0,7747	2,30% [-13,50%; 18,20%] p=0,7728
≥ 12 bis < 20	11/29 (37,9%)	10/18 (55,6%)	0,49 [0,15; 1,61] p=0,2425	0,68 [0,37; 1,27] p=0,2295	-17,60% [-46,60%; 11,30%] p=0,2330

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>20	10/35 (28,6%)	6/11 (54,5%)	0,33 [0,08; 1,34] p=0,1186	0,52 [0,25; 1,11] p=0,0919	-26,00% [-59,00%; 7,00%] p=0,1230
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	27/39 (69,2%)	18/29 (62,1%)	1,38 [0,50; 3,78] p=0,5400	1,11 [0,78; 1,59] p=0,5445	7,20% [-15,70%; 30,00%] p=0,5388
≥ 3% bis < 10%	15/49 (30,6%)	5/24 (20,8%)	1,68 [0,53; 5,33] p=0,3821	1,47 [0,61; 3,57] p=0,3949	9,80% [-11,00%; 30,50%] p=0,3556
≥ 10% bis < 20%	9/29 (31,0%)	5/12 (41,7%)	0,63 [0,16; 2,53] p=0,5188	0,74 [0,32; 1,76] p=0,5028	-10,60% [-43,20%; 21,90%] p=0,5224
>20%	18/56 (32,1%)	12/21 (57,1%)	0,35 [0,13; 0,99] p=0,0465	0,56 [0,33; 0,96] p=0,0337	-25,00% [-49,40%; -0,60%] p=0,0450
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	63/155 (40,6%)	33/75 (44,0%)	0,87 [0,50; 1,52] p=0,6294	0,92 [0,67; 1,27] p=0,6254	-3,40% [-17,00%; 10,30%] p=0,6297
2	6/18 (33,3%)	7/11 (63,6%)	0,29 [0,06; 1,38] p=0,1177	0,52 [0,24; 1,16] p=0,1093	-30,30% [-66,10%; 5,50%] p=0,0972
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Mangelnde Wirksamkeit	59/144 (41,0%)	30/69 (43,5%)	0,90 [0,51; 1,61] p=0,7292	0,94 [0,68; 1,31] p=0,7267	-2,50% [-16,70%; 11,70%] p=0,7292
Unerwünschtes Ereignis	8/22 (36,4%)	9/15 (60,0%)	0,38 [0,10; 1,47] p=0,1624	0,61 [0,30; 1,21] p=0,1550	-23,60% [-55,60%; 8,30%] p=0,1466
Anderer Grund	2/7 (28,6%)	1/2 (50,0%)	0,40 [0,02; 10,02] p=0,5930	0,57 [0,09; 3,51] p=0,5455	-21,40% [-98,40%; 55,50%] p=0,5852
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	44/104 (42,3%)	23/50 (46,0%)	0,86 [0,44; 1,70] p=0,6662	0,92 [0,63; 1,34] p=0,6618	-3,70% [-20,50%; 13,10%] p=0,6659
Therapie nicht erhalten	25/69 (36,2%)	17/36 (47,2%)	0,64 [0,28; 1,44] p=0,2775	0,77 [0,48; 1,22] p=0,2653	-11,00% [-30,90%; 8,90%] p=0,2782
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	69/173 (39,9%)	40/86 (46,5%)	0,76 [0,45; 1,29] p=0,3099	0,86 [0,64; 1,15] p=0,3010	-6,60% [-19,40%; 6,20%] p=0,3110
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Keine	5/12 (41,7%)	1/5 (20,0%)	2,86 [0,24; 33,90] p=0,4086	2,08 [0,32; 13,61] p=0,4433	21,70% [-23,10%; 66,50%] p=0,3432
1	49/116 (42,2%)	23/55 (41,8%)	1,02 [0,53; 1,95] p=0,9584	1,01 [0,69; 1,47] p=0,9583	0,40% [-15,40%; 16,30%] p=0,9582
2	9/33 (27,3%)	13/21 (61,9%)	0,23 [0,07; 0,74] p=0,0124	0,44 [0,23; 0,84] p=0,0135	-34,60% [-60,40%; -8,90%] p=0,0083
3 oder mehr	6/12 (50,0%)	3/5 (60,0%)	0,67 [0,08; 5,54] p=0,7150	0,83 [0,34; 2,08] p=0,6953	-10,00% [-61,40%; 41,40%] p=0,7031
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	3/3 (100,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	50,00% [-19,30%; 100,00%] p=0,1573
Therapie nicht erhalten	66/170 (38,8%)	39/84 (46,4%)	0,73 [0,43; 1,24] p=0,2478	0,84 [0,62; 1,13] p=0,2382	-7,60% [-20,50%; 5,30%] p=0,2493
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	13/30 (43,3%)	10/17 (58,8%)	0,54 [0,16; 1,79] p=0,3126	0,74 [0,42; 1,30] p=0,2938	-15,50% [-44,80%; 13,90%] p=0,3010

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	56/143 (39,2%)	30/69 (43,5%)	0,84 [0,47; 1,50] p=0,5495	0,90 [0,64; 1,26] p=0,5440	-4,30% [-18,50%; 9,90%] p=0,5504
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	38/93 (40,9%)	20/44 (45,5%)	0,83 [0,40; 1,71] p=0,6126	0,90 [0,60; 1,35] p=0,6067	-4,60% [-22,40%; 13,20%] p=0,6126
Therapie nicht erhalten	31/80 (38,8%)	20/42 (47,6%)	0,70 [0,33; 1,48] p=0,3473	0,81 [0,54; 1,24] p=0,3363	-8,90% [-27,40%; 9,60%] p=0,3473
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	44/111 (39,6%)	20/42 (47,6%)	0,72 [0,35; 1,48] p=0,3735	0,83 [0,56; 1,23] p=0,3586	-8,00% [-25,60%; 9,70%] p=0,3751
>90	25/62 (40,3%)	20/44 (45,5%)	0,81 [0,37; 1,77] p=0,6001	0,89 [0,57; 1,38] p=0,5963	-5,10% [-24,30%; 14,00%] p=0,5988
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	54/125 (43,2%)	30/62 (48,4%)	0,81 [0,44; 1,50] p=0,5032	0,89 [0,64; 1,24] p=0,4958	-5,20% [-20,40%; 10,00%] p=0,5028
≥ 1 bis < 2	7/19 (36,8%)	4/12 (33,3%)	1,17 [0,26; 5,33] p=0,8449	1,10 [0,41; 2,98] p=0,8435	3,50% [-30,90%; 37,90%] p=0,8414

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥2	8/28 (28,6%)	6/12 (50,0%)	0,40 [0,10; 1,62] p=0,1985	0,57 [0,25; 1,29] p=0,1780	-21,40% [-54,30%; 11,40%] p=0,2013
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	19/63 (30,2%)	13/28 (46,4%)	0,50 [0,20; 1,25] p=0,1357	0,65 [0,38; 1,12] p=0,1223	-16,30% [-37,90%; 5,40%] p=0,1412
≥ 45 bis < 65	40/91 (44,0%)	23/51 (45,1%)	0,95 [0,48; 1,90] p=0,8958	0,97 [0,67; 1,43] p=0,8952	-1,10% [-18,20%; 15,90%] p=0,8955
≥ 65	10/19 (52,6%)	4/7 (57,1%)	0,83 [0,14; 4,78] p=0,8409	0,92 [0,43; 1,99] p=0,8343	-4,50% [-47,50%; 38,50%] p=0,8370
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-30: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/173 (4,0%)	3/86 (3,5%)	1,17 [0,29; 4,63] p=0,8266	1,16 [0,31; 4,38] p=0,8266	0,60% [-4,30%; 5,40%] p=0,8221
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	7/173 (4,0%)	3/86 (3,5%)	1,17 [0,29; 4,63] p=0,8266	1,16 [0,31; 4,38] p=0,8266	0,60% [-4,30%; 5,40%] p=0,8221
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/3 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	7/170 (4,1%)	3/84 (3,6%)	1,16 [0,29; 4,60] p=0,8335	1,15 [0,31; 4,35] p=0,8335	0,50% [-4,40%; 5,50%] p=0,8293
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-31: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/173 (2,9%)	2/86 (2,3%)	1,25 [0,24; 6,58] p=0,7923	1,24 [0,25; 6,28] p=0,7925	0,60% [-3,50%; 4,60%] p=0,7845
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-32: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/173 (2,3%)	1/86 (1,2%)	2,01 [0,22; 18,28] p=0,5275	1,99 [0,23; 17,52] p=0,5358	1,10% [-2,00%; 4,30%] p=0,4795
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-33: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	35/173 (20,2%)	18/86 (20,9%)	0,96 [0,51; 1,81] p=0,8957	0,97 [0,58; 1,60] p=0,8954	-0,70% [-11,20%; 9,80%] p=0,8960
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	11/75 (14,7%)	11/47 (23,4%)	0,56 [0,22; 1,43] p=0,2238	0,63 [0,29; 1,33] p=0,2232	-8,70% [-23,30%; 5,80%] p=0,2380
Weiblich	24/98 (24,5%)	7/39 (17,9%)	1,48 [0,58; 3,79] p=0,4107	1,36 [0,64; 2,90] p=0,4203	6,50% [-8,20%; 21,30%] p=0,3847
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	11/45 (24,4%)	2/16 (12,5%)	2,27 [0,44; 11,56] p=0,3203	1,96 [0,48; 7,89] p=0,3458	11,90% [-8,60%; 32,40%] p=0,2535
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	10/60 (16,7%)	6/29 (20,7%)	0,77 [0,25; 2,36] p=0,6451	0,81 [0,32; 2,00] p=0,6414	-4,00% [-21,50%; 13,50%] p=0,6523
Adipös (≥ 30)	14/68 (20,6%)	9/40 (22,5%)	0,89 [0,35; 2,30] p=0,8156	0,92 [0,44; 1,92] p=0,8142	-1,90% [-18,00%; 14,20%] p=0,8162

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	2/5 (40,0%)	1/1 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,40 [0,14; 1,17] p=0,0943	-60,00% [-100,00%; -17,10%] p=0,0033
≥ 1 bis <3	12/30 (40,0%)	2/14 (14,3%)	4,00 [0,76; 21,16] p=0,0918	2,80 [0,72; 10,86] p=0,1367	25,70% [0,40%; 51,10%] p=0,0469
3 oder mehr	21/138 (15,2%)	15/71 (21,1%)	0,67 [0,32; 1,40] p=0,2851	0,72 [0,40; 1,31] p=0,2819	-5,90% [-17,10%; 5,30%] p=0,3023
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	3/15 (20,0%)	2/6 (33,3%)	0,50 [0,06; 4,15] p=0,5271	0,60 [0,13; 2,74] p=0,5096	-13,30% [-56,10%; 29,50%] p=0,5415
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	10/55 (18,2%)	4/26 (15,4%)	1,22 [0,34; 4,34] p=0,7574	1,18 [0,41; 3,42] p=0,7577	2,80% [-14,40%; 20,00%] p=0,7501
mutilierende Arthritis	1/2 (50,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [-19,30%; 100,00%] p=0,1573
asymetrische periphere Arthritis	11/60 (18,3%)	8/31 (25,8%)	0,65 [0,23; 1,82] p=0,4084	0,71 [0,32; 1,58] p=0,4028	-7,50% [-25,70%; 10,80%] p=0,4223

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Spondylitis mit peripherer Arthritis	10/40 (25,0%)	4/22 (18,2%)	1,50 [0,41; 5,50] p=0,5423	1,38 [0,49; 3,88] p=0,5470	6,80% [-14,20%; 27,80%] p=0,5240
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	27/106 (25,5%)	14/58 (24,1%)	1,07 [0,51; 2,26] p=0,8509	1,05 [0,60; 1,85] p=0,8508	1,30% [-12,50%; 15,10%] p=0,8496
≥ 10 bis <15	4/39 (10,3%)	1/19 (5,3%)	2,06 [0,21; 19,79] p=0,5284	1,95 [0,23; 16,26] p=0,5377	5,00% [-8,80%; 18,80%] p=0,4794
>15	4/28 (14,3%)	3/9 (33,3%)	0,33 [0,06; 1,91] p=0,2106	0,43 [0,12; 1,56] p=0,1997	-19,00% [-52,50%; 14,40%] p=0,2639
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	2/25 (8,0%)	6/19 (31,6%)	0,19 [0,03; 1,07] p=0,0471	0,25 [0,06; 1,12] p=0,0699	-23,60% [-47,00%; -0,10%] p=0,0488
10 to 15	10/43 (23,3%)	4/25 (16,0%)	1,59 [0,44; 5,73] p=0,4788	1,45 [0,51; 4,15] p=0,4849	7,30% [-11,90%; 26,40%] p=0,4572
>15	23/105 (21,9%)	8/42 (19,0%)	1,19 [0,48; 2,93] p=0,7022	1,15 [0,56; 2,36] p=0,7038	2,90% [-11,40%; 17,10%] p=0,6947
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	6/42 (14,3%)	9/26 (34,6%)	0,32 [0,10; 1,03] p=0,0511	0,41 [0,17; 1,02] p=0,0566	-20,30% [-41,50%; 0,80%] p=0,0593
≥ 1 bis ≤ 2	24/114 (21,1%)	9/57 (15,8%)	1,42 [0,61; 3,30] p=0,4124	1,33 [0,66; 2,68] p=0,4185	5,30% [-6,80%; 17,30%] p=0,3926
>2	5/16 (31,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,30% [8,50%; 54,00%] p=0,0070
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	8/62 (12,9%)	5/31 (16,1%)	0,77 [0,23; 2,59] p=0,6740	0,80 [0,28; 2,24] p=0,6714	-3,20% [-18,60%; 12,20%] p=0,6815
Ohne Daktylitis	27/111 (24,3%)	13/55 (23,6%)	1,04 [0,49; 2,22] p=0,9225	1,03 [0,58; 1,83] p=0,9224	0,70% [-13,10%; 14,50%] p=0,9220
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	23/118 (19,5%)	12/56 (21,4%)	0,89 [0,41; 1,95] p=0,7665	0,91 [0,49; 1,69] p=0,7650	-1,90% [-14,80%; 11,00%] p=0,7686
Ohne Enthesitis	12/55 (21,8%)	6/30 (20,0%)	1,12 [0,37; 3,35] p=0,8455	1,09 [0,46; 2,61] p=0,8452	1,80% [-16,20%; 19,80%] p=0,8431
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<12	28/108 (25,9%)	14/57 (24,6%)	1,07 [0,51; 2,25] p=0,8487	1,06 [0,61; 1,84] p=0,8487	1,40% [-12,50%; 15,30%] p=0,8474
≥ 12 bis < 20	5/29 (17,2%)	2/18 (11,1%)	1,67 [0,29; 9,66] p=0,5702	1,55 [0,34; 7,17] p=0,5737	6,10% [-13,90%; 26,10%] p=0,5479
>20	2/35 (5,7%)	2/11 (18,2%)	0,27 [0,03; 2,21] p=0,2055	0,31 [0,05; 1,98] p=0,2174	-12,50% [-36,50%; 11,60%] p=0,3097
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	19/39 (48,7%)	11/29 (37,9%)	1,55 [0,58; 4,13] p=0,3792	1,28 [0,73; 2,26] p=0,3862	10,80% [-12,80%; 34,40%] p=0,3708
≥ 3% bis < 10%	6/49 (12,2%)	3/24 (12,5%)	0,98 [0,22; 4,29] p=0,9753	0,98 [0,27; 3,58] p=0,9751	-0,30% [-16,40%; 15,80%] p=0,9752
≥ 10% bis < 20%	4/29 (13,8%)	1/12 (8,3%)	1,76 [0,18; 17,61] p=0,6311	1,66 [0,21; 13,32] p=0,6358	5,50% [-14,60%; 25,50%] p=0,5936
>20%	6/56 (10,7%)	3/21 (14,3%)	0,72 [0,16; 3,19] p=0,6660	0,75 [0,21; 2,73] p=0,6625	-3,60% [-20,60%; 13,40%] p=0,6808
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1	32/155 (20,6%)	16/75 (21,3%)	0,96 [0,49; 1,89] p=0,9044	0,97 [0,57; 1,65] p=0,9040	-0,70% [-11,90%; 10,60%] p=0,9046
2	3/18 (16,7%)	2/11 (18,2%)	0,90 [0,13; 6,46] p=0,9180	0,92 [0,18; 4,65] p=0,9164	-1,50% [-30,10%; 27,00%] p=0,9172
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	32/144 (22,2%)	12/69 (17,4%)	1,36 [0,65; 2,83] p=0,4162	1,28 [0,70; 2,32] p=0,4219	4,80% [-6,40%; 16,10%] p=0,3991
Unerwünschtes Ereignis	2/22 (9,1%)	6/15 (40,0%)	0,15 [0,03; 0,89] p=0,0270	0,23 [0,05; 0,98] p=0,0466	-30,90% [-58,50%; -3,40%] p=0,0279
Anderer Grund	1/7 (14,3%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-11,60%; 40,20%] p=0,2801
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	21/104 (20,2%)	10/50 (20,0%)	1,01 [0,44; 2,35] p=0,9778	1,01 [0,52; 1,98] p=0,9778	0,20% [-13,30%; 13,70%] p=0,9777
Therapie nicht erhalten	14/69 (20,3%)	8/36 (22,2%)	0,89 [0,33; 2,38] p=0,8182	0,91 [0,42; 1,97] p=0,8168	-1,90% [-18,50%; 14,60%] p=0,8192
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie erhalten			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	35/173 (20,2%)	18/86 (20,9%)	0,96 [0,51; 1,81] p=0,8957	0,97 [0,58; 1,60] p=0,8954	-0,70% [-11,20%; 9,80%] p=0,8960
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	3/12 (25,0%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455
1	28/116 (24,1%)	9/55 (16,4%)	1,63 [0,71; 3,73] p=0,2502	1,48 [0,75; 2,91] p=0,2618	7,80% [-4,70%; 20,30%] p=0,2228
2	1/33 (3,0%)	8/21 (38,1%)	0,05 [0,01; 0,45] p=0,0008	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0134	-35,10% [-56,60%; - 13,50%] p=0,0014
3 oder mehr	3/12 (25,0%)	1/5 (20,0%)	1,33 [0,10; 17,10] p=0,8299	1,25 [0,17; 9,31] p=0,8276	5,00% [-37,80%; 47,80%] p=0,8188
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	1/3 (33,3%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	34/170 (20,0%)	18/84 (21,4%)	0,92 [0,48; 1,74] p=0,7911	0,93 [0,56; 1,55] p=0,7901	-1,40% [-12,10%; 9,20%] p=0,7924
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	6/30 (20,0%)	6/17 (35,3%)	0,46 [0,12; 1,75] p=0,2530	0,57 [0,22; 1,48] p=0,2474	-15,30% [-42,10%; 11,60%] p=0,2642
Therapie nicht erhalten	29/143 (20,3%)	12/69 (17,4%)	1,21 [0,57; 2,54] p=0,6187	1,17 [0,64; 2,14] p=0,6206	2,90% [-8,20%; 14,00%] p=0,6103
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	18/93 (19,4%)	10/44 (22,7%)	0,82 [0,34; 1,95] p=0,6488	0,85 [0,43; 1,69] p=0,6457	-3,40% [-18,10%; 11,40%] p=0,6542
Therapie nicht erhalten	17/80 (21,3%)	8/42 (19,0%)	1,15 [0,45; 2,93] p=0,7755	1,12 [0,53; 2,37] p=0,7757	2,20% [-12,70%; 17,10%] p=0,7717
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	25/111 (22,5%)	10/42 (23,8%)	0,93 [0,40; 2,15] p=0,8661	0,95 [0,50; 1,80] p=0,8652	-1,30% [-16,30%; 13,80%] p=0,8668
>90	10/62 (16,1%)	8/44 (18,2%)	0,86 [0,31; 2,40] p=0,7825	0,89 [0,38; 2,07] p=0,7813	-2,10% [-16,70%; 12,60%] p=0,7831
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	28/125 (22,4%)	12/62 (19,4%)	1,20 [0,56; 2,56] p=0,6335	1,16 [0,63; 2,12] p=0,6353	3,00% [-9,20%; 15,30%] p=0,6262
≥ 1 bis < 2	4/19 (21,1%)	2/12 (16,7%)	1,33 [0,20; 8,71] p=0,7671	1,26 [0,27; 5,87] p=0,7656	4,40% [-23,60%; 32,30%] p=0,7583
≥ 2	3/28 (10,7%)	4/12 (33,3%)	0,24 [0,04; 1,31] p=0,0885	0,32 [0,09; 1,22] p=0,0958	-22,60% [-51,60%; 6,40%] p=0,1267
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	11/63 (17,5%)	7/28 (25,0%)	0,64 [0,22; 1,86] p=0,4072	0,70 [0,30; 1,61] p=0,4004	-7,50% [-26,10%; 11,00%] p=0,4263
≥ 45 bis < 65	20/91 (22,0%)	9/51 (17,6%)	1,31 [0,55; 3,15] p=0,5405	1,25 [0,61; 2,53] p=0,5435	4,30% [-9,20%; 17,80%] p=0,5290
≥ 65	4/19 (21,1%)	2/7 (28,6%)	0,67 [0,09; 4,81] p=0,6923	0,74 [0,17; 3,17] p=0,6817	-7,50% [-45,70%; 30,60%] p=0,6993
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-34: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwerwiegende Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/173 (0,6%)	0/86 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,60%; 1,70%] p=0,3159
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risk Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-35: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 24 (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/173 (2,3%)	0/86 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,30% [0,10%; 4,60%] p=0,0430

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-36: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse:
Untersuchungen (COSMOS)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/173 (6,9%)	13/86 (15,1%)	0,419 [0,182; 0,962] p=0,0361	0,459 [0,219; 0,963] p=0,0393	-8,2% [-16,6%; 0,3%] p=0,0582
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	4/75 (5,3%)	6/47 (12,8%)	0,385 [0,103; 1,444] p=0,1469	0,418 [0,124; 1,403] p=0,1579	-7,4% [-18,2%; 3,4%] p=0,1778
Weiblich	8/98 (8,2%)	7/39 (17,9%)	0,406 [0,136; 1,211] p=0,0991	0,455 [0,177; 1,169] p=0,1019	-9,8% [-23,0%; 3,4%] p=0,1465
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Normal (<25)	3/45 (6,7%)	3/16 (18,8%)	0,310 [0,056; 1,723] p=0,1668	0,356 [0,080; 1,586] p=0,1752	-12,1% [-32,5%; 8,4%] p=0,2472
Übergewichtig (≥ 25 bis <30)	3/60 (5,0%)	4/29 (13,8%)	0,329 [0,069; 1,580] p=0,1510	0,363 [0,087; 1,514] p=0,1642	-8,8% [-22,5%; 4,9%] p=0,2087
Adipös (≥ 30)	6/68 (8,8%)	6/40 (15,0%)	0,548 [0,164; 1,832] p=0,3262	0,588 [0,203; 1,701] p=0,3274	-6,2% [-19,1%; 6,8%] p=0,3502
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer PsA (Jahre)					
<1	10/138 (7,2%)	9/71 (12,7%)	0,538 [0,208; 1,392] p=0,1970	0,572 [0,243; 1,343] p=0,1993	-5,4% [-14,3%; 3,4%] p=0,2300
≥ 1 bis <3	1/5 (20,0%)	1/1 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,200 [0,035; 1,154] p=0,0719	-80,0% [-100%; -44,9%] p=<,0001
3 oder mehr	1/30 (3,3%)	3/14 (21,4%)	0,126 [0,012; 1,349] p=0,0545	0,156 [0,018; 1,366] p=0,0932	-18,1% [-40,5%; 4,3%] p=0,1139
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	0/15 (0,0%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	3/55 (5,5%)	3/26 (11,5%)	0,442 [0,083; 2,359] p=0,3320	0,473 [0,102; 2,185] p=0,3374	-6,1% [-19,8%; 7,6%] p=0,3830
mutilierende Arthritis	0/2 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
asymetrische periphere Arthritis	3/60 (5,0%)	9/31 (29,0%)	0,129 [0,032; 0,520] p=0,0014	0,172 [0,050; 0,591] p=0,0052	-24,0% [-40,9%; -7,1%] p=0,0053
Spondylitis mit peripherer Arthritis	6/40 (15,0%)	1/22 (4,5%)	3,706 [0,417; 32,973] p=0,2170	3,300 [0,424; 25,688] p=0,2541	10,5% [-3,6%; 24,5%] p=0,1455
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	9/106 (8,5%)	8/58 (13,8%)	0,580 [0,211; 1,595] p=0,2883	0,616 [0,251; 1,509] p=0,2890	-5,3% [-15,6%; 5,0%] p=0,3148
≥ 10 bis <15	2/39 (5,1%)	4/19 (21,1%)	0,203 [0,033; 1,227] p=0,0639	0,244 [0,049; 1,214] p=0,0849	-15,9% [-35,5%; 3,7%] p=0,1112
>15	1/28 (3,6%)	1/9 (11,1%)	0,296 [0,017; 5,288] p=0,3907	0,321 [0,022; 4,633] p=0,4044	-7,5% [-29,2%; 14,1%] p=0,4949
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<10	6/105 (5,7%)	7/42 (16,7%)	0,303 [0,095; 0,963] p=0,0352	0,343 [0,122; 0,960] p=0,0417	-11,0% [-23,1%; 1,2%] p=0,0764
10 to 15	5/43 (11,6%)	3/25 (12,0%)	0,965 [0,210; 4,432] p=0,9636	0,969 [0,253; 3,715] p=0,9634	-0,4% [-16,3%; 15,6%] p=0,9635
>15	1/25 (4,0%)	3/19 (15,8%)	0,222 [0,021; 2,330] p=0,1828	0,253 [0,029; 2,248] p=0,2177	-11,8% [-29,9%; 6,3%] p=0,2019
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	8/114 (7,0%)	8/57 (14,0%)	0,462 [0,164; 1,304] p=0,1386	0,500 [0,198; 1,263] p=0,1428	-7,0% [-17,2%; 3,1%] p=0,1760
≥ 1 bis ≤ 2	2/42 (4,8%)	4/26 (15,4%)	0,275 [0,047; 1,623] p=0,1363	0,310 [0,061; 1,572] p=0,1573	-10,6% [-25,9%; 4,7%] p=0,1733
>2	2/16 (12,5%)	1/3 (33,3%)	0,286 [0,017; 4,798] p=0,3768	0,375 [0,048; 2,941] p=0,3506	-20,8% [-76,6%; 34,9%] p=0,4639
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
Mit Daktylitis	11/111 (9,9%)	4/55 (7,3%)	1,403 [0,425; 4,624] p=0,5781	1,363 [0,455; 4,084] p=0,5807	2,6% [-6,2%; 11,5%] p=0,5584

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ohne Daktylitis	1/62 (1,6%)	9/31 (29,0%)	0,040 [0,005; 0,335] p=<,0001	0,056 [0,007; 0,419] p=0,0050	-27,4% [-43,7%; -11,1%] p=0,0010
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
Mit Enthesitis	10/118 (8,5%)	12/56 (21,4%)	0,340 [0,137; 0,843] p=0,0166	0,395 [0,182; 0,860] p=0,0192	-13,0% [-24,8%; -1,1%] p=0,0323
Ohne Enthesitis	2/55 (3,6%)	1/30 (3,3%)	1,094 [0,095; 12,590] p=0,9427	1,091 [0,103; 11,541] p=0,9424	0,3% [-7,8%; 8,4%] p=0,9416
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	10/108 (9,3%)	5/57 (8,8%)	1,061 [0,345; 3,269] p=0,9178	1,056 [0,379; 2,940] p=0,9176	0,5% [-8,7%; 9,6%] p=0,9169
≥ 12 bis < 20	1/29 (3,4%)	5/18 (27,8%)	0,093 [0,010; 0,877] p=0,0162	0,124 [0,016; 0,979] p=0,0477	-24,3% [-46,1%; -2,6%] p=0,0282
>20	1/35 (2,9%)	3/11 (27,3%)	0,078 [0,007; 0,856] p=0,0132	0,105 [0,012; 0,908] p=0,0406	-24,4% [-51,3%; 2,5%] p=0,0751
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: BSA-Wert zu Baseline					
<3%	3/39 (7,7%)	3/29 (10,3%)	0,722 [0,135; 3,867] p=0,7050	0,744 [0,162; 3,422] p=0,7036	-2,7% [-16,5%; 11,2%] p=0,7081

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 3% bis < 10%	6/49 (12,2%)	1/24 (4,2%)	3,209 [0,364;28,297] p=0,2741	2,939 [0,375;23,056] p=0,3050	8,1% [-4,1%; 20,3%] p=0,1933
≥ 10% bis < 20%	0/29 (0,0%)	3/12 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,0% [-49,5%; -0,5%] p=0,0455
>20%	3/56 (5,4%)	6/21 (28,6%)	0,142 [0,032; 0,634] p=0,0050	0,188 [0,052; 0,682] p=0,0111	-23,2% [-43,4%; -3,0%] p=0,0243
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF-Inhibitor					
1	11/155 (7,1%)	12/75 (16,0%)	0,401 [0,168; 0,957] p=0,0353	0,444 [0,205; 0,958] p=0,0386	-8,9% [-18,1%; 0,3%] p=0,0587
2	1/18 (5,6%)	1/11 (9,1%)	0,588 [0,033;10,476] p=0,7202	0,611 [0,042; 8,810] p=0,7175	-3,5% [-23,6%; 16,5%] p=0,7292
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	8/144 (5,6%)	9/69 (13,0%)	0,392 [0,144; 1,066] p=0,0597	0,426 [0,172; 1,056] p=0,0655	-7,5% [-16,3%; 1,3%] p=0,0947
Unerwünschtes Ereignis	3/22 (13,6%)	3/15 (20,0%)	0,632 [0,109; 3,656] p=0,6110	0,682 [0,158; 2,935] p=0,6070	-6,4% [-31,2%; 18,4%] p=0,6151

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anderer Grund	1/7 (14,3%)	1/2 (50,0%)	0,167 [0,005; 5,452] p=0,3124	0,286 [0,029; 2,803] p=0,2822	-35,7% [-100%; 38,3%] p=0,2762
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie erhalten	7/104 (6,7%)	8/50 (16,0%)	0,379 [0,129; 1,112] p=0,0702	0,421 [0,162; 1,095] p=0,0761	-9,3% [-20,5%; 2,0%] p=0,1062
Therapie nicht erhalten	5/69 (7,2%)	5/36 (13,9%)	0,484 [0,130; 1,798] p=0,2734	0,522 [0,162; 1,685] p=0,2767	-6,6% [-19,5%; 6,2%] p=0,3109
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie nicht erhalten	12/173 (6,9%)	13/86 (15,1%)	0,419 [0,182; 0,962] p=0,0361	0,459 [0,219; 0,963] p=0,0393	-8,2% [-16,6%; 0,3%] p=0,0582
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	0/12 (0,0%)	1/5 (20,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,0% [-55,1%; 15,1%] p=0,2635
1	8/116 (6,9%)	9/55 (16,4%)	0,379 [0,137; 1,043] p=0,0540	0,421 [0,172; 1,033] p=0,0589	-9,5% [-20,3%; 1,3%] p=0,0861

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
2	2/33 (6,1%)	2/21 (9,5%)	0,613 [0,080; 4,720] p=0,6388	0,636 [0,097; 4,179] p=0,6379	-3,5% [-18,4%; 11,5%] p=0,6501
3 oder mehr	2/12 (16,7%)	1/5 (20,0%)	0,800 [0,056; 11,504] p=0,8734	0,833 [0,096; 7,240] p=0,8687	-3,3% [-44,2%; 37,6%] p=0,8731
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Vorbehandlung mit Apremilast					
Therapie erhalten	0/3 (0,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,0% [-100%; 19,3%] p=0,0500
Therapie nicht erhalten	12/170 (7,1%)	12/84 (14,3%)	0,456 [0,195; 1,063] p=0,0645	0,494 [0,232; 1,053] p=0,0677	-7,2% [-15,6%; 1,2%] p=0,0923
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie erhalten	2/30 (6,7%)	2/17 (11,8%)	0,536 [0,068; 4,194] p=0,5516	0,567 [0,088; 3,667] p=0,5511	-5,1% [-22,8%; 12,6%] p=0,5730
Therapie nicht erhalten	10/143 (7,0%)	11/69 (15,9%)	0,396 [0,160; 0,985] p=0,0415	0,439 [0,196; 0,983] p=0,0453	-8,9% [-18,5%; 0,6%] p=0,0676
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie erhalten	7/93 (7,5%)	5/44 (11,4%)	0,635 [0,190; 2,126] p=0,4599	0,662 [0,223; 1,970] p=0,4589	-3,8% [-14,6%; 7,0%] p=0,4863

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nicht erhalten	5/80 (6,3%)	8/42 (19,0%)	0,283 [0,086; 0,930] p=0,0302	0,328 [0,114; 0,941] p=0,0381	-12,8% [-25,8%; 0,2%] p=0,0538
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	6/111 (5,4%)	8/42 (19,0%)	0,243 [0,079; 0,750] p=0,0092	0,284 [0,105; 0,769] p=0,0133	-13,6% [-26,2%; -1,0%] p=0,0338
>90	6/62 (9,7%)	5/44 (11,4%)	0,836 [0,238; 2,932] p=0,7801	0,852 [0,277; 2,616] p=0,7791	-1,7% [-13,6%; 10,2%] p=0,7816
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	9/125 (7,2%)	11/62 (17,7%)	0,360 [0,140; 0,921] p=0,0285	0,406 [0,178; 0,928] p=0,0325	-10,5% [-21,1%; -0,0%] p=0,0498
≥ 1 bis < 2	2/28 (7,1%)	2/12 (16,7%)	0,385 [0,048; 3,113] p=0,3636	0,429 [0,068; 2,697] p=0,3667	-9,5% [-32,7%; 13,6%] p=0,4199
≥ 2	1/19 (5,3%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,3% [-4,8%; 15,3%] p=0,3042
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse: Untersuchungen zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	5/63 (7,9%)	3/28 (10,7%)	0,718 [0,159; 3,240] p=0,6675	0,741 [0,190; 2,887] p=0,6655	-2,8% [-16,0%; 10,5%] p=0,6813

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 45 bis < 65	5/91 (5,5%)	7/51 (13,7%)	0,365 [0,110; 1,218] p=0,0918	0,400 [0,134; 1,197] p=0,1013	-8,2% [-18,8%; 2,3%] p=0,1259
≥ 65	2/19 (10,5%)	3/7 (42,9%)	0,157 [0,019; 1,274] p=0,0689	0,246 [0,051; 1,175] p=0,0787	-32,3% [-71,5%; 6,8%] p=0,1057
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Studie DISCOVER 1

Anhang 4-G Tabelle 4-37: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/22 (59,1%)	4/19 (21,1%)	5,42 [1,35; 21,80] p=0,0149	2,81 [1,10; 7,17] p=0,0310	38,00% [10,50%; 65,60%] p=0,0068
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Weiß	9/18 (50,0%)	4/15 (26,7%)	2,75 [0,63; 11,97] p=0,1786	1,88 [0,72; 4,89] p=0,1984	23,30% [-8,80%; 55,50%] p=0,1550
Anderer Grund	4/4 (100,0%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	3/7 (42,9%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219
≥ 45 bis < 65	10/14 (71,4%)	4/12 (33,3%)	5,00 [0,94; 26,53] p=0,0568	2,14 [0,90; 5,09] p=0,0845	38,10% [2,40%; 73,80%] p=0,0363
≥ 65	0/1 (0,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	9/15 (60,0%)	4/16 (25,0%)	4,50 [0,97; 20,83] p=0,0522	2,40 [0,93; 6,17] p=0,0691	35,00% [2,40%; 67,60%] p=0,0355
>90	4/7 (57,1%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [20,50%; 93,80%] p=0,0022
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Normal (<25)	3/4 (75,0%)	3/6 (50,0%)	3,00 [0,19; 47,96] p=0,4533	1,50 [0,56; 4,00] p=0,4174	25,00% [-33,30%; 83,30%] p=0,4008
Übergewicht (≥25 bis <30)	5/9 (55,6%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	55,60% [23,10%; 88,00%] p=0,0008
Adipös (≥30)	5/9 (55,6%)	1/7 (14,3%)	7,50 [0,62; 90,65] p=0,1015	3,89 [0,58; 26,17] p=0,1626	41,30% [-0,30%; 82,80%] p=0,0515
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)					
≥ 1 bis <3	4/7 (57,1%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥3	9/15 (60,0%)	4/19 (21,1%)	5,63 [1,24; 25,49] p=0,0223	2,85 [1,09; 7,47] p=0,0332	38,90% [8,10%; 69,80%] p=0,0133
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	7/14 (50,0%)	3/13 (23,1%)	3,33 [0,63; 17,57] p=0,1555	2,17 [0,70; 6,66] p=0,1769	26,90% [-7,90%; 61,70%] p=0,1293
≥10 bis ≤15	2/3 (66,7%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>15	4/5 (80,0%)	1/3 (33,3%)	8,00 [0,31; 206,37] p=0,2169	2,40 [0,46; 12,61] p=0,3011	46,70% [-17,20%; 100,00%] p=0,1519
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	3/6 (50,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [10,00%; 90,00%] p=0,0143
>=10 bis <=15	2/6 (33,3%)	2/9 (22,2%)	1,75 [0,17; 17,69] p=0,6451	1,50 [0,28; 7,93] p=0,6333	11,10% [-35,40%; 57,60%] p=0,6394
>15	8/10 (80,0%)	2/8 (25,0%)	12,00 [1,29; 111,32] p=0,0233	3,20 [0,93; 11,05] p=0,0659	55,00% [16,10%; 93,90%] p=0,0056
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	4/5 (80,0%)	1/4 (25,0%)	12,00 [0,51; 280,09] p=0,1198	3,20 [0,55; 18,47] p=0,1934	55,00% [0,00%; 100,00%] p=0,0502
>=1 bis <=2	8/16 (50,0%)	2/11 (18,2%)	4,50 [0,73; 27,74] p=0,0988	2,75 [0,72; 10,56] p=0,1407	31,80% [-1,60%; 65,30%] p=0,0624
>2	1/1 (100,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1094	75,00% [32,60%; 100,00%] p=0,0005

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
mit Enthesitis	7/11 (63,6%)	3/14 (21,4%)	6,42 [1,09; 37,73] p=0,0362	2,97 [0,99; 8,90] p=0,0520	42,20% [6,60%; 77,80%] p=0,0203
ohne Enthesitis	6/11 (54,5%)	1/5 (20,0%)	4,80 [0,40; 58,01] p=0,2113	2,73 [0,44; 17,07] p=0,2837	34,50% [-11,20%; 80,30%] p=0,1391
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Investigator Global Assessment (IGA) Scale					
<2	2/6 (33,3%)	1/4 (25,0%)	1,50 [0,09; 25,39] p=0,7893	1,33 [0,17; 10,25] p=0,7822	8,30% [-48,40%; 65,10%] p=0,7736
≥2	11/16 (68,8%)	3/15 (20,0%)	8,80 [1,69; 45,76] p=0,0073	3,44 [1,19; 9,97] p=0,0230	48,80% [18,30%; 79,20%] p=0,0017
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: TNFα Antagonist					
Therapie erhalten	13/22 (59,1%)	4/19 (21,1%)	5,42 [1,35; 21,80] p=0,0149	2,81 [1,10; 7,17] p=0,0310	38,00% [10,50%; 65,60%] p=0,0068
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNFα Antagonisten					
1	9/17 (52,9%)	3/17 (17,6%)	5,25 [1,09; 25,21] p=0,0339	3,00 [0,98; 9,20] p=0,0546	35,30% [5,40%; 65,10%] p=0,0205

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
2	4/5 (80,0%)	1/2 (50,0%)	4,00 [0,12; 136,96] p=0,4624	1,60 [0,37; 6,84] p=0,5262	30,00% [-47,70%; 100,00%] p=0,4490
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	8/13 (61,5%)	3/10 (30,0%)	3,73 [0,65; 21,58] p=0,1421	2,05 [0,72; 5,80] p=0,1756	31,50% [-7,30%; 70,30%] p=0,1112
Anderer Grund	4/8 (50,0%)	1/7 (14,3%)	6,00 [0,48; 75,34] p=0,1573	3,50 [0,50; 24,41] p=0,2062	35,70% [-7,60%; 79,00%] p=0,1057
Nicht zutreffend	1/1 (100,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	10/16 (62,5%)	3/14 (21,4%)	6,11 [1,20; 31,16] p=0,0260	2,92 [1,00; 8,52] p=0,0504	41,10% [9,10%; 73,10%] p=0,0119
Therapie zur Baseline nicht erhalten	3/6 (50,0%)	1/5 (20,0%)	4,00 [0,27; 60,33] p=0,3261	2,50 [0,36; 17,17] p=0,3514	30,00% [-23,20%; 83,20%] p=0,2690
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie zur Baseline nicht erhalten	13/22 (59,1%)	4/19 (21,1%)	5,42 [1,35; 21,80] p=0,0149	2,81 [1,10; 7,17] p=0,0310	38,00% [10,50%; 65,60%] p=0,0068
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	1/1 (100,0%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
1	7/9 (77,8%)	3/11 (27,3%)	9,33 [1,19; 72,99] p=0,0285	2,85 [1,02; 7,96] p=0,0453	50,50% [12,70%; 88,30%] p=0,0089
2	4/10 (40,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [9,60%; 70,40%] p=0,0098
3 oder mehr	1/2 (50,0%)	1/6 (16,7%)	5,00 [0,15; 166,59] p=0,3778	3,00 [0,31; 28,84] p=0,3414	33,30% [-42,10%; 100,00%] p=0,3865
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	1/3 (33,3%)	1/5 (20,0%)	2,00 [0,08; 51,59] p=0,6933	1,67 [0,15; 17,89] p=0,6732	13,30% [-50,50%; 77,20%] p=0,6823
Therapie zur Baseline nicht erhalten	12/19 (63,2%)	3/14 (21,4%)	6,29 [1,29; 30,54] p=0,0191	2,95 [1,02; 8,51] p=0,0457	41,70% [11,20%; 72,30%] p=0,0074
Anteil der Patienten mit ACR 20-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie zur Baseline erhalten	8/16 (50,0%)	2/12 (16,7%)	5,00 [0,82; 30,46] p=0,0736	3,00 [0,77; 11,65] p=0,1125	33,30% [1,00%; 65,70%] p=0,0433
Therapie zur Baseline nicht erhalten	5/6 (83,3%)	2/7 (28,6%)	12,50 [0,84; 186,30] p=0,0578	2,92 [0,86; 9,93] p=0,0867	54,80% [9,90%; 99,60%] p=0,0166
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BMI: Body Mass Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-38: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit ACR 70-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/22 (4,5%)	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50% [-4,20%; 13,20%] p=0,3060
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-39: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	22	19,82 (15,23)	7,90 (1,69)	-11,41 (1,81)	16	20,02 (13,68)	13,42 (1,96)	-5,77 (2,09)	-5,64 [-11,10; -0,19] p=0,0427	-0,66 [-1,32; 0,01]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Männlich	11	12,54 (7,80)	6,14 (1,83)	-10,78 (1,90)	4	19,67 (13,23)	7,51 (3,01)	-8,47 (3,08)	-2,31 [-9,47; 4,86] p=0,5251	-0,35 [-1,50; 0,81]
Weiblich	11	27,09 (17,60)	9,36 (2,72)	-12,26 (2,95)	12	20,19 (14,41)	16,56 (2,57)	-5,47 (2,80)	-6,79 [-14,90; 1,31] p=0,0994	-0,67 [-1,52; 0,17]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung										
Weiß	18	17,28 (13,91)	8,75 (1,64)	-8,72 (1,79)	13	18,83 (8,83)	13,21 (1,91)	-4,19 (2,07)	-4,54 [-9,94; 0,87] p=0,0994	-0,59 [-1,32; 0,14]
Anderer Grund	4	31,25 (17,73)	5,05 (4,94)	-23,80 (5,14)	3	24,50 (26,91)	15,11 (5,67)	-13,49 (5,93)	-10,32 [-26,40; 5,73] p=0,1991	-0,84 [-2,48; 0,80]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	7	20,14 (20,71)	4,43 (2,50)	-10,25 (2,69)	4	12,50 (5,69)	12,05 (3,26)	-3,20 (3,50)	-7,05 [-16,00; 1,93] p=0,1202	-0,91 [-2,23; 0,41]
≥ 45 bis < 65	14	17,93 (11,30)	9,30 (2,12)	-12,48 (2,29)	9	23,42 (15,53)	10,95 (2,62)	-10,18 (2,81)	-2,30 [-9,48; 4,88] p=0,5283	-0,26 [-1,10; 0,58]
≥ 65	1	NA (NA)	15,66 (12,18)	-1,13 (14,47)	3	16,47 (10,36)	22,52 (4,70)	2,60 (5,20)	-3,73 [-43,10; 35,62] p=0,8273	-0,24 [-2,87; 2,39]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline										
≤ 90	15	19,53 (14,68)	8,50 (2,22)	-11,69 (2,36)	14	21,21 (14,63)	11,95 (2,28)	-7,90 (2,42)	-3,79 [-10,50; 2,90] p=0,2643	-0,41 [-1,14; 0,33]
>90	7	20,43 (17,56)	6,19 (1,98)	-11,48 (2,19)	2	13,67 (2,31)	27,54 (3,70)	9,31 (4,06)	-20,79 [-30,00; -11,60] p<0,0001	-3,20 [-5,72; -0,68]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m²) zu Baseline										
Normal (<25)	4	28,00 (18,17)	3,90 (4,21)	-20,06 (4,38)	5	16,00 (8,72)	11,13 (3,80)	-13,94 (4,00)	-6,12 [-18,30; 6,05] p=0,3142	-0,61 [-1,98; 0,75]
Übergewicht (≥25 bis <30)	9	13,00 (9,61)	10,23 (2,84)	-7,86 (3,10)	5	29,00 (20,29)	7,80 (3,81)	-9,04 (4,14)	1,19 [-9,37; 11,74] p=0,8230	0,12 [-0,97; 1,21]
Adipös (≥30)	9	23,00 (17,19)	7,27 (1,86)	-11,20 (2,02)	6	15,77 (6,08)	20,71 (2,26)	1,72 (2,44)	-12,92 [-19,20; -6,61] p<0,0001	-2,02 [-3,35; -0,69]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region										
Polen	6	13,67 (4,55)	4,76 (1,68)	-11,01 (1,61)	3	13,00 (5,20)	6,81 (2,38)	-9,03 (2,27)	-1,98 [-7,54; 3,58] p=0,4788	-0,45 [-1,86; 0,97]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Russland	5	17,60 (21,31)	6,73 (1,90)	-9,64 (2,10)	1	26,50 (17,68)	13,95 (4,15)	-2,67 (4,54)	-6,97 [-17,00; 3,05] p=0,1687	-1,19 [-3,62; 1,25]
Ukraine	1	NA (NA)	13,54 (6,15)	-5,33 (6,75)	4	19,50 (9,00)	12,15 (2,98)	-5,75 (3,23)	0,43 [-15,30; 16,14] p=0,9555	0,05 [-2,14; 2,24]
West-Europa und Nord- Amerika	5	18,40 (10,21)	12,49 (3,98)	-6,40 (4,38)	6	18,77 (6,60)	17,31 (3,59)	-1,58 (3,92)	-4,81 [-16,60; 6,99] p=0,4168	-0,45 [-1,66; 0,76]
Anderer Grund	5	33,80 (16,38)	7,58 (4,23)	-20,38 (4,41)	2	26,33 (32,66)	10,19 (6,61)	-17,01 (6,94)	-3,37 [-19,90; 13,20] p=0,6827	-0,29 [-1,94; 1,37]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)										
<1	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
≥ 1 bis <3	7	8,71 (3,50)	3,38 (1,28)	-6,22 (1,44)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
≥ 3	15	25,00 (15,88)	8,47 (2,21)	-12,78 (2,38)	16	20,02 (13,68)	14,90 (2,12)	-6,67 (2,27)	-6,11 [-12,60; 0,39] p=0,0654	-0,65 [-1,38; 0,07]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA										
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	2	49,50 (7,78)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	11	22,00 (12,63)	8,45 (2,52)	-11,92 (2,72)	7	16,68 (5,39)	16,86 (3,12)	-4,06 (3,34)	-7,86 [-16,50; 0,78] p=0,0739	-0,84 [-1,83; 0,16]
mutilierende Arthritis	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
asymetrische periphere Arthritis	5	6,80 (3,96)	6,85 (2,23)	-7,87 (2,37)	5	21,83 (20,97)	4,62 (2,25)	-8,71 (2,40)	0,84 [-6,00; 7,68] p=0,8077	0,14 [-1,10; 1,39]
Spondylitis mit peripherer Arthritis	3	15,67 (14,22)	5,07 (5,23)	-18,10 (5,45)	4	23,20 (14,18)	15,55 (4,51)	-6,91 (4,69)	-11,19 [-25,60; 3,20] p=0,1247	-1,00 [-2,70; 0,69]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline										
<10	14	11,86 (10,38)	3,46 (1,83)	-10,17 (1,91)	12	14,00 (5,29)	10,28 (1,97)	-3,00 (2,06)	-7,17 [-12,70; -1,62] p=0,0118	-0,97 [-1,80; -0,15]
>=10 bis <=15	3	22,67 (2,08)	22,07 (4,74)	-5,62 (5,24)	2	32,67 (27,21)	9,47 (5,74)	-17,29 (6,27)	11,66 [-5,12; 28,45] p=0,1674	0,94 [-1,25; 3,13]
>15	5	40,40 (10,36)	13,89 (3,49)	-23,24 (3,91)	2	33,47 (5,31)	30,79 (5,33)	-5,83 (5,89)	-17,42 [-32,10; -2,75] p=0,0213	-1,69 [-3,81; 0,43]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<10	6	5,50 (2,07)	2,07 (2,19)	-3,79 (2,48)	1	7,50 (2,12)	6,18 (4,86)	0,08 (6,06)	-3,88 [-17,60; 9,83] p=0,5613	-0,54 [-2,70; 1,62]
>=10 bis <=15	6	12,00 (2,10)	4,30 (1,95)	-8,14 (2,18)	8	13,22 (2,22)	10,56 (1,68)	-1,94 (1,87)	-6,20 [-12,00; -0,39] p=0,0368	-1,09 [-2,25; 0,07]
>15	10	33,10 (12,76)	14,19 (3,05)	-18,09 (3,34)	7	30,80 (15,41)	19,66 (3,62)	-12,76 (3,94)	-5,33 [-15,60; 4,95] p=0,3056	-0,48 [-1,46; 0,50]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline										
<1	5	23,40 (19,59)	1,27 (2,93)	-12,06 (3,13)	3	12,00 (4,97)	10,68 (3,51)	-3,73 (3,57)	-8,33 [-18,10; 1,40] p=0,0913	-1,07 [-2,69; 0,54]
>=1 bis <=2	16	17,94 (14,29)	10,78 (1,78)	-9,46 (1,96)	10	23,13 (15,54)	11,57 (2,25)	-8,24 (2,48)	-1,21 [-7,49; 5,06] p=0,7030	-0,15 [-0,94; 0,64]
>2	1	NA (NA)	-0,76 (7,25)	-27,55 (7,55)	3	19,50 (13,08)	23,08 (4,37)	-5,29 (4,57)	-22,27 [-40,60; -3,96] p=0,0189	-1,61 [-11,00; 7,76]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline										
<1	13	20,15 (15,18)	8,51 (2,25)	-10,34 (2,40)	4	31,60 (22,32)	14,25 (4,16)	-3,62 (4,49)	-6,71 [-16,80; 3,41] p=0,1899	-0,73 [-1,88; 0,43]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
1-<2	2	6,50 (4,95)	8,89 (4,11)	-6,03 (4,58)	8	15,22 (4,99)	7,97 (2,03)	-6,63 (2,26)	0,59 [-9,62; 10,80] p=0,9084	0,08 [-1,47; 1,63]
>=2	7	23,00 (16,59)	8,82 (2,82)	-15,53 (3,01)	4	19,50 (13,62)	20,48 (3,68)	-3,75 (3,89)	-11,78 [-21,60; -1,96] p=0,0195	-1,36 [-2,78; 0,06]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline										
mit Daktylitis	11	23,36 (15,85)	11,62 (2,59)	-9,36 (2,80)	7	19,30 (10,50)	14,77 (3,19)	-6,40 (3,41)	-2,96 [-11,70; 5,81] p=0,5044	-0,31 [-1,26; 0,65]
ohne Daktylitis	11	16,27 (14,42)	4,57 (2,17)	-13,60 (2,32)	9	20,82 (17,19)	12,36 (2,41)	-5,45 (2,57)	-8,15 [-15,00; -1,27] p=0,0206	-1,01 [-1,96; -0,07]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline										
mit Enthesitis	11	27,09 (17,36)	12,41 (2,74)	-11,52 (2,92)	12	21,89 (14,48)	17,78 (2,60)	-6,50 (2,77)	-5,03 [-13,00; 2,97] p=0,2156	-0,50 [-1,34; 0,33]
ohne Enthesitis	11	12,54 (8,32)	1,80 (1,28)	-9,90 (1,31)	4	14,80 (10,66)	5,51 (2,13)	-5,69 (2,15)	-4,21 [-9,20; 0,78] p=0,0969	-0,92 [-2,12; 0,29]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<12	15	18,00 (14,97)	10,79 (1,97)	-9,04 (2,11)	11	20,34 (15,72)	15,56 (2,27)	-4,08 (2,40)	-4,96 [-11,30; 1,37] p=0,1235	-0,59 [-1,39; 0,20]
>=12 bis <20	3	33,00 (11,53)	0,49 (4,13)	-20,42 (4,53)	2	22,00 (7,07)	13,18 (4,69)	-9,31 (5,01)	-11,11 [-25,00; 2,77] p=0,1122	-1,06 [-3,36; 1,23]
>=20	4	16,75 (16,92)	4,56 (2,61)	-11,14 (2,94)	3	18,00 (10,39)	4,54 (3,04)	-11,00 (3,43)	-0,13 [-9,24; 8,97] p=0,9767	-0,02 [-1,52; 1,48]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Body Surface Area (BSA) affected by psoriasis										
<3%	7	18,86 (14,60)	10,98 (2,40)	-5,57 (2,64)	5	15,48 (8,69)	12,24 (2,82)	-4,49 (3,11)	-1,08 [-9,46; 7,30] p=0,7936	-0,14 [-1,29; 1,01]
≥ 3% bis <10%	4	17,50 (5,07)	8,25 (3,26)	-13,09 (3,44)	4	23,00 (23,03)	16,79 (3,26)	-4,11 (3,44)	-8,98 [-18,70; 0,73] p=0,0694	-1,13 [-2,72; 0,46]
>=10% bis <20%	5	28,20 (23,14)	6,54 (4,80)	-17,79 (4,97)	3	25,00 (10,58)	15,42 (6,07)	-9,28 (6,14)	-8,51 [-24,40; 7,40] p=0,2872	-0,68 [-2,18; 0,83]
>=20%	6	15,50 (13,26)	3,77 (2,08)	-10,89 (2,34)	4	17,60 (9,10)	7,45 (2,58)	-7,03 (2,91)	-3,86 [-11,30; 3,61] p=0,3045	-0,60 [-1,92; 0,70]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Investigator Global Assessment (IGA) Scale										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<2	6	24,00 (11,93)	12,05 (2,93)	-9,19 (3,26)	4	15,60 (8,75)	17,04 (3,65)	-4,51 (4,08)	-4,68 [-15,70; 6,34] p=0,3878	-0,53 [-1,82; 0,77]
≥2	16	18,25 (16,36)	6,34 (1,96)	-12,60 (2,08)	12	21,20 (14,73)	12,69 (2,25)	-5,85 (2,37)	-6,75 [-13,00; -0,52] p=0,0339	-0,79 [-1,57; -0,01]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: TNFα Antagonist										
Therapie erhalten	22	19,82 (15,23)	7,90 (1,69)	-11,41 (1,81)	16	20,02 (13,68)	13,42 (1,96)	-5,77 (2,09)	-5,64 [-11,10; -0,19] p=0,0427	-0,66 [-1,32; 0,01]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNFα Antagonisten										
1	17	17,53 (14,50)	8,32 (1,75)	-9,85 (1,90)	14	17,79 (9,05)	14,26 (1,91)	-3,84 (2,07)	-6,01 [-11,60; -0,47] p=0,0338	-0,75 [-1,49; -0,02]
2	5	27,60 (16,68)	8,33 (4,07)	-17,20 (4,19)	2	39,00 (35,35)	7,90 (6,58)	-16,41 (6,83)	-0,79 [-17,20; 15,62] p=0,9216	-0,07 [-1,71; 1,57]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor										
Mangelnde Wirksamkeit	13	25,92 (16,80)	9,67 (2,60)	-12,76 (2,78)	8	19,70 (16,59)	14,05 (3,27)	-8,73 (3,49)	-4,03 [-12,90; 4,83] p=0,3694	-0,39 [-1,28; 0,50]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Anderer Grund	8	9,75 (5,17)	7,34 (1,81)	-7,64 (2,00)	6	20,14 (11,41)	9,38 (2,04)	-5,03 (2,24)	-2,60 [-8,72; 3,51] p=0,3985	-0,44 [-1,51; 0,64]
Nicht zutreffend	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	2	21,21 (10,20)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline										
Therapie zur Baseline erhalten	16	18,38 (16,14)	8,45 (1,83)	-11,67 (1,96)	11	21,36 (15,19)	12,85 (2,19)	-6,94 (2,34)	-4,73 [-10,70; 1,29] p=0,1225	-0,59 [-1,38; 0,20]
Therapie zur Baseline nicht erhalten	6	23,67 (12,96)	7,13 (3,57)	-9,91 (3,89)	5	16,28 (8,23)	14,11 (3,80)	-3,69 (4,11)	-6,22 [-17,90; 5,42] p=0,2841	-0,61 [-1,83; 0,62]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline										
Therapie zur Baseline nicht erhalten	22	19,82 (15,23)	7,90 (1,69)	-11,41 (1,81)	16	20,02 (13,68)	13,42 (1,96)	-5,77 (2,09)	-5,64 [-11,10; -0,19] p=0,0427	-0,66 [-1,32; 0,01]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD										
Keine	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
1	9	14,56 (10,72)	4,14 (2,34)	-11,38 (2,54)	9	18,36 (10,42)	10,76 (2,32)	-4,42 (2,50)	-6,96 [-14,00; 0,12] p=0,0541	-0,88 [-1,85; 0,10]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
2	10	19,30 (16,81)	11,08 (2,10)	-12,08 (2,18)	2	17,00 (2,83)	12,92 (4,70)	-10,44 (4,87)	-1,64 [-12,30; 8,96] p=0,7583	-0,22 [-1,74; 1,30]
3 oder mehr	2	33,50 (12,02)	25,32 (5,76)	-0,20 (6,18)	5	24,07 (20,62)	19,55 (3,62)	-6,53 (3,88)	6,33 [-8,53; 21,19] p=0,3920	0,61 [-1,10; 2,32]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
Therapie zur Baseline erhalten	3	11,33 (11,85)	20,94 (3,71)	2,18 (4,10)	4	22,20 (12,91)	11,43 (3,05)	-6,67 (3,31)	8,85 [-2,12; 19,82] p=0,1094	1,09 [-0,64; 2,82]
Therapie zur Baseline nicht erhalten	19	21,16 (15,53)	6,03 (1,83)	-13,43 (1,96)	12	19,24 (14,33)	14,06 (2,29)	-5,44 (2,44)	-7,99 [-14,20; -1,81] p=0,0116	-0,91 [-1,68; -0,15]
Mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline										
Therapie zur Baseline erhalten	16	21,81 (16,38)	8,66 (1,89)	-11,05 (2,04)	9	19,58 (16,20)	12,13 (2,45)	-7,57 (2,62)	-3,48 [-10,00; 3,09] p=0,2967	-0,42 [-1,24; 0,41]
Therapie zur Baseline nicht erhalten	6	14,50 (11,06)	5,43 (3,27)	-13,18 (3,41)	7	20,77 (8,90)	15,05 (3,03)	-2,88 (3,15)	-10,30 [-19,60; -1,04] p=0,0297	-1,15 [-2,36; 0,06]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt b: Dargestellt anhand von Hedges' g Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TJC68: Tender Joint Count; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-G Tabelle 4-40: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	22	12,23 (12,90)	2,99 (0,98)	-6,82 (1,04)	16	9,81 (6,17)	5,58 (1,13)	-4,37 (1,20)	-2,45 [-5,59; 0,69] p=0,1252	-0,49 [-1,15; 0,16]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	11	7,27 (4,45)	2,49 (1,19)	-5,13 (1,31)	4	11,67 (8,38)	2,08 (1,93)	-4,97 (2,10)	-0,15 [-5,08; 4,77] p=0,9502	-0,03 [-1,18; 1,11]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Weiblich	11	17,18 (16,60)	3,39 (1,48)	-8,52 (1,57)	12	8,95 (5,03)	7,94 (1,40)	-4,58 (1,48)	-3,95 [-8,28; 0,38] p=0,0735	-0,74 [-1,59; 0,11]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung										
Weiß	18	11,28 (12,78)	2,88 (1,01)	-6,85 (1,08)	13	10,29 (6,41)	5,52 (1,18)	-4,28 (1,25)	-2,57 [-5,83; 0,69] p=0,1214	-0,55 [-1,28; 0,18]
Anderer Grund	4	16,50 (14,46)	3,90 (2,55)	-6,29 (2,73)	3	8,00 (5,60)	5,82 (2,83)	-4,99 (3,01)	-1,30 [-9,69; 7,10] p=0,7542	-0,20 [-1,71; 1,30]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	7	13,57 (19,65)	2,61 (1,92)	-6,58 (2,05)	4	6,75 (2,22)	6,22 (2,53)	-3,44 (2,69)	-3,14 [-9,95; 3,67] p=0,3599	-0,53 [-1,79; 0,73]
≥ 45 bis < 65	14	10,93 (9,04)	3,29 (1,07)	-6,66 (1,10)	9	10,33 (6,32)	3,79 (1,32)	-6,07 (1,35)	-0,59 [-4,04; 2,85] p=0,7338	-0,14 [-0,98; 0,70]
≥ 65	1	NA (NA)	-3,31 (3,13)	-14,88 (3,57)	3	11,78 (9,48)	10,72 (1,64)	-0,68 (1,83)	-14,20 [-22,70; -5,66] p=0,0030	-2,56 [-17,20; 12,09]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
≤ 90	15	10,73 (8,88)	3,26 (1,08)	-6,53 (1,11)	14	10,15 (6,57)	5,29 (1,11)	-4,48 (1,14)	-2,05 [-5,20; 1,10] p=0,1998	-0,47 [-1,20; 0,27]
>90	7	15,43 (19,51)	2,02 (1,78)	-7,91 (1,94)	2	8,00 (3,61)	7,53 (3,25)	-2,84 (3,50)	-5,08 [-13,10; 2,91] p=0,2097	-0,89 [-2,55; 0,78]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline										
Normal (<25)	4	14,00 (14,07)	4,76 (1,78)	-5,41 (1,64)	5	8,67 (6,41)	2,38 (1,58)	-8,34 (1,46)	2,93 [-1,50; 7,37] p=0,1895	0,80 [-0,61; 2,20]
Übergewicht (≥25 bis <30)	9	7,78 (6,10)	2,27 (1,11)	-5,39 (1,20)	5	10,83 (7,14)	4,55 (1,49)	-2,97 (1,60)	-2,42 [-6,40; 1,56] p=0,2301	-0,63 [-1,76; 0,50]
Adipös (≥30)	9	15,89 (16,92)	2,75 (1,76)	-8,65 (1,91)	6	9,90 (5,93)	9,24 (2,11)	-2,54 (2,25)	-6,10 [-12,00; -0,20] p=0,0427	-1,02 [-2,14; 0,10]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region										
Polen	6	8,00 (2,28)	1,50 (1,10)	-7,16 (0,96)	3	7,67 (1,53)	3,61 (1,56)	-5,11 (1,35)	-2,04 [-5,37; 1,29] p=0,2231	-0,78 [-2,24; 0,69]
Russland	5	14,80 (24,16)	3,12 (2,24)	-8,10 (2,34)	1	15,50 (10,61)	9,51 (4,98)	-2,26 (5,13)	-5,83 [-17,10; 5,47] p=0,3053	-0,89 [-3,21; 1,42]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Urkaine	1	NA (NA)	4,79 (2,97)	-5,10 (2,58)	4	10,75 (7,04)	3,44 (1,48)	-5,04 (1,28)	-0,06 [-6,02; 5,90] p=0,9834	-0,02 [-2,21; 2,17]
West-Europa und Nord- Amerika	5	11,20 (5,97)	3,55 (1,77)	-6,49 (1,98)	6	9,62 (6,19)	7,13 (1,59)	-2,90 (1,76)	-3,59 [-8,92; 1,74] p=0,1827	-0,75 [-2,00; 0,50]
Anderer Grund	5	17,40 (12,68)	3,27 (2,23)	-6,88 (2,43)	2	7,33 (6,66)	5,56 (3,32)	-5,23 (3,57)	-1,65 [-10,50; 7,23] p=0,7080	-0,26 [-1,91; 1,39]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)										
<1	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
≥ 1 bis <3	7	5,29 (1,60)	1,22 (0,65)	-4,45 (0,72)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
≥ 3	15	15,47 (14,60)	3,18 (1,30)	-7,42 (1,40)	16	9,81 (6,17)	6,24 (1,23)	-4,77 (1,31)	-2,65 [-6,45; 1,14] p=0,1693	-0,49 [-1,20; 0,23]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA										
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	2	39,50 (26,16)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	11	11,91 (8,83)	4,58 (1,44)	-5,91 (1,54)	7	9,79 (5,32)	8,22 (1,77)	-2,42 (1,87)	-3,49 [-8,35; 1,38] p=0,1567	-0,66 [-1,63; 0,32]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
mutilierende Arthritis	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
asymetrische periphere Arthritis	5	4,20 (1,09)	2,07 (1,14)	-5,08 (1,25)	5	8,50 (4,18)	2,39 (1,15)	-3,67 (1,27)	-1,41 [-5,16; 2,35] p=0,4571	-0,45 [-1,72; 0,81]
Spondylitis mit peripherer Arthritis	3	11,00 (8,89)	0,15 (2,62)	-10,33 (2,53)	4	11,40 (9,71)	2,19 (2,27)	-8,25 (2,20)	-2,08 [-8,82; 4,67] p=0,5390	-0,40 [-1,93; 1,13]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline										
<10	14	5,43 (1,70)	1,45 (0,61)	-4,43 (0,68)	12	6,46 (2,15)	2,83 (0,66)	-2,86 (0,74)	-1,57 [-3,56; 0,43] p=0,1228	-0,60 [-1,39; 0,19]
>=10 bis <=15	3	13,33 (1,53)	1,84 (3,40)	-9,99 (3,88)	2	12,00 (2,65)	5,37 (3,55)	-6,13 (3,86)	-3,87 [-14,80; 7,10] p=0,4735	-0,44 [-2,33; 1,44]
>15	5	30,60 (16,68)	10,47 (3,14)	-15,79 (3,49)	2	22,11 (1,02)	17,91 (4,82)	-8,64 (5,29)	-7,15 [-20,20; 5,86] p=0,2726	-0,78 [-2,53; 0,97]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline										
<10	6	4,67 (1,75)	1,20 (0,68)	-3,24 (0,76)	1	3,50 (0,71)	4,21 (1,62)	-0,22 (1,86)	-3,01 [-7,11; 1,08] p=0,1443	-1,36 [-3,74; 1,01]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
>=10 bis <=15	6	5,83 (1,47)	1,48 (1,09)	-5,28 (1,21)	8	7,67 (2,24)	3,44 (0,94)	-3,11 (1,04)	-2,17 [-5,38; 1,03] p=0,1813	-0,69 [-1,79; 0,41]
>15	10	20,60 (15,56)	5,15 (1,99)	-10,23 (2,16)	7	13,79 (7,53)	9,21 (2,31)	-6,73 (2,48)	-3,50 [-10,10; 3,10] p=0,2943	-0,49 [-1,48; 0,49]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline										
<1	5	7,80 (7,40)	0,58 (0,95)	-5,65 (1,03)	3	7,50 (3,11)	2,75 (1,21)	-3,36 (1,28)	-2,29 [-5,57; 0,98] p=0,1671	-0,88 [-2,43; 0,68]
>=1 bis <=2	16	13,06 (14,35)	4,34 (1,30)	-6,68 (1,38)	10	10,21 (6,49)	6,32 (1,63)	-4,80 (1,74)	-1,88 [-6,29; 2,54] p=0,4005	-0,33 [-1,13; 0,47]
>2	1	NA (NA)	-5,49 (3,76)	-17,19 (4,14)	3	11,00 (8,29)	7,51 (2,20)	-5,24 (2,43)	-11,95 [-22,00; -1,89] p=0,0215	-1,62 [-11,10; 7,83]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline										
<1	13	10,69 (9,24)	4,33 (1,02)	-5,40 (1,05)	4	13,59 (6,60)	9,37 (1,86)	-0,07 (1,92)	-5,33 [-9,67; -1,00] p=0,0167	-1,33 [-2,56; -0,10]
1-<2	2	5,00 (2,83)	1,09 (2,12)	-5,64 (2,37)	8	7,44 (2,07)	2,54 (1,04)	-3,98 (1,16)	-1,66 [-7,06; 3,74] p=0,5386	-0,46 [-2,03; 1,11]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
≥2	7	17,14 (18,96)	2,38 (2,28)	-10,66 (2,47)	4	10,83 (9,02)	6,08 (2,95)	-7,22 (3,16)	-3,44 [-11,50; 4,60] p=0,3958	-0,49 [-1,74; 0,77]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline										
mit Daktylitis	11	15,64 (15,54)	3,53 (1,62)	-7,79 (1,76)	7	9,90 (6,92)	5,90 (1,98)	-5,74 (2,12)	-2,05 [-7,55; 3,45] p=0,4612	-0,34 [-1,30; 0,62]
ohne Daktylitis	11	8,82 (9,07)	2,55 (1,08)	-6,28 (1,10)	9	9,70 (5,64)	5,56 (1,20)	-3,18 (1,22)	-3,11 [-6,37; 0,16] p=0,0619	-0,81 [-1,74; 0,11]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline										
mit Enthesitis	11	16,64 (16,77)	5,21 (1,58)	-6,16 (1,69)	12	9,67 (6,26)	7,96 (1,49)	-3,97 (1,58)	-2,19 [-6,81; 2,44] p=0,3511	-0,38 [-1,21; 0,45]
ohne Enthesitis	11	7,82 (5,06)	0,23 (0,81)	-6,91 (0,79)	4	10,20 (6,61)	0,81 (1,34)	-5,60 (1,31)	-1,31 [-4,34; 1,71] p=0,3916	-0,47 [-1,63; 0,69]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline										
<12	15	11,93 (13,86)	3,65 (1,17)	-6,48 (1,26)	11	10,64 (6,06)	7,08 (1,34)	-3,16 (1,44)	-3,32 [-7,08; 0,45] p=0,0840	-0,67 [-1,47; 0,14]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
>=12 bis <20	3	13,00 (8,00)	-0,63 (1,63)	-8,32 (1,61)	2	5,50 (0,71)	1,54 (1,92)	-7,36 (1,84)	-0,96 [-6,31; 4,39] p=0,7120	-0,26 [-2,08; 1,57]
>=20	4	12,75 (14,95)	4,24 (1,95)	-5,26 (1,82)	3	9,25 (8,10)	2,12 (2,24)	-7,47 (2,08)	2,21 [-3,39; 7,83] p=0,4275	0,51 [-1,04; 2,06]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Body Surface Area (BSA) affected by psoriasis										
<3%	7	10,57 (7,23)	4,13 (1,22)	-5,16 (1,36)	5	9,87 (7,23)	7,37 (1,44)	-1,93 (1,60)	-3,23 [-7,49; 1,03] p=0,1324	-0,83 [-2,05; 0,39]
≥ 3% bis <10%	4	10,25 (2,63)	1,11 (2,19)	-8,78 (2,30)	4	9,60 (3,98)	4,99 (2,16)	-4,95 (2,23)	-3,83 [-10,30; 2,59] p=0,2368	-0,74 [-2,21; 0,74]
>=10% bis <20%	5	18,40 (23,30)	2,40 (2,31)	-9,46 (2,42)	3	10,75 (8,50)	7,86 (2,94)	-4,78 (3,05)	-4,68 [-12,50; 3,18] p=0,2381	-0,76 [-2,28; 0,77]
>=20%	6	10,33 (12,18)	2,87 (1,48)	-5,43 (1,43)	4	9,20 (6,91)	1,73 (1,81)	-6,43 (1,75)	1,00 [-3,53; 5,52] p=0,6596	0,26 [-1,02; 1,53]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Investigator Global Assessment (IGA) Scale										
<2	6	13,00 (6,23)	3,95 (1,43)	-7,55 (1,60)	4	11,59 (7,31)	7,75 (1,73)	-3,73 (1,94)	-3,81 [-9,02; 1,39] p=0,1427	-0,88 [-2,24; 0,48]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
≥2	16	11,94 (14,82)	2,65 (1,16)	-6,79 (1,22)	12	9,33 (6,03)	4,91 (1,33)	-4,71 (1,38)	-2,09 [-5,72; 1,55] p=0,2586	-0,42 [-1,18; 0,34]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: TNFα Antagonist										
Therapie erhalten	22	12,23 (12,90)	2,99 (0,98)	-6,82 (1,04)	16	9,81 (6,17)	5,58 (1,13)	-4,37 (1,20)	-2,45 [-5,59; 0,69] p=0,1252	-0,49 [-1,15; 0,16]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNFα Antagonisten										
1	17	12,53 (14,38)	3,38 (1,16)	-6,48 (1,23)	14	9,55 (6,41)	6,13 (1,25)	-3,92 (1,33)	-2,56 [-6,14; 1,02] p=0,1598	-0,50 [-1,22; 0,22]
2	5	11,20 (6,65)	1,72 (1,36)	-7,75 (1,45)	2	12,00 (4,24)	2,16 (2,15)	-7,22 (2,29)	-0,53 [-6,02; 4,95] p=0,8428	-0,14 [-1,78; 1,50]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor										
Mangelnde Wirksamkeit	13	16,39 (15,49)	2,96 (1,41)	-7,57 (1,52)	8	7,20 (3,88)	5,75 (1,76)	-5,41 (1,87)	-2,16 [-7,00; 2,69] p=0,3788	-0,38 [-1,27; 0,51]
Anderer Grund	8	5,50 (1,93)	2,78 (1,19)	-5,89 (1,22)	6	12,00 (6,93)	3,05 (1,36)	-4,71 (1,39)	-1,19 [-4,95; 2,58] p=0,5322	-0,32 [-1,39; 0,74]
Nicht zutreffend	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	2	15,17 (10,14)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline										
Therapie zur Baseline erhalten	16	12,75 (14,92)	3,08 (1,19)	-6,99 (1,25)	11	9,64 (6,12)	4,19 (1,42)	-6,05 (1,47)	-0,94 [-4,76; 2,89] p=0,6294	-0,18 [-0,95; 0,59]
Therapie zur Baseline nicht erhalten	6	10,83 (5,27)	2,60 (1,47)	-6,58 (1,63)	5	10,27 (7,02)	8,37 (1,60)	-0,82 (1,78)	-5,76 [-10,60; -0,92] p=0,0207	-1,32 [-2,69; 0,05]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline										
Therapie zur Baseline nicht erhalten	22	12,23 (12,90)	2,99 (0,98)	-6,82 (1,04)	16	9,81 (6,17)	5,58 (1,13)	-4,37 (1,20)	-2,45 [-5,59; 0,69] p=0,1252	-0,49 [-1,15; 0,16]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD										
Keine	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
1	9	8,89 (6,79)	1,34 (1,31)	-7,07 (1,35)	9	9,46 (6,65)	3,10 (1,30)	-5,18 (1,32)	-1,90 [-5,64; 1,85] p=0,3182	-0,45 [-1,39; 0,49]
2	10	13,40 (16,44)	3,35 (1,57)	-7,76 (1,67)	2	8,00 (0,00)	8,36 (3,50)	-3,13 (3,73)	-4,64 [-12,80; 3,54] p=0,2616	-0,81 [-2,38; 0,76]
3 oder mehr	2	25,00 (14,14)	11,01 (4,11)	-2,29 (4,66)	5	11,06 (6,72)	10,51 (2,34)	-4,35 (2,58)	2,05 [-9,87; 13,98] p=0,7177	0,29 [-1,36; 1,95]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
Therapie zur Baseline erhalten	3	7,67 (6,35)	6,60 (2,39)	-3,14 (2,62)	4	13,80 (7,53)	2,90 (2,08)	-6,37 (2,28)	3,22 [-3,94; 10,38] p=0,3676	0,60 [-0,97; 2,17]
Therapie zur Baseline nicht erhalten	19	12,95 (13,62)	2,42 (1,06)	-7,46 (1,13)	12	8,38 (5,19)	6,50 (1,32)	-3,64 (1,40)	-3,81 [-7,38; -0,25] p=0,0360	-0,76 [-1,51; -0,01]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline										
Therapie zur Baseline erhalten	16	13,56 (14,48)	4,24 (1,17)	-6,38 (1,24)	9	9,33 (5,35)	6,59 (1,54)	-4,36 (1,61)	-2,02 [-6,05; 2,00] p=0,3220	-0,40 [-1,22; 0,43]
Therapie zur Baseline nicht erhalten	6	8,67 (7,00)	-0,04 (1,54)	-8,05 (1,66)	7	10,62 (7,78)	3,76 (1,45)	-4,06 (1,57)	-3,99 [-8,58; 0,61] p=0,0870	-0,90 [-2,07; 0,27]
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt b: Dargestellt anhand von Hedges' g Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SJC66: Swollen Joint Count; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-G Tabelle 4-41: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/22 (50,0%)	4/19 (21,1%)	3,75 [0,94; 14,96] p=0,0580	2,38 [0,90; 6,24] p=0,0792	28,90% [1,20%; 56,70%] p=0,0412
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	8/18 (44,4%)	4/15 (26,7%)	2,20 [0,50; 9,61] p=0,2979	1,67 [0,62; 4,46] p=0,3096	17,80% [-14,30%; 49,80%] p=0,2771
Anderer Grund	3/4 (75,0%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	75,00% [32,60%; 100,00%] p=0,0005
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	5/7 (71,4%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	71,40% [38,00%; 100,00%] p<0,0001
≥ 45 bis < 65	6/14 (42,9%)	4/12 (33,3%)	1,50 [0,30; 7,43] p=0,6256	1,29 [0,47; 3,51] p=0,6234	9,50% [-27,70%; 46,70%] p=0,6158
≥ 65	0/1 (0,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	9/15 (60,0%)	4/16 (25,0%)	4,50 [0,97; 20,83] p=0,0522	2,40 [0,93; 6,17] p=0,0691	35,00% [2,40%; 67,60%] p=0,0355
>90	2/7 (28,6%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)					
<1	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	2/7 (28,6%)	undefined/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 3	9/15 (60,0%)	4/19 (21,1%)	5,63 [1,24; 25,49] p=0,0223	2,85 [1,09; 7,47] p=0,0332	38,90% [8,10%; 69,80%] p=0,0133
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	0/5 (0,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482
≥1 bis ≤2	10/16 (62,5%)	2/11 (18,2%)	7,50 [1,20; 47,05] p=0,0254	3,44 [0,93; 12,74] p=0,0646	44,30% [11,40%; 77,20%] p=0,0083

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>2	1/1 (100,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1094	75,00% [32,60%; 100,00%] p=0,0005
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Investigator Global Assessment (IGA) Scale					
<2	1/6 (16,7%)	1/4 (25,0%)	0,60 [0,03; 13,58] p=0,7595	0,67 [0,06; 7,85] p=0,7473	-8,30% [-60,20%; 43,50%] p=0,7528
>=2	10/16 (62,5%)	3/15 (20,0%)	6,67 [1,32; 33,69] p=0,0184	3,13 [1,06; 9,21] p=0,0388	42,50% [11,30%; 73,70%] p=0,0076
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: TNFα Antagonist					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	11/22 (50,0%)	4/19 (21,1%)	3,75 [0,94; 14,96] p=0,0580	2,38 [0,90; 6,24] p=0,0792	28,90% [1,20%; 56,70%] p=0,0412
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNFα Antagonisten					
1	8/17 (47,1%)	3/17 (17,6%)	4,15 [0,86; 19,92] p=0,0710	2,67 [0,85; 8,37] p=0,0929	29,40% [-0,40%; 59,30%] p=0,0535
2	3/5 (60,0%)	1/2 (50,0%)	1,50 [0,06; 40,63] p=0,8231	1,20 [0,25; 5,71] p=0,8188	10,00% [-71,50%; 91,50%] p=0,8100

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Keine	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	9/16 (56,3%)	3/14 (21,4%)	4,71 [0,94; 23,68] p=0,0562	2,63 [0,88; 7,82] p=0,0833	34,80% [2,40%; 67,30%] p=0,0354
Therapie zur Baseline nicht erhalten	2/6 (33,3%)	1/5 (20,0%)	2,00 [0,13; 31,98] p=0,6374	1,67 [0,21; 13,43] p=0,6313	13,30% [-38,20%; 64,80%] p=0,6118
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie zur Baseline nicht erhalten	11/22 (50,0%)	4/19 (21,1%)	3,75 [0,94; 14,96] p=0,0580	2,38 [0,90; 6,24] p=0,0792	28,90% [1,20%; 56,70%] p=0,0412
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	1/3 (33,3%)	1/5 (20,0%)	2,00 [0,08; 51,59] p=0,6933	1,67 [0,15; 17,89] p=0,6732	13,30% [-50,50%; 77,20%] p=0,6823
Therapie zur Baseline nicht erhalten	10/19 (52,6%)	3/14 (21,4%)	4,07 [0,85; 19,43] p=0,0742	2,46 [0,83; 7,30] p=0,1061	31,20% [0,10%; 62,30%] p=0,0491

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	8/16 (50,0%)	2/12 (16,7%)	5,00 [0,82; 30,46] p=0,0736	3,00 [0,77; 11,65] p=0,1125	33,30% [1,00%; 65,70%] p=0,0433
Therapie zur Baseline nicht erhalten	3/6 (50,0%)	2/7 (28,6%)	2,50 [0,25; 24,72] p=0,4469	1,75 [0,42; 7,23] p=0,4394	21,40% [-30,70%; 73,60%] p=0,4207
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-42: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im HAQ-DI-Scores um 0,35 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/22 (0,0%)	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,50% [-24,30%; 3,30%] p=0,1349
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-43: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	22	7,54 (1,64)	4,07 (0,43)	-3,00 (0,49)	16	6,89 (2,04)	6,28 (0,50)	-0,93 (0,55)	-2,07 [-3,53; -0,61] p=0,0059	-0,90 [-1,58; -0,22]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	11	7,23 (1,71)	4,26 (0,58)	-2,68 (0,66)	4	6,20 (2,10)	4,80 (0,94)	-2,27 (1,03)	-0,42 [-2,86; 2,02] p=0,7331	-0,18 [-1,33; 0,96]
Weiblich	11	7,86 (1,59)	3,90 (0,60)	-3,28 (0,67)	12	7,21 (2,01)	6,89 (0,57)	-0,42 (0,63)	-2,85 [-4,69; -1,01] p=0,0029	-1,25 [-2,16; -0,34]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung										
Weiß	18	7,20 (1,51)	4,45 (0,47)	-2,58 (0,53)	13	7,08 (2,06)	6,17 (0,54)	-0,90 (0,60)	-1,68 [-3,27; -0,10] p=0,0374	-0,74 [-1,48; -0,00]
Anderer Grund	4	9,10 (1,43)	2,03 (1,01)	-5,34 (1,24)	3	6,20 (2,05)	7,12 (1,13)	-0,71 (1,43)	-4,63 [-9,24; -0,02] p=0,0493	-1,57 [-3,52; 0,38]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	7	7,87 (1,26)	3,88 (0,60)	-2,88 (0,66)	4	4,92 (1,22)	5,35 (0,85)	-2,16 (0,95)	-0,72 [-3,23; 1,79] p=0,5657	-0,37 [-1,61; 0,88]
≥ 45 bis < 65	14	7,46 (1,86)	4,03 (0,52)	-3,32 (0,58)	9	7,69 (1,44)	6,16 (0,63)	-1,15 (0,70)	-2,17 [-3,97; -0,37] p=0,0188	-0,98 [-1,87; -0,09]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
≥ 65	1	NA (NA)	8,06 (1,32)	1,96 (1,50)	3	6,33 (3,40)	6,65 (0,76)	0,55 (0,87)	1,42 [-2,24; 5,07] p=0,4254	0,54 [-3,26; 4,33]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline										
≤ 90	15	7,21 (1,66)	3,77 (0,48)	-3,32 (0,55)	14	6,99 (2,04)	6,11 (0,50)	-1,04 (0,56)	-2,29 [-3,85; -0,72] p=0,0047	-1,05 [-1,83; -0,27]
>90	7	8,27 (1,45)	5,04 (0,83)	-1,90 (0,92)	2	6,37 (2,37)	7,14 (1,44)	-0,52 (1,47)	-1,38 [-4,95; 2,19] p=0,4396	-0,52 [-2,12; 1,09]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline										
Normal (<25)	4	7,70 (2,55)	3,42 (0,65)	-4,72 (0,73)	5	7,97 (1,38)	5,59 (0,58)	-2,50 (0,65)	-2,22 [-4,24; -0,21] p=0,0320	-1,35 [-2,91; 0,20]
Übergewicht (≥25 bis <30)	9	7,24 (1,60)	3,50 (0,70)	-3,03 (0,80)	5	6,28 (1,94)	5,85 (0,91)	-0,87 (1,01)	-2,16 [-4,80; 0,47] p=0,1055	-0,86 [-2,01; 0,30]
Adipös (≥30)	9	7,78 (1,37)	4,96 (0,68)	-2,11 (0,75)	6	6,50 (2,45)	7,36 (0,81)	0,00 (0,88)	-2,11 [-4,46; 0,23] p=0,0767	-0,90 [-2,00; 0,20]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Polen	6	6,67 (1,31)	4,86 (0,61)	-1,03 (0,70)	3	4,40 (1,77)	5,08 (0,90)	-1,13 (1,05)	0,09 [-2,67; 2,85] p=0,9459	0,05 [-1,34; 1,43]
Russland	5	7,10 (1,90)	3,31 (0,86)	-4,63 (0,99)	1	8,40 (1,13)	8,26 (1,77)	0,23 (1,93)	-4,86 [-9,32; -0,40] p=0,0335	-1,76 [-4,49; 0,98]
Ukraine	1	NA (NA)	0,65 (0,92)	-6,54 (1,00)	4	7,78 (1,78)	5,87 (0,47)	-1,27 (0,51)	-5,26 [-7,58; -2,95] p<0,0001	-3,74 [-9,24; 1,75]
West-Europa und Nord- Amerika	5	8,04 (1,54)	5,06 (0,84)	-2,17 (0,93)	6	7,56 (1,55)	6,80 (0,75)	-0,50 (0,81)	-1,67 [-4,17; 0,82] p=0,1819	-0,75 [-2,00; 0,50]
Anderer Grund	5	8,56 (1,73)	4,03 (0,93)	-2,92 (1,04)	2	5,67 (2,15)	5,31 (1,53)	-3,59 (1,86)	0,68 [-4,29; 5,65] p=0,7778	0,24 [-1,41; 1,89]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)										
<1	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
≥ 1 bis <3	7	6,90 (1,15)	4,20 (0,57)	-2,52 (0,67)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
≥ 3	15	7,85 (1,78)	3,90 (0,54)	-3,12 (0,60)	16	6,89 (2,04)	6,27 (0,51)	-0,94 (0,56)	-2,18 [-3,82; -0,54] p=0,0099	-0,93 [-1,67; -0,18]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA										
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	2	7,85 (2,05)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	11	7,63 (1,70)	4,71 (0,59)	-2,17 (0,64)	7	6,78 (1,92)	6,93 (0,73)	-0,15 (0,77)	-2,02 [-4,02; -0,02] p=0,0479	-0,92 [-1,93; 0,08]
mutilierende Arthritis	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
asymetrische periphere Arthritis	5	7,12 (1,40)	2,95 (0,76)	-4,06 (0,88)	5	6,63 (2,22)	6,21 (0,76)	-0,84 (0,89)	-3,22 [-5,76; -0,68] p=0,0143	-1,47 [-2,95; 0,02]
Spondylitis mit peripherer Arthritis	3	8,60 (1,51)	3,65 (1,28)	-4,05 (1,46)	4	7,40 (2,37)	5,58 (1,06)	-2,40 (1,16)	-1,66 [-5,65; 2,34] p=0,3943	-0,58 [-2,15; 0,99]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline										
<10	14	7,01 (1,57)	4,08 (0,50)	-2,86 (0,57)	12	6,81 (2,27)	6,16 (0,54)	-0,82 (0,62)	-2,04 [-3,71; -0,37] p=0,0174	-0,93 [-1,74; -0,11]
>=10 bis <=15	3	8,13 (1,60)	5,54 (1,03)	-1,77 (1,16)	2	6,13 (1,70)	6,93 (1,22)	-0,70 (1,35)	-1,07 [-4,89; 2,74] p=0,5639	-0,40 [-2,26; 1,47]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
>15	5	8,68 (1,41)	4,23 (0,87)	-2,94 (0,85)	2	8,03 (0,84)	7,02 (1,32)	-0,75 (1,21)	-2,19 [-5,16; 0,77] p=0,1408	-0,99 [-2,81; 0,83]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline										
<10	6	7,05 (1,08)	3,45 (0,65)	-3,30 (0,73)	1	5,40 (2,97)	5,69 (1,64)	-2,49 (2,07)	-0,81 [-5,45; 3,83] p=0,7212	-0,38 [-2,52; 1,76]
>=10 bis <=15	6	6,92 (1,44)	5,29 (0,72)	-1,53 (0,83)	8	6,90 (2,46)	6,06 (0,62)	-0,73 (0,70)	-0,80 [-2,99; 1,39] p=0,4662	-0,37 [-1,44; 0,70]
>15	10	8,22 (1,88)	3,93 (0,65)	-3,46 (0,70)	7	7,26 (1,30)	6,51 (0,76)	-1,20 (0,81)	-2,26 [-4,41; -0,12] p=0,0389	-0,99 [-2,03; 0,05]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline										
<1	5	6,92 (1,85)	2,95 (0,83)	-3,45 (0,95)	3	4,35 (2,05)	6,07 (1,10)	-0,63 (1,25)	-2,81 [-6,10; 0,47] p=0,0901	-1,15 [-2,78; 0,49]
>=1 bis <=2	16	7,59 (1,52)	4,70 (0,45)	-2,54 (0,50)	10	7,17 (1,45)	6,14 (0,56)	-1,19 (0,63)	-1,35 [-2,97; 0,26] p=0,0989	-0,65 [-1,47; 0,16]
>2	1	NA (NA)	0,38 (1,92)	-6,94 (2,16)	3	8,68 (0,73)	8,01 (1,05)	0,09 (1,11)	-7,03 [-11,90; -2,15] p=0,0083	-2,09 [-14,10; 9,94]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline										
<1	13	7,46 (1,53)	5,09 (0,50)	-1,75 (0,56)	4	6,03 (1,16)	7,17 (0,90)	0,07 (1,01)	-1,81 [-4,15; 0,52] p=0,1254	-0,85 [-2,02; 0,31]
1-<2	2	6,55 (1,34)	3,73 (1,18)	-3,43 (1,34)	8	6,97 (2,34)	5,74 (0,58)	-1,33 (0,65)	-2,10 [-5,14; 0,95] p=0,1690	-1,03 [-2,69; 0,62]
>=2	7	7,99 (1,97)	2,39 (0,86)	-5,01 (0,97)	4	7,37 (2,10)	6,34 (1,08)	-1,34 (1,19)	-3,67 [-6,80; -0,54] p=0,0229	-1,34 [-2,76; 0,07]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline										
mit Daktylitis	11	7,57 (1,60)	4,30 (0,62)	-2,76 (0,67)	7	6,98 (1,97)	5,61 (0,76)	-1,68 (0,79)	-1,08 [-3,16; 0,99] p=0,2985	-0,48 [-1,44; 0,49]
ohne Daktylitis	11	7,52 (1,76)	3,87 (0,57)	-3,20 (0,65)	9	6,80 (2,22)	6,85 (0,63)	-0,30 (0,72)	-2,91 [-4,86; -0,96] p=0,0040	-1,29 [-2,27; -0,30]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline										
mit Enthesitis	11	7,91 (1,47)	4,22 (0,56)	-3,10 (0,61)	12	7,56 (1,38)	7,00 (0,53)	-0,43 (0,58)	-2,67 [-4,34; -0,99] p=0,0021	-1,27 [-2,19; -0,36]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ohne Enthesitis	11	7,18 (1,79)	3,88 (0,58)	-2,73 (0,66)	4	5,04 (2,57)	4,64 (0,96)	-2,20 (1,07)	-0,52 [-3,12; 2,07] p=0,6869	-0,23 [-1,38; 0,92]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline										
<12	15	6,95 (1,43)	4,46 (0,51)	-2,14 (0,58)	11	6,37 (2,20)	6,43 (0,58)	-0,26 (0,65)	-1,88 [-3,60; -0,15] p=0,0333	-0,83 [-1,64; -0,01]
≥12 bis <20	3	9,90 (0,17)	2,43 (1,45)	-5,63 (1,78)	2	7,65 (0,64)	5,71 (1,46)	-3,21 (1,72)	-2,42 [-8,94; 4,10] p=0,4277	-0,61 [-2,58; 1,36]
≥20	4	8,00 (1,30)	4,68 (0,82)	-3,90 (0,98)	3	8,22 (1,23)	6,06 (0,91)	-2,44 (1,09)	-1,46 [-4,56; 1,64] p=0,3325	-0,64 [-2,21; 0,94]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Body Surface Area (BSA) affected by psoriasis										
<3%	7	6,96 (0,81)	4,81 (0,69)	-1,67 (0,79)	5	6,08 (2,21)	5,83 (0,82)	-0,78 (0,94)	-0,89 [-3,43; 1,64] p=0,4782	-0,39 [-1,56; 0,77]
≥ 3% bis <10%	4	7,28 (2,25)	3,95 (1,05)	-2,30 (1,17)	4	5,56 (2,40)	6,25 (1,01)	-0,33 (1,10)	-1,97 [-5,30; 1,37] p=0,2378	-0,75 [-2,23; 0,73]
≥10% bis <20%	5	8,38 (1,98)	2,06 (0,72)	-5,35 (0,81)	3	7,60 (0,51)	5,76 (0,90)	-1,82 (0,98)	-3,52 [-6,10; -0,95] p=0,0087	-1,72 [-3,58; 0,14]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
≥20%	6	7,72 (1,75)	5,22 (0,69)	-3,10 (0,81)	4	8,48 (1,05)	7,11 (0,82)	-1,11 (0,98)	-1,99 [-4,64; 0,66] p=0,1344	-0,91 [-2,27; 0,46]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Investigator Global Assessment (IGA) Scale										
<2	6	7,17 (0,96)	6,15 (0,58)	-0,42 (0,64)	4	6,22 (2,75)	5,49 (0,71)	-1,24 (0,78)	0,82 [-1,28; 2,92] p=0,4305	0,47 [-0,82; 1,76]
≥2	16	7,69 (1,84)	3,25 (0,51)	-3,93 (0,57)	12	7,07 (1,88)	6,49 (0,57)	-0,83 (0,63)	-3,10 [-4,79; -1,40] p=0,0005	-1,34 [-2,18; -0,50]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: TNFα Antagonist										
Therapie erhalten	22	7,54 (1,64)	4,07 (0,43)	-3,00 (0,49)	16	6,89 (2,04)	6,28 (0,50)	-0,93 (0,55)	-2,07 [-3,53; -0,61] p=0,0059	-0,90 [-1,58; -0,22]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNFα Antagonisten										
1	17	7,33 (1,64)	3,81 (0,49)	-3,21 (0,56)	14	6,82 (2,09)	6,29 (0,53)	-0,85 (0,59)	-2,36 [-3,98; -0,75] p=0,0046	-1,02 [-1,78; -0,26]
2	5	8,26 (1,59)	5,25 (0,76)	-2,05 (0,80)	2	7,55 (1,91)	6,15 (1,18)	-1,36 (1,23)	-0,69 [-3,67; 2,29] p=0,6412	-0,33 [-1,99; 1,33]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mangelnde Wirksamkeit	13	8,35 (1,40)	4,57 (0,60)	-2,90 (0,67)	8	6,93 (1,85)	6,30 (0,74)	-1,53 (0,81)	-1,37 [-3,51; 0,77] p=0,2063	-0,56 [-1,46; 0,34]
Anderer Grund	8	6,16 (1,12)	3,31 (0,60)	-2,96 (0,69)	6	6,43 (2,47)	5,23 (0,69)	-1,07 (0,77)	-1,89 [-3,96; 0,18] p=0,0733	-0,92 [-2,05; 0,21]
Nicht zutreffend	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	2	8,35 (1,20)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline										
Therapie zur Baseline erhalten	16	7,20 (1,61)	3,91 (0,47)	-3,29 (0,54)	11	6,96 (1,90)	5,97 (0,56)	-1,30 (0,62)	-1,99 [-3,62; -0,36] p=0,0175	-0,91 [-1,72; -0,10]
Therapie zur Baseline nicht erhalten	6	8,47 (1,46)	4,55 (0,88)	-2,16 (1,00)	5	6,72 (2,61)	6,92 (0,91)	-0,11 (1,01)	-2,05 [-4,97; 0,88] p=0,1641	-0,79 [-2,05; 0,47]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline										
Therapie zur Baseline nicht erhalten	22	7,54 (1,64)	4,07 (0,43)	-3,00 (0,49)	16	6,89 (2,04)	6,28 (0,50)	-0,93 (0,55)	-2,07 [-3,53; -0,61] p=0,0059	-0,90 [-1,58; -0,22]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD										
Keine	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
1	9	7,49 (1,78)	2,69 (0,74)	-4,23 (0,83)	9	6,53 (2,23)	5,56 (0,72)	-1,56 (0,78)	-2,67 [-4,97; -0,36] p=0,0241	-1,05 [-2,05; -0,05]
2	10	7,27 (1,48)	5,28 (0,51)	-1,75 (0,57)	2	7,10 (3,39)	6,78 (1,14)	-0,28 (1,28)	-1,47 [-4,29; 1,34] p=0,2994	-0,75 [-2,31; 0,81]
3 oder mehr	2	7,95 (2,05)	5,49 (1,04)	-1,90 (1,15)	5	7,50 (1,40)	7,38 (0,65)	-0,11 (0,72)	-1,79 [-4,62; 1,04] p=0,2026	-0,93 [-2,73; 0,87]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
Therapie zur Baseline erhalten	3	6,80 (0,61)	3,92 (1,01)	-3,56 (1,15)	4	7,56 (2,92)	6,06 (0,86)	-1,42 (0,95)	-2,14 [-5,20; 0,92] p=0,1638	-0,93 [-2,60; 0,74]
Therapie zur Baseline nicht erhalten	19	7,66 (1,73)	4,13 (0,48)	-2,83 (0,54)	12	6,66 (1,70)	6,32 (0,59)	-0,84 (0,66)	-1,99 [-3,69; -0,28] p=0,0227	-0,83 [-1,59; -0,08]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline										
Therapie zur Baseline erhalten	16	7,50 (1,44)	4,47 (0,48)	-2,41 (0,54)	9	6,37 (2,31)	6,28 (0,63)	-0,86 (0,69)	-1,55 [-3,30; 0,20] p=0,0813	-0,71 [-1,55; 0,14]
Therapie zur Baseline nicht erhalten	6	7,67 (2,25)	3,01 (0,85)	-4,47 (0,96)	7	7,80 (1,05)	6,37 (0,79)	-1,09 (0,89)	-3,38 [-6,03; -0,72] p=0,0142	-1,33 [-2,58; -0,08]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt b: Dargestellt anhand von Hedges' g Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TNF: Tumornekrosefaktor; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-G Tabelle 4-44: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	22	6,64 (2,01)	4,28 (0,42)	-2,44 (0,46)	16	6,52 (2,00)	6,20 (0,49)	-0,53 (0,53)	-1,91 [-3,28; -0,53] p=0,0069	-0,88 [-1,55; -0,20]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	11	6,20 (2,07)	4,78 (0,57)	-1,73 (0,62)	4	5,80 (2,56)	4,84 (0,91)	-1,55 (0,96)	-0,18 [-2,44; 2,08] p=0,8763	-0,08 [-1,23; 1,06]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Weiblich	11	7,09 (1,95)	3,80 (0,55)	-3,11 (0,59)	12	6,85 (1,69)	6,80 (0,53)	-0,18 (0,57)	-2,93 [-4,57; -1,29] p=0,0006	-1,43 [-2,37; -0,50]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung										
Weiß	18	6,34 (2,00)	4,65 (0,47)	-2,09 (0,51)	13	6,67 (1,88)	6,02 (0,54)	-0,63 (0,58)	-1,45 [-2,98; 0,07] p=0,0620	-0,66 [-1,40; 0,07]
Anderer Grund	4	8,03 (1,63)	2,56 (0,90)	-4,09 (1,02)	3	5,95 (2,63)	7,15 (1,00)	-0,00 (1,18)	-4,09 [-7,62; -0,56] p=0,0260	-1,69 [-3,69; 0,32]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	7	6,67 (2,07)	4,39 (0,62)	-1,72 (0,62)	4	5,20 (1,67)	5,32 (0,82)	-1,07 (0,83)	-0,65 [-2,75; 1,44] p=0,5366	-0,36 [-1,60; 0,88]
≥ 45 bis < 65	14	6,59 (2,13)	4,13 (0,52)	-2,97 (0,56)	9	7,17 (1,79)	6,16 (0,63)	-0,80 (0,68)	-2,17 [-3,92; -0,41] p=0,0160	-1,00 [-1,90; -0,11]
≥ 65	1	NA (NA)	6,20 (0,73)	-0,01 (0,81)	3	5,63 (2,61)	7,32 (0,42)	1,04 (0,47)	-1,05 [-2,99; 0,89] p=0,2734	-0,74 [-5,52; 4,03]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline										

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
≤ 90	15	6,24 (2,13)	3,89 (0,49)	-2,77 (0,53)	14	6,69 (1,93)	6,02 (0,50)	-0,58 (0,54)	-2,19 [-3,67; -0,70] p=0,0043	-1,05 [-1,84; -0,27]
>90	7	7,51 (1,52)	5,16 (0,79)	-1,69 (0,86)	2	5,57 (2,51)	6,93 (1,38)	-0,15 (1,47)	-1,53 [-5,02; 1,96] p=0,3822	-0,60 [-2,22; 1,01]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline										
Normal (<25)	4	5,40 (3,02)	3,84 (0,77)	-3,38 (0,85)	5	7,82 (1,10)	5,17 (0,66)	-1,71 (0,72)	-1,68 [-4,09; 0,73] p=0,1635	-0,91 [-2,34; 0,52]
Übergewicht (≥25 bis <30)	9	6,54 (2,02)	3,90 (0,67)	-2,60 (0,74)	5	6,02 (2,00)	6,08 (0,89)	-0,48 (0,96)	-2,11 [-4,54; 0,31] p=0,0863	-0,90 [-2,07; 0,26]
Adipös (≥30)	9	7,30 (1,37)	4,85 (0,65)	-1,85 (0,70)	6	5,83 (2,25)	7,17 (0,78)	0,28 (0,84)	-2,13 [-4,35; 0,08] p=0,0588	-0,96 [-2,07; 0,15]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region										
Polen	6	5,48 (2,24)	5,09 (0,60)	-0,41 (0,64)	3	4,87 (1,88)	4,46 (0,85)	-1,12 (0,92)	0,71 [-1,54; 2,96] p=0,5285	0,40 [-1,01; 1,81]
Russland	5	5,78 (2,18)	3,37 (1,06)	-4,35 (1,20)	1	7,60 (1,27)	7,77 (1,93)	0,50 (1,99)	-4,85 [-9,63; -0,08] p=0,0466	-1,44 [-4,00; 1,12]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Urkaine	1	NA (NA)	3,46 (0,95)	-3,77 (1,04)	4	7,65 (1,08)	5,88 (0,48)	-1,28 (0,52)	-2,49 [-4,88; -0,10] p=0,0418	-1,74 [-4,94; 1,47]
West-Europa und Nord- Amerika	5	7,60 (1,47)	4,81 (0,77)	-2,01 (0,86)	6	6,87 (2,04)	6,61 (0,69)	-0,21 (0,76)	-1,80 [-4,08; 0,48] p=0,1198	-0,88 [-2,15; 0,40]
Anderer Grund	5	7,86 (1,46)	3,55 (0,86)	-3,02 (0,96)	2	5,10 (2,45)	7,41 (1,42)	-0,87 (1,85)	-2,16 [-7,02; 2,71] p=0,3620	-0,81 [-2,57; 0,95]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)										
<1	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
≥ 1 bis <3	7	5,84 (1,44)	4,19 (0,66)	-1,79 (0,74)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
≥ 3	15	7,02 (2,17)	4,21 (0,51)	-2,51 (0,55)	16	6,52 (2,00)	6,22 (0,48)	-0,57 (0,52)	-1,94 [-3,44; -0,44] p=0,0117	-0,90 [-1,64; -0,15]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA										
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	2	8,05 (1,20)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	11	6,87 (1,76)	4,77 (0,53)	-1,94 (0,57)	7	6,25 (1,66)	6,82 (0,66)	0,09 (0,71)	-2,03 [-3,85; -0,20] p=0,0297	-1,02 [-2,04; 0,00]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
mutilierende Arthritis	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
asymetrische periphere Arthritis	5	6,00 (2,09)	3,62 (0,85)	-3,03 (0,93)	5	6,78 (2,43)	5,81 (0,84)	-0,80 (0,93)	-2,23 [-4,89; 0,42] p=0,0972	-0,97 [-2,32; 0,39]
Spondylitis mit peripherer Arthritis	3	6,27 (3,70)	4,23 (1,30)	-2,83 (1,35)	4	6,62 (2,33)	5,59 (1,08)	-1,41 (1,08)	-1,43 [-5,02; 2,17] p=0,4168	-0,54 [-2,09; 1,02]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline										
<10	14	5,81 (1,87)	4,53 (0,53)	-2,05 (0,57)	12	6,58 (1,96)	5,93 (0,56)	-0,57 (0,61)	-1,48 [-3,14; 0,19] p=0,0822	-0,67 [-1,46; 0,13]
>=10 bis <=15	3	8,00 (1,80)	4,79 (0,82)	-1,86 (0,90)	2	5,43 (2,88)	6,89 (0,95)	0,07 (1,02)	-1,93 [-4,79; 0,94] p=0,1790	-0,92 [-3,10; 1,25]
>15	5	8,18 (1,23)	3,76 (0,83)	-3,67 (0,89)	2	7,33 (1,27)	6,74 (1,25)	-0,98 (1,29)	-2,69 [-5,89; 0,52] p=0,0975	-1,16 [-3,04; 0,72]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline										
<10	6	5,63 (1,60)	3,90 (0,71)	-2,22 (0,69)	1	5,15 (3,46)	5,85 (1,76)	-1,81 (1,82)	-0,41 [-4,34; 3,51] p=0,8305	-0,21 [-2,33; 1,92]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
>=10 bis <=15	6	6,02 (1,88)	5,48 (0,73)	-1,04 (0,80)	8	6,49 (2,34)	5,80 (0,63)	-0,60 (0,68)	-0,44 [-2,53; 1,66] p=0,6795	-0,21 [-1,27; 0,85]
>15	10	7,63 (2,01)	3,77 (0,54)	-3,47 (0,58)	7	6,89 (1,26)	6,67 (0,64)	-0,69 (0,69)	-2,78 [-4,58; -0,98] p=0,0030	-1,44 [-2,55; -0,33]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline										
<1	5	6,12 (2,10)	2,68 (0,87)	-3,13 (0,94)	3	3,65 (1,83)	6,22 (1,13)	0,15 (1,23)	-3,28 [-6,43; -0,13] p=0,0419	-1,34 [-3,05; 0,36]
>=1 bis <=2	16	6,60 (1,91)	5,01 (0,44)	-1,85 (0,48)	10	7,03 (1,20)	5,96 (0,55)	-0,85 (0,60)	-1,00 [-2,52; 0,53] p=0,1980	-0,51 [-1,31; 0,30]
>2	1	NA (NA)	0,49 (1,57)	-7,19 (1,78)	3	7,97 (1,00)	7,68 (0,77)	-0,44 (0,84)	-6,75 [-10,80; -2,68] p=0,0025	-2,67 [-17,90; 12,58]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline										
<1	13	6,45 (1,47)	5,12 (0,49)	-1,21 (0,53)	4	5,92 (0,65)	7,19 (0,88)	0,79 (0,95)	-2,00 [-4,17; 0,18] p=0,0715	-1,00 [-2,18; 0,19]
1-<2	2	6,35 (1,49)	3,36 (1,26)	-3,40 (1,37)	8	6,46 (2,31)	5,54 (0,62)	-1,14 (0,67)	-2,26 [-5,35; 0,83] p=0,1467	-1,08 [-2,74; 0,59]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
≥2	7	7,09 (3,03)	2,98 (0,81)	-4,33 (0,88)	4	7,00 (2,23)	6,63 (1,04)	-0,75 (1,13)	-3,58 [-6,45; -0,71] p=0,0155	-1,42 [-2,85; 0,02]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline										
mit Daktylitis	11	7,39 (1,54)	4,49 (0,57)	-2,50 (0,62)	7	6,61 (2,17)	5,71 (0,70)	-1,36 (0,74)	-1,14 [-3,08; 0,81] p=0,2466	-0,54 [-1,50; 0,43]
ohne Daktylitis	11	5,90 (2,22)	4,20 (0,59)	-2,34 (0,65)	9	6,41 (1,90)	6,61 (0,65)	0,13 (0,71)	-2,47 [-4,37; -0,57] p=0,0115	-1,11 [-2,07; -0,15]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline										
mit Enthesitis	11	7,00 (1,86)	4,68 (0,54)	-2,53 (0,58)	12	7,21 (1,12)	6,90 (0,51)	-0,28 (0,55)	-2,25 [-3,84; -0,66] p=0,0058	-1,13 [-2,02; -0,24]
ohne Enthesitis	11	6,29 (2,19)	3,78 (0,61)	-2,16 (0,65)	4	4,58 (2,73)	4,35 (1,00)	-1,77 (1,04)	-0,39 [-2,87; 2,10] p=0,7567	-0,17 [-1,32; 0,98]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline										
<12	15	6,59 (1,43)	4,45 (0,47)	-1,93 (0,53)	11	6,01 (2,20)	6,44 (0,55)	0,04 (0,60)	-1,97 [-3,55; -0,39] p=0,0152	-0,94 [-1,77; -0,12]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
>=12 bis <20	3	9,40 (0,87)	2,88 (1,13)	-4,88 (1,24)	2	6,80 (0,57)	5,43 (1,33)	-3,08 (1,46)	-1,80 [-6,50; 2,90] p=0,4201	-0,62 [-2,59; 1,36]
>=20	4	4,80 (2,49)	5,25 (1,14)	-2,38 (1,33)	3	8,00 (0,55)	5,66 (1,07)	-1,42 (1,22)	-0,95 [-5,05; 3,14] p=0,6294	-0,33 [-1,85; 1,19]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Body Surface Area (BSA) affected by psoriasis										
<3%	7	6,76 (0,64)	5,04 (0,65)	-1,37 (0,72)	5	6,02 (2,24)	6,17 (0,77)	-0,30 (0,85)	-1,07 [-3,35; 1,21] p=0,3476	-0,52 [-1,69; 0,66]
≥ 3% bis <10%	4	6,75 (2,90)	3,50 (0,92)	-2,30 (1,02)	4	4,88 (2,17)	6,38 (0,90)	0,47 (0,99)	-2,76 [-5,64; 0,11] p=0,0590	-1,20 [-2,81; 0,42]
>=10% bis <20%	5	7,74 (1,97)	2,52 (0,68)	-4,94 (0,72)	3	7,58 (0,79)	5,26 (0,85)	-2,18 (0,88)	-2,75 [-5,05; -0,46] p=0,0199	-1,51 [-3,28; 0,26]
>=20%	6	5,53 (2,39)	5,56 (0,84)	-1,92 (0,96)	4	7,80 (0,94)	6,89 (0,91)	-0,31 (1,03)	-1,61 [-4,60; 1,38] p=0,2799	-0,65 [-1,96; 0,67]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Investigator Global Assessment (IGA) Scale										
<2	6	6,95 (0,84)	5,94 (0,60)	-0,66 (0,65)	4	6,03 (2,59)	5,63 (0,74)	-1,09 (0,80)	0,43 [-1,70; 2,57] p=0,6814	0,24 [-1,03; 1,52]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
≥2	16	6,53 (2,32)	3,65 (0,51)	-3,10 (0,55)	12	6,65 (1,90)	6,38 (0,57)	-0,34 (0,62)	-2,76 [-4,40; -1,12] p=0,0011	-1,23 [-2,05; -0,41]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: TNFα Antagonist										
Therapie erhalten	22	6,64 (2,01)	4,28 (0,42)	-2,44 (0,46)	16	6,52 (2,00)	6,20 (0,49)	-0,53 (0,53)	-1,91 [-3,28; -0,53] p=0,0069	-0,88 [-1,55; -0,20]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNFα Antagonisten										
1	17	6,28 (2,05)	4,16 (0,49)	-2,44 (0,54)	14	6,46 (1,99)	6,09 (0,53)	-0,48 (0,57)	-1,96 [-3,52; -0,41] p=0,0140	-0,87 [-1,62; -0,13]
2	5	7,90 (1,38)	4,98 (0,60)	-2,40 (0,61)	2	7,00 (2,83)	6,72 (0,95)	-0,85 (0,96)	-1,55 [-3,87; 0,77] p=0,1841	-0,95 [-2,76; 0,85]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor										
Mangelnde Wirksamkeit	13	7,02 (2,30)	4,73 (0,57)	-2,37 (0,61)	8	6,48 (2,25)	6,37 (0,72)	-0,82 (0,77)	-1,55 [-3,50; 0,40] p=0,1177	-0,68 [-1,59; 0,23]
Anderer Grund	8	5,86 (1,36)	3,60 (0,61)	-2,60 (0,67)	6	6,29 (1,90)	5,24 (0,69)	-0,91 (0,76)	-1,69 [-3,71; 0,33] p=0,1004	-0,84 [-1,96; 0,28]
Nicht zutreffend	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	2	7,50 (1,41)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline										
Therapie zur Baseline erhalten	16	6,48 (1,86)	3,99 (0,48)	-2,89 (0,53)	11	6,51 (1,90)	5,85 (0,57)	-1,03 (0,61)	-1,86 [-3,45; -0,27] p=0,0220	-0,87 [-1,68; -0,07]
Therapie zur Baseline nicht erhalten	6	7,08 (2,51)	4,93 (0,70)	-1,40 (0,76)	5	6,54 (2,50)	6,88 (0,76)	0,49 (0,82)	-1,89 [-4,15; 0,37] p=0,0993	-0,93 [-2,21; 0,35]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline										
Therapie zur Baseline nicht erhalten	22	6,64 (2,01)	4,28 (0,42)	-2,44 (0,46)	16	6,52 (2,00)	6,20 (0,49)	-0,53 (0,53)	-1,91 [-3,28; -0,53] p=0,0069	-0,88 [-1,55; -0,20]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD										
Keine	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
1	9	6,63 (2,22)	2,98 (0,75)	-3,81 (0,81)	9	6,12 (2,34)	5,53 (0,73)	-1,30 (0,78)	-2,51 [-4,75; -0,26] p=0,0291	-1,00 [-1,99; -0,00]
2	10	6,43 (2,14)	5,53 (0,46)	-1,10 (0,51)	2	6,85 (1,20)	6,80 (1,03)	0,21 (1,13)	-1,31 [-3,79; 1,16] p=0,2942	-0,76 [-2,32; 0,81]
3 oder mehr	2	6,90 (0,99)	5,25 (0,78)	-1,63 (0,79)	5	7,13 (1,51)	7,30 (0,49)	0,44 (0,50)	-2,07 [-4,00; -0,14] p=0,0367	-1,55 [-3,59; 0,50]

	Guselkumab				Placebo				Guselkumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
Therapie zur Baseline erhalten	3	6,60 (0,46)	4,15 (0,94)	-2,89 (1,01)	4	6,88 (2,47)	6,03 (0,80)	-0,97 (0,85)	-1,92 [-4,59; 0,75] p=0,1539	-0,94 [-2,61; 0,73]
Therapie zur Baseline nicht erhalten	19	6,65 (2,17)	4,29 (0,46)	-2,35 (0,50)	12	6,39 (1,89)	6,27 (0,57)	-0,41 (0,62)	-1,94 [-3,53; -0,36] p=0,0167	-0,87 [-1,63; -0,11]
Mittlere absolute Veränderung im PAP VAS-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline										
Therapie zur Baseline erhalten	16	6,29 (1,94)	4,78 (0,46)	-1,65 (0,50)	9	6,07 (2,29)	6,24 (0,60)	-0,21 (0,65)	-1,44 [-3,05; 0,18] p=0,0803	-0,70 [-1,55; 0,14]
Therapie zur Baseline nicht erhalten	6	7,60 (2,06)	2,91 (0,81)	-4,44 (0,90)	7	7,29 (1,10)	6,37 (0,75)	-1,01 (0,83)	-3,43 [-5,90; -0,96] p=0,0078	-1,45 [-2,73; -0,17]
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt b: Dargestellt anhand von Hedges' g Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PAP: Patient's Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TNF: Tumornekrosefaktor; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-G Tabelle 4-45: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für absoluter LEI-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem LEI-Score = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Enthesitis zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/11 (45,5%)	1/14 (7,1%)	10,83 [1,03; 114,15] p=0,0292	6,36 [0,86; 46,86] p=0,0693	38,30% [5,90%; 70,70%] p=0,0204
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-46: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/11 (27,3%)	3/10 (30,0%)	0,88 [0,13; 5,82] p=0,8927	0,91 [0,23; 3,51] p=0,8901	-2,70% [-41,40%; 36,00%] p=0,8902

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DSS: Dactylitis Severity Score; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-47: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einem BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/3 (33,3%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-48: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit einer absoluten Verbesserung des BASDAI-Score um ≤ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis mit peripherer Arthritis, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/3 (33,3%)	1/5 (20,0%)	2,00 [0,08; 51,59] p=0,6933	1,67 [0,15; 17,89] p=0,6732	13,30% [-50,50%; 77,20%] p=0,6823
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-49: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	6/15 (40,0%)	2/14 (14,3%)	4,00 [0,65; 24,66] p=0,1282	2,80 [0,67; 11,64] p=0,1567	25,70% [-5,10%; 56,50%] p=0,1021
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-50: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/15 (26,7%)	1/14 (7,1%)	4,73 [0,46; 48,77] p=0,1717	3,73 [0,47; 29,49] p=0,2116	19,50% [-6,60%; 45,70%] p=0,1431

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-51: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/15 (46,7%)	1/14 (7,1%)	11,38 [1,17; 110,42] p=0,0194	6,53 [0,92; 46,60] p=0,0611	39,50% [10,90%; 68,10%] p=0,0068
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-52: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/22 (40,9%)	2/19 (10,5%)	5,88 [1,08; 32,01] p=0,0306	3,89 [0,95; 15,82] p=0,0581	30,40% [5,60%; 55,10%] p=0,0161
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Anderer Grund	0/4 (0,0%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Weiß	9/18 (50,0%)	2/15 (13,3%)	6,50 [1,13; 37,48] p=0,0285	3,75 [0,95; 14,76] p=0,0587	36,70% [7,90%; 65,50%] p=0,0126
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: TNFα Antagonist					
Therapie erhalten	9/22 (40,9%)	2/19 (10,5%)	5,88 [1,08; 32,01] p=0,0306	3,89 [0,95; 15,82] p=0,0581	30,40% [5,60%; 55,10%] p=0,0161
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	8/16 (50,0%)	2/14 (14,3%)	6,00 [1,00; 35,91] p=0,0418	3,50 [0,89; 13,82] p=0,0738	35,70% [5,10%; 66,30%] p=0,0222
Therapie zur Baseline nicht erhalten	1/6 (16,7%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie zur Baseline nicht erhalten	9/22 (40,9%)	2/19 (10,5%)	5,88 [1,08; 32,01] p=0,0306	3,89 [0,95; 15,82] p=0,0581	30,40% [5,60%; 55,10%] p=0,0161
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-53: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/22 (31,8%)	1/19 (5,3%)	8,40 [0,93; 76,15] p=0,0346	6,04 [0,81; 44,82] p=0,0783	26,60% [4,70%; 48,50%] p=0,0175

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-54: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Sensitivitätsanalyse für absoluten PASI-Score ≤1 zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/22 (63,6%)	3/19 (15,8%)	9,33 [2,06; 42,18] p=0,0022	4,03 [1,36; 11,93] p=0,0118	47,80% [21,90%; 73,80%] p=0,0003
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	6/11 (54,5%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	54,50% [25,10%; 84,00%] p=0,0003
Weiblich	8/11 (72,7%)	3/13 (23,1%)	8,89 [1,40; 56,58] p=0,0173	3,15 [1,10; 9,06] p=0,0332	49,70% [14,80%; 84,50%] p=0,0053
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anderer Grund	0/4 (0,0%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Weiß	14/18 (77,8%)	3/15 (20,0%)	14,00 [2,60; 75,41] p=0,0011	3,89 [1,37; 11,02] p=0,0106	57,80% [29,90%; 85,70%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	4/7 (57,1%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [20,50%; 93,80%] p=0,0022
≥ 45 bis < 65	9/14 (64,3%)	1/12 (8,3%)	19,80 [1,94; 201,63] p=0,0041	7,71 [1,14; 52,45] p=0,0367	56,00% [26,40%; 85,50%] p=0,0002
≥ 65	1/1 (100,0%)	2/3 (66,7%)	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	8/15 (53,3%)	3/16 (18,8%)	4,95 [0,99; 24,88] p=0,0479	2,84 [0,92; 8,76] p=0,0684	34,60% [2,90%; 66,30%] p=0,0323
>90	6/7 (85,7%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	85,70% [59,80%; 100,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m²) zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Normal (<25)	0/4 (0,0%)	1/6 (16,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-46,50%; 13,20%] p=0,2733
Übergewicht (≥25 bis <30)	5/9 (55,6%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	55,60% [23,10%; 88,00%] p=0,0008
Adipös (≥30)	9/9 (100,0%)	2/7 (28,6%)	NA [NA; NA] NA	3,50 [1,08; 11,29] p=0,0361	71,40% [38,00%; 100,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)					
≥ 1 bis <3	5/7 (71,4%)	0/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 3	9/15 (60,0%)	3/19 (15,8%)	8,00 [1,60; 39,97] p=0,0083	3,80 [1,24; 11,62] p=0,0192	44,20% [14,50%; 73,90%] p=0,0036
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	8/14 (57,1%)	2/13 (15,4%)	7,33 [1,16; 46,23] p=0,0276	3,71 [0,96; 14,37] p=0,0573	41,80% [9,30%; 74,30%] p=0,0118
≥10 bis ≤15	3/3 (100,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>15	3/5 (60,0%)	1/3 (33,3%)	3,00 [0,15; 59,89] p=0,4945	1,80 [0,31; 10,39] p=0,5111	26,70% [-41,80%; 95,10%] p=0,4453
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	3/5 (60,0%)	1/4 (25,0%)	4,50 [0,25; 80,56] p=0,3222	2,40 [0,38; 15,14] p=0,3516	35,00% [-25,40%; 95,40%] p=0,2558
>=1 bis <=2	11/16 (68,8%)	1/11 (9,1%)	22,00 [2,18; 221,97] p=0,0026	7,56 [1,13; 50,45] p=0,0367	59,70% [31,30%; 88,00%] p<0,0001
>2	0/1 (0,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
mit Enthesitis	8/11 (72,7%)	2/14 (14,3%)	16,00 [2,17; 118,27] p=0,0037	5,09 [1,34; 19,31] p=0,0167	58,40% [26,40%; 90,50%] p=0,0004
ohne Enthesitis	6/11 (54,5%)	1/5 (20,0%)	4,80 [0,40; 58,01] p=0,2113	2,73 [0,44; 17,07] p=0,2837	34,50% [-11,20%; 80,30%] p=0,1391
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	11/15 (73,3%)	3/13 (23,1%)	9,17 [1,63; 51,43] p=0,0092	3,18 [1,13; 8,98] p=0,0291	50,30% [18,20%; 82,30%] p=0,0021

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>=12 bis <20	1/3 (33,3%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207
>=20	2/4 (50,0%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [1,00%; 99,00%] p=0,0455
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: TNFα Antagonist					
Therapie erhalten	14/22 (63,6%)	3/19 (15,8%)	9,33 [2,06; 42,18] p=0,0022	4,03 [1,36; 11,93] p=0,0118	47,80% [21,90%; 73,80%] p=0,0003
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNFα Antagonisten					
1	11/17 (64,7%)	2/17 (11,8%)	13,75 [2,32; 81,49] p=0,0018	5,50 [1,43; 21,18] p=0,0132	52,90% [25,50%; 80,30%] p=0,0002
2	3/5 (60,0%)	1/2 (50,0%)	1,50 [0,06; 40,63] p=0,8231	1,20 [0,25; 5,71] p=0,8188	10,00% [-71,50%; 91,50%] p=0,8100
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score <= 1 zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	11/16 (68,8%)	1/14 (7,1%)	28,60 [2,89; 283,06] p=0,0007	9,63 [1,42; 65,48] p=0,0206	61,60% [35,20%; 88,00%] p<0,0001
Therapie zur Baseline nicht erhalten	3/6 (50,0%)	2/5 (40,0%)	1,50 [0,14; 16,54] p=0,7518	1,25 [0,33; 4,77] p=0,7439	10,00% [-48,70%; 68,70%] p=0,7384

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie zur Baseline nicht erhalten	14/22 (63,6%)	3/19 (15,8%)	9,33 [2,06; 42,18] p=0,0022	4,03 [1,36; 11,93] p=0,0118	47,80% [21,90%; 73,80%] p=0,0003
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	3/3 (100,0%)	1/5 (20,0%)	NA [NA; NA] NA	5,00 [0,87; 28,86] p=0,0719	80,00% [44,90%; 100,00%] p<0,0001
Therapie zur Baseline nicht erhalten	11/19 (57,9%)	2/14 (14,3%)	8,25 [1,43; 47,58] p=0,0126	4,05 [1,06; 15,46] p=0,0406	43,60% [14,80%; 72,40%] p=0,0030
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	11/16 (68,8%)	2/12 (16,7%)	11,00 [1,73; 69,96] p=0,0072	4,13 [1,12; 15,25] p=0,0337	52,10% [21,10%; 83,10%] p=0,0010
Therapie zur Baseline nicht erhalten	3/6 (50,0%)	1/7 (14,3%)	6,00 [0,42; 85,25] p=0,1814	3,50 [0,48; 25,43] p=0,2157	35,70% [-12,00%; 83,40%] p=0,1420
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-55: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/22 (63,6%)	6/19 (31,6%)	3,79 [1,03; 13,91] p=0,0431	2,02 [0,97; 4,20] p=0,0611	32,10% [3,10%; 61,10%] p=0,0303
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	6/11 (54,5%)	2/6 (33,3%)	2,40 [0,30; 19,04] p=0,4166	1,64 [0,47; 5,73] p=0,4413	21,20% [-26,60%; 69,10%] p=0,3848
Weiblich	8/11 (72,7%)	4/13 (30,8%)	6,00 [1,02; 35,37] p=0,0449	2,36 [0,97; 5,77] p=0,0588	42,00% [5,60%; 78,30%] p=0,0237
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	11/18 (61,1%)	5/15 (33,3%)	3,14 [0,75; 13,16] p=0,1175	1,83 [0,82; 4,10] p=0,1400	27,80% [-5,00%; 60,60%] p=0,0970
Anderer Grund	3/4 (75,0%)	1/4 (25,0%)	9,00 [0,37; 220,93] p=0,1859	3,00 [0,50; 17,95] p=0,2288	50,00% [-10,00%; 100,00%] p=0,1025
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<45	5/7 (71,4%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	71,40% [38,00%; 100,00%] p<0,0001
≥ 45 bis < 65	9/14 (64,3%)	4/12 (33,3%)	3,60 [0,71; 18,25] p=0,1228	1,93 [0,79; 4,70] p=0,1482	31,00% [-5,70%; 67,60%] p=0,0976
≥ 65	0/1 (0,0%)	2/3 (66,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-66,70% [-100,00%; - 13,30%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	9/15 (60,0%)	6/16 (37,5%)	2,50 [0,59; 10,62] p=0,2178	1,60 [0,75; 3,41] p=0,2228	22,50% [-11,80%; 56,80%] p=0,1987
>90	5/7 (71,4%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	71,40% [38,00%; 100,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)					
<1	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	4/7 (57,1%)	undefined/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 3	10/15 (66,7%)	6/19 (31,6%)	4,33 [1,02; 18,38] p=0,0450	2,11 [0,99; 4,48] p=0,0516	35,10% [3,40%; 66,80%] p=0,0301
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	9/14 (64,3%)	3/13 (23,1%)	6,00 [1,11; 32,55] p=0,0346	2,79 [0,96; 8,09] p=0,0597	41,20% [7,20%; 75,20%] p=0,0175
≥10 bis ≤15	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)	4,00 [0,13; 119,23] p=0,4561	2,00 [0,33; 11,97] p=0,4477	33,30% [-42,10%; 100,00%] p=0,3865
>15	3/5 (60,0%)	2/3 (66,7%)	0,75 [0,04; 14,97] p=0,8600	0,90 [0,31; 2,63] p=0,8475	-6,70% [-75,10%; 61,80%] p=0,8487
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	5/6 (83,3%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	83,30% [53,50%; 100,00%] p<0,0001
≥10 bis ≤15	3/6 (50,0%)	2/9 (22,2%)	3,50 [0,37; 32,97] p=0,2801	2,25 [0,52; 9,70] p=0,2766	27,80% [-20,60%; 76,10%] p=0,2602
>15	6/10 (60,0%)	4/8 (50,0%)	1,50 [0,23; 9,80] p=0,6801	1,20 [0,51; 2,83] p=0,6771	10,00% [-36,10%; 56,10%] p=0,6705

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	3/5 (60,0%)	2/4 (50,0%)	1,50 [0,11; 21,31] p=0,7773	1,20 [0,36; 4,04] p=0,7684	10,00% [-55,20%; 75,20%] p=0,7635
>=1 bis <=2	10/16 (62,5%)	4/11 (36,4%)	2,92 [0,59; 14,33] p=0,1900	1,72 [0,72; 4,10] p=0,2219	26,10% [-10,90%; 63,20%] p=0,1665
>2	1/1 (100,0%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
mit Daktylitis	4/11 (36,4%)	3/10 (30,0%)	1,33 [0,21; 8,29] p=0,7630	1,21 [0,35; 4,14] p=0,7588	6,40% [-33,80%; 46,50%] p=0,7563
ohne Daktylitis	10/11 (90,9%)	3/9 (33,3%)	20,00 [1,68; 238,63] p=0,0089	2,73 [1,06; 7,00] p=0,0370	57,60% [22,40%; 92,70%] p=0,0013
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
mit Enthesitis	6/11 (54,5%)	4/14 (28,6%)	3,00 [0,57; 15,77] p=0,1973	1,91 [0,71; 5,13] p=0,1998	26,00% [-11,80%; 63,70%] p=0,1776
ohne Enthesitis	8/11 (72,7%)	2/5 (40,0%)	4,00 [0,43; 37,11] p=0,2249	1,82 [0,59; 5,64] p=0,3010	32,70% [-17,60%; 83,10%] p=0,2028

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	7/15 (46,7%)	3/13 (23,1%)	2,92 [0,56; 15,05] p=0,2020	2,02 [0,65; 6,26] p=0,2221	23,60% [-10,50%; 57,70%] p=0,1750
>=12 bis <20	3/3 (100,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	50,00% [-19,30%; 100,00%] p=0,1573
>=20	4/4 (100,0%)	2/4 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	2,00 [0,75; 5,33] p=0,1656	50,00% [1,00%; 99,00%] p=0,0455
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Investigator Global Assessment (IGA) Scale					
<2	1/6 (16,7%)	2/4 (50,0%)	0,20 [0,01; 3,66] p=0,2850	0,33 [0,04; 2,56] p=0,2912	-33,30% [-90,70%; 24,00%] p=0,2547
>=2	13/16 (81,3%)	4/15 (26,7%)	11,92 [2,18; 65,15] p=0,0027	3,05 [1,27; 7,28] p=0,0122	54,60% [25,10%; 84,00%] p=0,0003
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: TNFα Antagonist					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	14/22 (63,6%)	6/19 (31,6%)	3,79 [1,03; 13,91] p=0,0431	2,02 [0,97; 4,20] p=0,0611	32,10% [3,10%; 61,10%] p=0,0303

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF α Antagonisten					
1	11/17 (64,7%)	6/17 (35,3%)	3,36 [0,82; 13,72] p=0,0911	1,83 [0,88; 3,82] p=0,1051	29,40% [-2,70%; 61,50%] p=0,0728
2	3/5 (60,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00% [17,10%; 100,00%] p=0,0062
Keine	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	9/13 (69,2%)	3/10 (30,0%)	5,25 [0,87; 31,55] p=0,0678	2,31 [0,84; 6,36] p=0,1059	39,20% [1,30%; 77,10%] p=0,0425
Anderer Grund	4/8 (50,0%)	2/7 (28,6%)	2,50 [0,29; 21,40] p=0,4142	1,75 [0,45; 6,83] p=0,4203	21,40% [-26,70%; 69,60%] p=0,3833
Nicht zutreffend	1/1 (100,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	50,00% [-19,30%; 100,00%] p=0,1573
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	10/16 (62,5%)	5/14 (35,7%)	3,00 [0,68; 13,31] p=0,1501	1,75 [0,79; 3,89] p=0,1697	26,80% [-7,70%; 61,30%] p=0,1285

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie zur Baseline nicht erhalten	4/6 (66,7%)	1/5 (20,0%)	8,00 [0,50; 127,90] p=0,1400	3,33 [0,53; 21,03] p=0,2002	46,70% [-4,80%; 98,20%] p=0,0757
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie zur Baseline nicht erhalten	14/22 (63,6%)	6/19 (31,6%)	3,79 [1,03; 13,91] p=0,0431	2,02 [0,97; 4,20] p=0,0611	32,10% [3,10%; 61,10%] p=0,0303
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	1/1 (100,0%)	undefined/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
1	7/9 (77,8%)	5/11 (45,5%)	4,20 [0,59; 30,09] p=0,1525	1,71 [0,82; 3,57] p=0,1523	32,30% [-7,70%; 72,40%] p=0,1136
2	5/10 (50,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [19,00%; 81,00%] p=0,0016
3 oder mehr	1/2 (50,0%)	1/6 (16,7%)	5,00 [0,15; 166,59] p=0,3778	3,00 [0,31; 28,84] p=0,3414	33,30% [-42,10%; 100,00%] p=0,3865
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie zur Baseline erhalten	2/3 (66,7%)	2/5 (40,0%)	3,00 [0,15; 59,89] p=0,4945	1,67 [0,44; 6,36] p=0,4546	26,70% [-41,80%; 95,10%] p=0,4453
Therapie zur Baseline nicht erhalten	12/19 (63,2%)	4/14 (28,6%)	4,29 [0,97; 18,97] p=0,0530	2,21 [0,90; 5,42] p=0,0829	34,60% [2,50%; 66,70%] p=0,0347
Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	9/16 (56,3%)	2/12 (16,7%)	6,43 [1,05; 39,33] p=0,0371	3,38 [0,89; 12,85] p=0,0745	39,60% [7,40%; 71,80%] p=0,0159
Therapie zur Baseline nicht erhalten	5/6 (83,3%)	4/7 (57,1%)	3,75 [0,27; 51,37] p=0,3271	1,46 [0,70; 3,04] p=0,3141	26,20% [-21,10%; 73,40%] p=0,2774
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-56: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im FACIT-F-Scores um 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/22 (18,2%)	2/19 (10,5%)	1,89 [0,30; 11,68] p=0,4945	1,73 [0,35; 8,41] p=0,4985	7,70% [-13,60%; 28,90%] p=0,4794
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-57: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/22 (54,5%)	3/19 (15,8%)	6,40 [1,44; 28,44] p=0,0112	3,46 [1,14; 10,44] p=0,0281	38,80% [12,30%; 65,20%] p=0,0041
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Weiß	9/18 (50,0%)	2/15 (13,3%)	6,50 [1,13; 37,48] p=0,0285	3,75 [0,95; 14,76] p=0,0587	36,70% [7,90%; 65,50%] p=0,0126
Anderer Grund	3/4 (75,0%)	1/4 (25,0%)	9,00 [0,37; 220,93] p=0,1859	3,00 [0,50; 17,95] p=0,2288	50,00% [-10,00%; 100,00%] p=0,1025
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	4/7 (57,1%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [20,50%; 93,80%] p=0,0022
≥ 45 bis < 65	8/14 (57,1%)	3/12 (25,0%)	4,00 [0,74; 21,50] p=0,1049	2,29 [0,78; 6,73] p=0,1335	32,10% [-3,50%; 67,80%] p=0,0773
≥ 65	0/1 (0,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	8/15 (53,3%)	3/16 (18,8%)	4,95 [0,99; 24,88] p=0,0479	2,84 [0,92; 8,76] p=0,0684	34,60% [2,90%; 66,30%] p=0,0323
>90	4/7 (57,1%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [20,50%; 93,80%] p=0,0022
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	4/7 (57,1%)	undefined/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 3	8/15 (53,3%)	3/19 (15,8%)	6,09 [1,24; 30,09] p=0,0221	3,38 [1,08; 10,57] p=0,0366	37,50% [7,40%; 67,60%] p=0,0145
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	3/5 (60,0%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00% [17,10%; 100,00%] p=0,0062
≥1 bis ≤2	8/16 (50,0%)	2/11 (18,2%)	4,50 [0,73; 27,74] p=0,0988	2,75 [0,72; 10,56] p=0,1407	31,80% [-1,60%; 65,30%] p=0,0624
>2	1/1 (100,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1094	75,00% [32,60%; 100,00%] p=0,0005
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Investigator Global Assessment (IGA) Scale					
<2	1/6 (16,7%)	1/4 (25,0%)	0,60 [0,03; 13,58] p=0,7595	0,67 [0,06; 7,85] p=0,7473	-8,30% [-60,20%; 43,50%] p=0,7528
≥2	11/16 (68,8%)	2/15 (13,3%)	14,30 [2,30; 88,78] p=0,0021	5,16 [1,36; 19,53] p=0,0158	55,40% [26,90%; 83,90%] p=0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: TNF α Antagonist					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	12/22 (54,5%)	3/19 (15,8%)	6,40 [1,44; 28,44] p=0,0112	3,46 [1,14; 10,44] p=0,0281	38,80% [12,30%; 65,20%] p=0,0041
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF α Antagonisten					
1	10/17 (58,8%)	2/17 (11,8%)	10,71 [1,84; 62,49] p=0,0047	5,00 [1,28; 19,50] p=0,0205	47,10% [19,10%; 75,00%] p=0,0010
2	2/5 (40,0%)	1/2 (50,0%)	0,67 [0,03; 18,06] p=0,8231	0,80 [0,14; 4,62] p=0,8030	-10,00% [-91,50%; 71,50%] p=0,8100
Keine	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	10/16 (62,5%)	2/14 (14,3%)	10,00 [1,64; 60,92] p=0,0082	4,38 [1,15; 16,68] p=0,0306	48,20% [18,20%; 78,20%] p=0,0016
Therapie zur Baseline nicht erhalten	2/6 (33,3%)	1/5 (20,0%)	2,00 [0,13; 31,98] p=0,6374	1,67 [0,21; 13,43] p=0,6313	13,30% [-38,20%; 64,80%] p=0,6118
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie zur Baseline erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie zur Baseline nicht erhalten	12/22 (54,5%)	3/19 (15,8%)	6,40 [1,44; 28,44] p=0,0112	3,46 [1,14; 10,44] p=0,0281	38,80% [12,30%; 65,20%] p=0,0041
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	2/3 (66,7%)	1/5 (20,0%)	8,00 [0,31; 206,37] p=0,2169	3,33 [0,48; 22,90] p=0,2207	46,70% [-17,20%; 100,00%] p=0,1519
Therapie zur Baseline nicht erhalten	10/19 (52,6%)	2/14 (14,3%)	6,67 [1,16; 38,25] p=0,0258	3,68 [0,95; 14,24] p=0,0587	38,30% [9,40%; 67,30%] p=0,0095
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-58: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/22 (9,1%)	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10% [-2,90%; 21,10%] p=0,1380
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-59: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/22 (54,5%)	3/19 (15,8%)	6,40 [1,44; 28,44] p=0,0112	3,46 [1,14; 10,44] p=0,0281	38,80% [12,30%; 65,20%] p=0,0041
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Männlich	4/11 (36,4%)	1/6 (16,7%)	2,86 [0,24; 33,90] p=0,4086	2,18 [0,31; 15,37] p=0,4335	19,70% [-21,50%; 60,90%] p=0,3487
Weiblich	8/11 (72,7%)	2/13 (15,4%)	14,67 [1,97; 109,20] p=0,0054	4,73 [1,26; 17,79] p=0,0216	57,30% [24,50%; 90,20%] p=0,0006
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	9/18 (50,0%)	3/15 (20,0%)	4,00 [0,83; 19,16] p=0,0790	2,50 [0,82; 7,61] p=0,1065	30,00% [-0,70%; 60,70%] p=0,0556
Anderer Grund	3/4 (75,0%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	75,00% [32,60%; 100,00%] p=0,0005
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	9/15 (60,0%)	2/16 (12,5%)	10,50 [1,73; 63,91] p=0,0066	4,80 [1,23; 18,71] p=0,0238	47,50% [17,90%; 77,10%] p=0,0017
>90	3/7 (42,9%)	1/3 (33,3%)	1,50 [0,09; 25,39] p=0,7893	1,29 [0,21; 7,89] p=0,7860	9,50% [-55,20%; 74,20%] p=0,7730
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)					
<1	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis <3	3/7 (42,9%)	undefined/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 3	9/15 (60,0%)	3/19 (15,8%)	8,00 [1,60; 39,97] p=0,0083	3,80 [1,24; 11,62] p=0,0192	44,20% [14,50%; 73,90%] p=0,0036
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
<10	8/14 (57,1%)	2/13 (15,4%)	7,33 [1,16; 46,23] p=0,0276	3,71 [0,96; 14,37] p=0,0573	41,80% [9,30%; 74,30%] p=0,0118
>=10 bis <=15	1/3 (33,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207
>15	3/5 (60,0%)	1/3 (33,3%)	3,00 [0,15; 59,89] p=0,4945	1,80 [0,31; 10,39] p=0,5111	26,70% [-41,80%; 95,10%] p=0,4453
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	3/5 (60,0%)	1/4 (25,0%)	4,50 [0,25; 80,56] p=0,3222	2,40 [0,38; 15,14] p=0,3516	35,00% [-25,40%; 95,40%] p=0,2558
>=1 bis <=2	8/16 (50,0%)	2/11 (18,2%)	4,50 [0,73; 27,74] p=0,0988	2,75 [0,72; 10,56] p=0,1407	31,80% [-1,60%; 65,30%] p=0,0624

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>2	1/1 (100,0%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
mit Daktylitis	2/11 (18,2%)	2/10 (20,0%)	0,89 [0,10; 7,86] p=0,9176	0,91 [0,16; 5,30] p=0,9156	-1,80% [-35,50%; 31,90%] p=0,9157
ohne Daktylitis	10/11 (90,9%)	1/9 (11,1%)	80,00 [4,30; 1488,60] p=0,0005	8,18 [1,28; 52,42] p=0,0265	79,80% [53,10%; 100,00%] p<0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
mit Enthesitis	4/11 (36,4%)	1/14 (7,1%)	7,43 [0,69; 79,96] p=0,0757	5,09 [0,66; 39,31] p=0,1186	29,20% [-2,20%; 60,70%] p=0,0687
ohne Enthesitis	8/11 (72,7%)	2/5 (40,0%)	4,00 [0,43; 37,11] p=0,2249	1,82 [0,59; 5,64] p=0,3010	32,70% [-17,60%; 83,10%] p=0,2028
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Investigator Global Assessment (IGA) Scale					
<2	1/6 (16,7%)	1/4 (25,0%)	0,60 [0,03; 13,58] p=0,7595	0,67 [0,06; 7,85] p=0,7473	-8,30% [-60,20%; 43,50%] p=0,7528
≥2	11/16 (68,8%)	2/15 (13,3%)	14,30 [2,30; 88,78] p=0,0021	5,16 [1,36; 19,53] p=0,0158	55,40% [26,90%; 83,90%] p=0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: TNF α Antagonist					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	12/22 (54,5%)	3/19 (15,8%)	6,40 [1,44; 28,44] p=0,0112	3,46 [1,14; 10,44] p=0,0281	38,80% [12,30%; 65,20%] p=0,0041
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNF α Antagonisten					
1	10/17 (58,8%)	3/17 (17,6%)	6,67 [1,38; 32,28] p=0,0149	3,33 [1,11; 10,03] p=0,0321	41,20% [11,60%; 70,80%] p=0,0064
2	2/5 (40,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679
Keine	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	9/16 (56,3%)	3/14 (21,4%)	4,71 [0,94; 23,68] p=0,0562	2,63 [0,88; 7,82] p=0,0833	34,80% [2,40%; 67,30%] p=0,0354
Therapie zur Baseline nicht erhalten	3/6 (50,0%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [10,00%; 90,00%] p=0,0143
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie zur Baseline erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie zur Baseline nicht erhalten	12/22 (54,5%)	3/19 (15,8%)	6,40 [1,44; 28,44] p=0,0112	3,46 [1,14; 10,44] p=0,0281	38,80% [12,30%; 65,20%] p=0,0041
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	1/3 (33,3%)	2/5 (40,0%)	0,75 [0,04; 14,97] p=0,8600	0,83 [0,12; 5,72] p=0,8529	-6,70% [-75,10%; 61,80%] p=0,8487
Therapie zur Baseline nicht erhalten	11/19 (57,9%)	1/14 (7,1%)	17,88 [1,93; 165,99] p=0,0032	8,11 [1,18; 55,69] p=0,0333	50,80% [24,80%; 76,70%] p=0,0001
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	8/16 (50,0%)	2/12 (16,7%)	5,00 [0,82; 30,46] p=0,0736	3,00 [0,77; 11,65] p=0,1125	33,30% [1,00%; 65,70%] p=0,0433
Therapie zur Baseline nicht erhalten	4/6 (66,7%)	1/7 (14,3%)	12,00 [0,80; 180,97] p=0,0630	4,67 [0,70; 31,22] p=0,1122	52,40% [6,60%; 98,10%] p=0,0249

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-60: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/22 (54,5%)	3/19 (15,8%)	6,40 [1,44; 28,44] p=0,0112	3,46 [1,14; 10,44] p=0,0281	38,80% [12,30%; 65,20%] p=0,0041
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-61: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/22 (63,6%)	12/19 (63,2%)	1,02 [0,28; 3,65] p=0,9750	1,01 [0,63; 1,61] p=0,9747	0,50% [-29,10%; 30,10%] p=0,9747
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	8/11 (72,7%)	4/6 (66,7%)	1,33 [0,15; 11,50] p=0,7993	1,09 [0,56; 2,13] p=0,7996	6,10% [-39,90%; 52,10%] p=0,7962
Weiblich	6/11 (54,5%)	8/13 (61,5%)	0,75 [0,15; 3,83] p=0,7346	0,89 [0,45; 1,77] p=0,7318	-7,00% [-46,60%; 32,60%] p=0,7290
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	11/18 (61,1%)	9/15 (60,0%)	1,05 [0,26; 4,26] p=0,9489	1,02 [0,58; 1,77] p=0,9482	1,10% [-32,40%; 34,60%] p=0,9482
Anderer Grund	3/4 (75,0%)	3/4 (75,0%)	1,00 [0,04; 24,55] p=1,0000	1,00 [0,45; 2,23] p=1,0000	0,00% [-60,00%; 60,00%] p=1,0000
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	2/7 (28,6%)	3/4 (75,0%)	0,13 [0,01; 2,18] p=0,1561	0,38 [0,10; 1,40] p=0,1459	-46,40% [-100,00%; 7,60%] p=0,0894

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 45 bis < 65	11/14 (78,6%)	7/12 (58,3%)	2,62 [0,47; 14,58] p=0,2744	1,35 [0,78; 2,34] p=0,2893	20,20% [-15,00%; 55,50%] p=0,2600
≥ 65	1/1 (100,0%)	2/3 (66,7%)	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Gewicht (kg) zu Baseline					
≤ 90	10/15 (66,7%)	9/16 (56,3%)	1,56 [0,36; 6,69] p=0,5583	1,19 [0,68; 2,08] p=0,5528	10,40% [-23,60%; 44,50%] p=0,5489
>90	4/7 (57,1%)	3/3 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,57 [0,30; 1,08] p=0,0873	-42,90% [-79,50%; -6,20%] p=0,0219
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m²) zu Baseline					
Normal (<25)	3/4 (75,0%)	4/6 (66,7%)	1,50 [0,09; 25,39] p=0,7893	1,13 [0,51; 2,50] p=0,7730	8,30% [-48,40%; 65,10%] p=0,7736
Übergewicht (≥25 bis <30)	6/9 (66,7%)	4/6 (66,7%)	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,48; 2,08] p=1,0000	0,00% [-48,70%; 48,70%] p=1,0000
Adipös (≥30)	5/9 (55,6%)	4/7 (57,1%)	0,94 [0,13; 6,88] p=0,9510	0,97 [0,41; 2,31] p=0,9493	-1,60% [-50,60%; 47,40%] p=0,9493
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	3/7 (42,9%)	undefined/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 3	11/15 (73,3%)	12/19 (63,2%)	1,60 [0,37; 7,02] p=0,5350	1,16 [0,73; 1,84] p=0,5239	10,20% [-21,00%; 41,30%] p=0,5222
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	1/2 (50,0%)	undefined/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	7/11 (63,6%)	5/8 (62,5%)	1,05 [0,16; 6,92] p=0,9606	1,02 [0,51; 2,05] p=0,9597	1,10% [-42,80%; 45,10%] p=0,9596
mutilierende Arthritis	1/1 (100,0%)	undefined/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
asymetrische periphere Arthritis	3/5 (60,0%)	4/6 (66,7%)	0,75 [0,06; 8,83] p=0,8273	0,90 [0,36; 2,24] p=0,8209	-6,70% [-63,80%; 50,50%] p=0,8192
Spondylitis mit peripherer Arthritis	2/3 (66,7%)	3/5 (60,0%)	1,33 [0,07; 26,62] p=0,8600	1,11 [0,38; 3,25] p=0,8475	6,70% [-61,80%; 75,10%] p=0,8487
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<10	8/14 (57,1%)	8/13 (61,5%)	0,83 [0,18; 3,88] p=0,8197	0,93 [0,50; 1,74] p=0,8162	-4,40% [-41,40%; 32,60%] p=0,8160
≥10 bis ≤15	3/3 (100,0%)	2/3 (66,7%)	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207
>15	3/5 (60,0%)	2/3 (66,7%)	0,75 [0,04; 14,97] p=0,8600	0,90 [0,31; 2,63] p=0,8475	-6,70% [-75,10%; 61,80%] p=0,8487
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
<10	4/6 (66,7%)	2/2 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,67 [0,38; 1,17] p=0,1601	-33,30% [-71,10%; 4,40%] p=0,0833
≥10 bis ≤15	3/6 (50,0%)	6/9 (66,7%)	0,50 [0,06; 4,15] p=0,5329	0,75 [0,30; 1,89] p=0,5417	-16,70% [-67,20%; 33,80%] p=0,5176
>15	7/10 (70,0%)	4/8 (50,0%)	2,33 [0,34; 16,18] p=0,4006	1,40 [0,63; 3,13] p=0,4115	20,00% [-24,80%; 64,80%] p=0,3816
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	3/5 (60,0%)	2/4 (50,0%)	1,50 [0,11; 21,31] p=0,7773	1,20 [0,36; 4,04] p=0,7684	10,00% [-55,20%; 75,20%] p=0,7635

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>=1 bis <=2	10/16 (62,5%)	7/11 (63,6%)	0,95 [0,19; 4,68] p=0,9530	0,98 [0,55; 1,76] p=0,9520	-1,10% [-38,20%; 35,90%] p=0,9520
>2	1/1 (100,0%)	3/4 (75,0%)	NA [NA; NA] NA	1,33 [0,76; 2,35] p=0,3190	25,00% [-17,40%; 67,40%] p=0,2482
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<1	9/13 (69,2%)	4/4 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,69 [0,48; 0,99] p=0,0467	-30,80% [-55,90%; -5,70%] p=0,0162
1-<2	1/2 (50,0%)	4/9 (44,4%)	1,25 [0,06; 26,87] p=0,8918	1,13 [0,23; 5,39] p=0,8828	5,60% [-71,00%; 82,10%] p=0,8868
>=2	4/7 (57,1%)	4/6 (66,7%)	0,67 [0,07; 6,41] p=0,7353	0,86 [0,36; 2,02] p=0,7239	-9,50% [-62,10%; 43,10%] p=0,7227
Unbekannt	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Daktylitis zu Baseline					
mit Daktylitis	7/11 (63,6%)	7/10 (70,0%)	0,75 [0,12; 4,66] p=0,7630	0,91 [0,50; 1,66] p=0,7569	-6,40% [-46,50%; 33,80%] p=0,7563

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ohne Daktylitis	7/11 (63,6%)	5/9 (55,6%)	1,40 [0,23; 8,46] p=0,7206	1,15 [0,55; 2,39] p=0,7174	8,10% [-35,10%; 51,20%] p=0,7136
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Enthesitis zu Baseline					
mit Enthesitis	6/11 (54,5%)	10/14 (71,4%)	0,48 [0,09; 2,52] p=0,3924	0,76 [0,41; 1,44] p=0,4038	-16,90% [-54,60%; 20,90%] p=0,3808
ohne Enthesitis	8/11 (72,7%)	2/5 (40,0%)	4,00 [0,43; 37,11] p=0,2249	1,82 [0,59; 5,64] p=0,3010	32,70% [-17,60%; 83,10%] p=0,2028
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: PASI-Wert zu Baseline					
<12	10/15 (66,7%)	9/13 (69,2%)	0,89 [0,18; 4,38] p=0,8869	0,96 [0,58; 1,60] p=0,8845	-2,60% [-37,20%; 32,10%] p=0,8846
>=12 bis <20	2/3 (66,7%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143
>=20	2/4 (50,0%)	3/4 (75,0%)	0,33 [0,02; 6,65] p=0,4945	0,67 [0,21; 2,07] p=0,4825	-25,00% [-89,80%; 39,80%] p=0,4497
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Investigator Global Assessment (IGA) Scale					
<2	4/6 (66,7%)	2/4 (50,0%)	2,00 [0,15; 26,73] p=0,6171	1,33 [0,43; 4,13] p=0,6183	16,70% [-45,20%; 78,50%] p=0,5973

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥2	10/16 (62,5%)	10/15 (66,7%)	0,83 [0,19; 3,64] p=0,8116	0,94 [0,56; 1,58] p=0,8084	-4,20% [-37,80%; 29,50%] p=0,8082
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: TNFα Antagonist					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	14/22 (63,6%)	12/19 (63,2%)	1,02 [0,28; 3,65] p=0,9750	1,01 [0,63; 1,61] p=0,9747	0,50% [-29,10%; 30,10%] p=0,9747
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger TNFα Antagonisten					
1	10/17 (58,8%)	10/17 (58,8%)	1,00 [0,26; 3,92] p=1,0000	1,00 [0,57; 1,75] p=1,0000	0,00% [-33,10%; 33,10%] p=1,0000
2	4/5 (80,0%)	2/2 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,80 [0,52; 1,24] p=0,3183	-20,00% [-55,10%; 15,10%] p=0,2635
Keine	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNF-Inhibitor					
Mangelnde Wirksamkeit	8/13 (61,5%)	7/10 (70,0%)	0,69 [0,12; 3,96] p=0,6795	0,88 [0,49; 1,59] p=0,6692	-8,50% [-47,30%; 30,30%] p=0,6691

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anderer Grund	5/8 (62,5%)	4/7 (57,1%)	1,25 [0,16; 9,92] p=0,8383	1,09 [0,47; 2,52] p=0,8337	5,40% [-44,30%; 55,00%] p=0,8327
Nicht zutreffend	1/1 (100,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	50,00% [-19,30%; 100,00%] p=0,1573
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	10/16 (62,5%)	8/14 (57,1%)	1,25 [0,29; 5,41] p=0,7689	1,09 [0,60; 1,98] p=0,7665	5,40% [-29,80%; 40,50%] p=0,7651
Therapie zur Baseline nicht erhalten	4/6 (66,7%)	4/5 (80,0%)	0,50 [0,03; 7,99] p=0,6374	0,83 [0,41; 1,71] p=0,6176	-13,30% [-64,80%; 38,20%] p=0,6118
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie zur Baseline nicht erhalten	14/22 (63,6%)	12/19 (63,2%)	1,02 [0,28; 3,65] p=0,9750	1,01 [0,63; 1,61] p=0,9747	0,50% [-29,10%; 30,10%] p=0,9747
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD					
Keine	0/1 (0,0%)	undefined/0 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1	5/9 (55,6%)	5/11 (45,5%)	1,50 [0,26; 8,82] p=0,6613	1,22 [0,51; 2,92] p=0,6520	10,10% [-33,70%; 53,90%] p=0,6514
2	7/10 (70,0%)	2/2 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,70 [0,47; 1,05] p=0,0849	-30,00% [-58,40%; -1,60%] p=0,0384
3 oder mehr	2/2 (100,0%)	5/6 (83,3%)	NA [NA; NA] NA	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3180	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	2/3 (66,7%)	2/5 (40,0%)	3,00 [0,15; 59,89] p=0,4945	1,67 [0,44; 6,36] p=0,4546	26,70% [-41,80%; 95,10%] p=0,4453
Therapie zur Baseline nicht erhalten	12/19 (63,2%)	10/14 (71,4%)	0,69 [0,15; 3,04] p=0,6238	0,88 [0,55; 1,43] p=0,6132	-8,30% [-40,40%; 23,80%] p=0,6136
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
Therapie zur Baseline erhalten	8/16 (50,0%)	10/12 (83,3%)	0,20 [0,03; 1,22] p=0,0736	0,60 [0,35; 1,04] p=0,0694	-33,30% [-65,70%; -1,00%] p=0,0433
Therapie zur Baseline nicht erhalten	6/6 (100,0%)	2/7 (28,6%)	NA [NA; NA] NA	3,50 [1,08; 11,29] p=0,0361	71,40% [38,00%; 100,00%] p<0,0001

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-62: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/22 (9,1%)	2/19 (10,5%)	0,85 [0,11; 6,70] p=0,8787	0,86 [0,13; 5,55] p=0,8773	-1,40% [-19,70%; 16,90%] p=0,8778
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-63: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/22 (4,5%)	1/19 (5,3%)	0,86 [0,05; 14,71] p=0,9163	0,86 [0,06; 12,89] p=0,9153	-0,70% [-14,00%; 12,60%] p=0,9157
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-64: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/22 (0,0%)	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-15,80% [-32,20%; 0,60%] p=0,0591

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-65: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 (DISCOVER 1)

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	6/22 (27,3%)	4/19 (21,1%)	1,41 [0,33; 5,98] p=0,6478	1,29 [0,43; 3,92] p=0,6465	6,20% [-19,90%; 32,30%] p=0,6407
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: TNFα Antagonist					
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Therapie erhalten	6/22 (27,3%)	4/19 (21,1%)	1,41 [0,33; 5,98] p=0,6478	1,29 [0,43; 3,92] p=0,6465	6,20% [-19,90%; 32,30%] p=0,6407
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					

	Guselkumab	Placebo	Guselkumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie zur Baseline erhalten	4/16 (25,0%)	4/14 (28,6%)	0,83 [0,17; 4,21] p=0,8282	0,88 [0,27; 2,86] p=0,8253	-3,60% [-35,40%; 28,20%] p=0,8257
Therapie zur Baseline nicht erhalten	2/6 (33,3%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Studie PSUMMIT 2

Anhang 4-G Tabelle 4-66: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACR 20-Ansprechen zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/26 (50,0%)	5/24 (20,8%)	3,80 [1,09; 13,26] p=0,0336	2,40 [1,01; 5,73] p=0,0484	29,20% [4,00%; 54,30%] p=0,0231
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	4/9 (44,4%)	4/13 (30,8%)	1,80 [0,31; 10,52] p=0,5218	1,44 [0,48; 4,32] p=0,5103	13,70% [-27,40%; 54,70%] p=0,5136
Weiblich	9/17 (52,9%)	1/11 (9,1%)	11,25 [1,17; 108,41] p=0,0202	5,82 [0,85; 39,79] p=0,0723	43,90% [14,70%; 73,00%] p=0,0032
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	5/9 (55,6%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	55,60% [23,10%; 88,00%] p=0,0008
≥ 45 bis < 65	8/16 (50,0%)	5/18 (27,8%)	2,60 [0,63; 10,79] p=0,1898	1,80 [0,74; 4,39] p=0,1963	22,20% [-9,80%; 54,30%] p=0,1744
≥ 65	0/1 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ACR 20-Ansprechen Subgruppe: Abstammung					
Weiß	13/26 (50,0%)	5/24 (20,8%)	3,80 [1,09; 13,26] p=0,0336	2,40 [1,01; 5,73] p=0,0484	29,20% [4,00%; 54,30%] p=0,0231
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	3/5 (60,0%)	1/4 (25,0%)	4,50 [0,25; 80,56] p=0,3222	2,40 [0,38; 15,14] p=0,3516	35,00% [-25,40%; 95,40%] p=0,2558
Übergewicht (≥25 bis <30)	3/7 (42,9%)	1/8 (12,5%)	5,25 [0,40; 68,95] p=0,2000	3,43 [0,45; 25,93] p=0,2326	30,40% [-12,90%; 73,60%] p=0,1687
Adipös (≥30)	7/14 (50,0%)	3/12 (25,0%)	3,00 [0,56; 16,01] p=0,2002	2,00 [0,66; 6,08] p=0,2215	25,00% [-10,90%; 60,90%] p=0,1718
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: Geografische Region					
Europa	5/13 (38,5%)	2/8 (25,0%)	1,88 [0,27; 13,20] p=0,5351	1,54 [0,39; 6,13] p=0,5416	13,50% [-26,50%; 53,50%] p=0,5095
Nord-Amerika	8/13 (61,5%)	3/16 (18,8%)	6,93 [1,29; 37,22] p=0,0203	3,28 [1,08; 9,93] p=0,0353	42,80% [10,20%; 75,40%] p=0,0102
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: PsA duration (year)					
<1	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis <3	4/6 (66,7%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [28,90%; 100,00%] p=0,0005
3 oder mehr	9/19 (47,4%)	5/20 (25,0%)	2,70 [0,70; 10,46] p=0,1508	1,90 [0,77; 4,64] p=0,1616	22,40% [-7,00%; 51,80%] p=0,1359
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
≥5 bis <10	1/1 (100,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1094	75,00% [32,60%; 100,00%] p=0,0005
≥10 bis <15	2/4 (50,0%)	2/8 (25,0%)	3,00 [0,24; 37,67] p=0,4070	2,00 [0,42; 9,42] p=0,3806	25,00% [-32,50%; 82,50%] p=0,3938
≥15	10/21 (47,6%)	2/12 (16,7%)	4,54 [0,80; 25,98] p=0,0800	2,86 [0,75; 10,94] p=0,1253	31,00% [0,90%; 61,00%] p=0,0433
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	6/10 (60,0%)	1/7 (14,3%)	9,00 [0,76; 106,00] p=0,0675	4,20 [0,64; 27,63] p=0,1354	45,70% [5,80%; 85,60%] p=0,0248
≥1 bis ≤2	6/9 (66,7%)	4/14 (28,6%)	5,00 [0,82; 30,46] p=0,0786	2,33 [0,90; 6,02] p=0,0799	38,10% [-0,70%; 76,90%] p=0,0545

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>2	1/7 (14,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-11,60%; 40,20%] p=0,2801
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<6	5/8 (62,5%)	1/6 (16,7%)	8,33 [0,63; 110,02] p=0,0984	3,75 [0,58; 24,28] p=0,1655	45,80% [0,90%; 90,70%] p=0,0453
>=6 bis <10	3/3 (100,0%)	2/6 (33,3%)	NA [NA; NA] NA	3,00 [0,97; 9,30] p=0,0571	66,70% [28,90%; 100,00%] p=0,0005
>=10 bis <20	0/3 (0,0%)	1/3 (33,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207
>=20	5/12 (41,7%)	1/9 (11,1%)	5,71 [0,53; 61,41] p=0,1344	3,75 [0,53; 26,77] p=0,1875	30,60% [-4,10%; 65,20%] p=0,0838
<10	8/11 (72,7%)	3/12 (25,0%)	8,00 [1,24; 51,51] p=0,0252	2,91 [1,02; 8,27] p=0,0451	47,70% [11,80%; 83,70%] p=0,0093
>=10	5/15 (33,3%)	2/12 (16,7%)	2,50 [0,39; 16,05] p=0,3352	2,00 [0,47; 8,56] p=0,3500	16,70% [-15,20%; 48,50%] p=0,3049

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
ja	13/26 (50,0%)	5/24 (20,8%)	3,80 [1,09; 13,26] p=0,0336	2,40 [1,01; 5,73] p=0,0484	29,20% [4,00%; 54,30%] p=0,0231
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: DMARD					
Therapie erhalten	13/26 (50,0%)	5/24 (20,8%)	3,80 [1,09; 13,26] p=0,0336	2,40 [1,01; 5,73] p=0,0484	29,20% [4,00%; 54,30%] p=0,0231
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD					
1 bis 2	12/22 (54,5%)	4/21 (19,0%)	5,10 [1,29; 20,17] p=0,0174	2,86 [1,10; 7,48] p=0,0318	35,50% [8,80%; 62,20%] p=0,0093
3 oder mehr	1/4 (25,0%)	1/3 (33,3%)	0,67 [0,03; 18,06] p=0,8231	0,75 [0,07; 7,73] p=0,8090	-8,30% [-76,50%; 59,80%] p=0,8106
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
ja	4/9 (44,4%)	2/5 (40,0%)	1,20 [0,13; 11,05] p=0,8767	1,11 [0,30; 4,07] p=0,8736	4,40% [-49,40%; 58,30%] p=0,8714
nein	9/17 (52,9%)	3/19 (15,8%)	6,00 [1,26; 28,50] p=0,0199	3,35 [1,08; 10,39] p=0,0360	37,20% [8,30%; 66,00%] p=0,0116

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ACR 20-Ansprechen, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
ja	9/17 (52,9%)	3/18 (16,7%)	5,63 [1,18; 26,85] p=0,0259	3,18 [1,03; 9,79] p=0,0442	36,30% [7,00%; 65,60%] p=0,0153
nein	4/9 (44,4%)	2/6 (33,3%)	1,60 [0,19; 13,70] p=0,6776	1,33 [0,35; 5,13] p=0,6755	11,10% [-38,70%; 60,90%] p=0,6617
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-67: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACR 70-Ansprechen zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ACR 70-Ansprechen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/26 (11,5%)	1/24 (4,2%)	3,00 [0,29; 31,01] p=0,3420	2,77 [0,31; 24,85] p=0,3629	7,40% [-7,30%; 22,00%] p=0,3241

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-68: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für mittlere absolute Veränderung im TJC68-Score zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
TJC68, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	26	27,65 (14,13)	16,34 (2,15)	-9,66 (2,31)	23	19,88 (14,07)	24,40 (2,31)	-1,81 (2,49)	-7,85 [-14,60; -1,09] p=0,0231	-0,65 [-1,23; -0,07]
TJC68, Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	9	30,56 (15,68)	10,14 (3,27)	-11,90 (3,56)	12	16,08 (8,30)	17,96 (2,75)	-4,18 (2,97)	-7,72 [-17,50; 2,11] p=0,1206	-0,71 [-1,60; 0,19]
Weiblich	17	26,12 (13,49)	19,31 (2,77)	-9,09 (2,98)	11	24,36 (18,21)	30,37 (3,46)	1,90 (3,71)	-10,99 [-20,40; -1,58] p=0,0225	-0,87 [-1,66; -0,07]
TJC68, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline										

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<45	9	26,11 (13,50)	8,86 (3,35)	-16,58 (3,55)	4	19,00 (11,34)	32,06 (5,10)	6,13 (5,41)	-22,71 [-35,70; -9,70] p=0,0010	-1,98 [-3,46; -0,49]
≥ 45 bis < 65	16	29,31 (14,85)	19,91 (2,57)	-6,19 (2,77)	17	20,17 (15,55)	21,77 (2,50)	-4,46 (2,70)	-1,73 [-9,49; 6,04] p=0,6601	-0,15 [-0,83; 0,53]
≥ 65	1	NA (NA)	22,89 (8,85)	-4,70 (9,53)	2	19,00 (7,07)	32,65 (6,23)	5,19 (6,71)	-9,88 [-34,50; 14,76] p=0,3967	0,00 [-2,40; 2,40]
TJC68, Subgruppe: Abstammung										
Weiß	26	27,65 (14,13)	16,58 (2,16)	-9,71 (2,33)	23	19,88 (14,07)	24,59 (2,33)	-1,92 (2,51)	-7,79 [-14,60; -0,99] p=0,0250	-0,64 [-1,22; -0,07]
Other	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
TJC68, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline										
Normal (<25)	5	17,60 (4,83)	13,16 (3,61)	-8,83 (3,91)	3	18,00 (7,39)	16,72 (4,47)	-4,84 (4,83)	-4,00 [-16,40; 8,41] p=0,5188	-0,40 [-1,86; 1,05]
Übergewicht (≥25 bis <30)	7	34,43 (16,75)	16,22 (4,50)	-10,06 (4,89)	8	17,88 (9,23)	30,52 (4,25)	4,09 (4,63)	-14,14 [-28,60; 0,30] p=0,0547	-1,02 [-2,12; 0,08]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Adipös (≥30)	14	27,86 (13,56)	17,01 (2,96)	-10,27 (3,17)	12	21,83 (18,33)	23,12 (3,23)	-4,40 (3,47)	-5,88 [-15,20; 3,50] p=0,2159	-0,48 [-1,26; 0,31]
TJC68, Subgruppe: Geografische Region										
Europa	13	26,61 (12,17)	15,68 (2,67)	-10,01 (2,84)	8	17,75 (10,01)	20,29 (3,48)	-5,93 (3,71)	-4,08 [-13,40; 5,23] p=0,3869	-0,38 [-1,27; 0,51]
Nord-Amerika	13	28,69 (16,30)	16,91 (3,19)	-9,29 (3,44)	15	20,94 (15,91)	26,21 (2,96)	-0,12 (3,19)	-9,18 [-18,60; 0,23] p=0,0558	-0,72 [-1,49; 0,05]
TJC68, Subgruppe: PsA duration (year)										
<1	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
≥ 1 bis <3	6	27,17 (13,88)	4,97 (2,90)	-20,11 (3,01)	3	11,67 (7,02)	18,24 (4,42)	-8,05 (4,67)	-12,06 [-23,60; -0,54] p=0,0408	-1,42 [-3,05; 0,22]
3 oder mehr	19	27,21 (14,71)	18,45 (2,49)	-7,88 (2,68)	20	21,05 (14,90)	24,91 (2,46)	-1,59 (2,65)	-6,29 [-13,80; 1,19] p=0,0986	-0,52 [-1,16; 0,12]
TJC68, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline										
≥5 bis <10	8	18,13 (6,73)	7,20 (2,46)	-11,95 (2,56)	13	16,15 (10,91)	14,34 (1,94)	-4,95 (2,02)	-7,00 [-13,40; -0,57] p=0,0330	-0,93 [-1,86; 0,01]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
>=10 bis <15	3	31,67 (17,79)	16,79 (5,65)	-6,76 (6,15)	5	15,50 (7,79)	31,68 (4,39)	8,45 (4,80)	-15,21 [-32,10; 1,72] p=0,0762	-1,24 [-2,90; 0,43]
>=15	15	31,93 (14,63)	23,29 (3,33)	-10,73 (3,58)	5	34,80 (18,78)	33,56 (5,75)	-0,34 (6,17)	-10,39 [-24,70; 3,93] p=0,1515	-0,72 [-1,76; 0,32]
TJC68, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline										
>=5 bis <10	1	NA (NA)	-2,05 (2,16)	-8,48 (2,41)	4	6,00 (1,16)	4,66 (0,87)	-1,85 (0,95)	-6,63 [-12,80; -0,44] p=0,0381	-2,54 [-6,60; 1,52]
>=10 bis <15	4	12,50 (1,29)	16,08 (4,33)	3,74 (4,64)	8	12,38 (1,30)	11,01 (3,05)	-1,28 (3,27)	5,02 [-6,54; 16,58] p=0,3814	0,50 [-0,72; 1,73]
>=15	21	31,43 (13,08)	18,71 (2,49)	-12,84 (2,68)	11	29,50 (14,15)	31,35 (3,40)	-0,19 (3,65)	-12,65 [-21,60; -3,68] p=0,0061	-1,01 [-1,78; -0,23]
TJC68, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline										
<1	10	30,00 (14,70)	7,19 (2,87)	-18,26 (3,10)	6	20,43 (22,23)	24,89 (3,57)	-0,79 (3,83)	-17,48 [-27,60; -7,33] p=0,0013	-1,71 [-2,93; -0,49]
>=1 bis <=2	9	22,00 (13,31)	18,65 (3,70)	-5,60 (3,96)	14	20,57 (10,72)	20,95 (2,99)	-3,38 (3,21)	-2,22 [-12,30; 7,87] p=0,6630	-0,18 [-1,02; 0,66]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
>2	7	31,57 (14,03)	26,38 (3,72)	-4,24 (4,00)	3	15,33 (3,21)	33,35 (5,94)	2,26 (6,43)	-6,50 [-21,80; 8,83] p=0,3970	-0,55 [-1,94; 0,84]
TJC68, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline										
<6	8	28,88 (18,00)	9,20 (4,27)	-18,28 (4,57)	5	24,17 (11,80)	29,59 (5,22)	1,91 (5,55)	-20,19 [-34,90; -5,53] p=0,0084	-1,48 [-2,78; -0,17]
>=6 bis <10	3	15,67 (3,06)	7,74 (1,93)	-9,07 (2,08)	6	12,17 (7,65)	15,88 (1,45)	-0,96 (1,58)	-8,11 [-13,30; -2,90] p=0,0031	-1,90 [-3,71; -0,08]
>=10 bis <20	3	23,67 (8,62)	13,74 (4,80)	-14,33 (5,20)	3	33,33 (31,97)	22,69 (4,81)	-5,26 (5,21)	-9,07 [-23,80; 5,67] p=0,2238	-0,80 [-2,58; 0,97]
>=20	12	30,83 (13,31)	24,90 (3,23)	-2,19 (3,46)	9	17,67 (7,60)	23,66 (3,88)	-4,08 (4,18)	1,89 [-9,23; 13,01] p=0,7352	0,15 [-0,72; 1,01]
<10	11	25,27 (16,33)	7,96 (3,16)	-15,70 (3,40)	11	18,17 (11,37)	23,57 (3,17)	-0,30 (3,42)	-15,40 [-25,10; -5,66] p=0,0026	-1,31 [-2,25; -0,37]
>=10	15	29,40 (12,59)	22,31 (2,74)	-5,14 (2,95)	12	21,58 (16,68)	24,46 (3,10)	-3,22 (3,34)	-1,92 [-10,80; 6,96] p=0,6686	-0,16 [-0,92; 0,60]
TJC68, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline										

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

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	26	27,65 (14,13)	16,34 (2,15)	-9,66 (2,31)	23	19,88 (14,07)	24,40 (2,31)	-1,81 (2,49)	-7,85 [-14,60; -1,09] p=0,0231	-0,65 [-1,23; -0,07]
TJC68, Subgruppe: DMARD										
Therapie erhalten	26	27,65 (14,13)	16,34 (2,15)	-9,66 (2,31)	23	19,88 (14,07)	24,40 (2,31)	-1,81 (2,49)	-7,85 [-14,60; -1,09] p=0,0231	-0,65 [-1,23; -0,07]
TJC68, Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD										
1 bis 2	22	26,45 (14,32)	14,31 (2,29)	-9,81 (2,46)	20	18,62 (13,67)	24,13 (2,41)	-0,24 (2,60)	-9,57 [-16,70; -2,42] p=0,0091	-0,81 [-1,44; -0,18]
3 oder mehr	4	34,25 (12,66)	26,02 (4,36)	-8,25 (4,69)	3	28,67 (16,56)	21,93 (5,09)	-12,57 (5,49)	4,32 [-10,40; 19,01] p=0,5536	0,39 [-1,14; 1,91]
TJC68, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
ja	9	32,56 (13,10)	18,63 (3,56)	-11,40 (3,79)	5	21,60 (14,10)	22,20 (4,87)	-8,52 (5,19)	-2,88 [-15,90; 10,09] p=0,6586	-0,24 [-1,33; 0,86]
nein	17	25,06 (14,34)	15,59 (2,59)	-8,61 (2,79)	18	19,42 (14,41)	24,38 (2,52)	0,10 (2,72)	-8,71 [-16,50; -0,94] p=0,0284	-0,74 [-1,43; -0,05]
TJC68, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline										

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	17	29,94 (15,99)	18,11 (2,73)	-7,90 (2,93)	18	20,28 (14,43)	26,02 (2,67)	-0,31 (2,88)	-7,59 [-15,80; 0,64] p=0,0703	-0,61 [-1,29; 0,07]
nein	9	23,33 (8,99)	12,97 (3,29)	-12,97 (3,55)	5	18,67 (14,15)	18,62 (4,37)	-6,97 (4,72)	-6,00 [-17,70; 5,70] p=0,3077	-0,53 [-1,65; 0,59]
TJC68, Subgruppe: Subtyp der PsA										
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	4	40,00 (18,92)	25,96 (6,12)	-11,09 (6,58)	2	46,00 (31,11)	45,90 (8,77)	9,04 (9,45)	-20,14 [-43,60; 3,36] p=0,0899	-1,22 [-3,29; 0,85]
asymetrische periphere Arthritis	6	27,50 (15,53)	23,98 (6,15)	1,40 (6,61)	5	20,40 (10,67)	23,10 (6,64)	-0,00 (7,11)	1,40 [-19,00; 21,81] p=0,8881	0,08 [-1,11; 1,27]
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	11	24,73 (11,52)	7,97 (2,11)	-14,01 (2,27)	13	15,21 (6,52)	20,88 (1,99)	-1,37 (2,15)	-12,64 [-18,90; -6,33] p=0,0001	-1,59 [-2,54; -0,65]
Spondylitis mit peripherer Arthritis	5	24,40 (12,56)	17,08 (3,08)	-12,01 (3,13)	3	23,33 (20,84)	16,00 (3,97)	-13,17 (4,04)	1,16 [-8,99; 11,30] p=0,8209	0,14 [-1,29; 1,58]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt b: Dargestellt anhand von Hedges' g Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TJC68: Tender Joint Count Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-G Tabelle 4-69: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	26	15,96 (8,54)	7,84 (1,28)	-6,75 (1,38)	23	11,96 (9,98)	13,74 (1,36)	-0,97 (1,47)	-5,77 [-9,76; -1,78] p=0,0048	-0,81 [-1,39; -0,22]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	9	18,78 (11,84)	7,51 (2,18)	-7,57 (2,33)	12	11,00 (5,67)	11,54 (1,87)	-3,84 (2,00)	-3,74 [-10,00; 2,53] p=0,2366	-0,52 [-1,40; 0,37]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Weiblich	17	14,47 (6,09)	8,15 (1,45)	-6,11 (1,57)	11	13,09 (13,71)	16,14 (1,81)	1,87 (1,96)	-7,99 [-13,00; -3,02] p=0,0018	-1,20 [-2,03; -0,36]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	9	16,44 (9,99)	4,40 (2,28)	-9,73 (2,37)	4	12,25 (7,09)	19,83 (3,40)	5,27 (3,54)	-15,00 [-23,70; -6,32] p=0,0012	-1,96 [-3,45; -0,48]
≥ 45 bis < 65	16	16,25 (7,93)	9,37 (1,27)	-4,68 (1,37)	17	11,39 (10,49)	11,65 (1,23)	-2,48 (1,32)	-2,20 [-6,00; 1,60] p=0,2542	-0,39 [-1,08; 0,30]
≥ 65	1	NA (NA)	21,48 (6,67)	1,13 (7,23)	2	16,50 (14,85)	21,14 (4,51)	0,47 (4,85)	0,65 [-16,70; 18,04] p=0,9391	0,00 [-2,40; 2,40]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung										
Weiß	26	15,96 (8,54)	7,96 (1,29)	-6,77 (1,39)	23	11,96 (9,98)	13,86 (1,37)	-0,98 (1,48)	-5,79 [-9,80; -1,77] p=0,0050	-0,80 [-1,39; -0,22]
Other	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	undefi- ned	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m²) zu Baseline										
Normal (<25)	5	13,20 (6,30)	6,68 (2,24)	-6,35 (2,41)	3	11,25 (6,40)	8,70 (2,80)	-4,30 (3,01)	-2,04 [-9,84; 5,75] p=0,5988	-0,33 [-1,78; 1,12]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Übergewicht (≥25 bis <30)	7	18,43 (10,24)	8,59 (2,29)	-4,97 (2,50)	8	11,38 (5,93)	16,65 (2,06)	3,05 (2,23)	-8,02 [-15,00; -0,99] p=0,0266	-1,17 [-2,29; -0,04]
Adipös (≥30)	14	15,71 (8,57)	7,57 (1,82)	-7,98 (1,96)	12	12,58 (13,19)	13,15 (1,97)	-2,45 (2,13)	-5,53 [-11,30; 0,21] p=0,0589	-0,73 [-1,53; 0,07]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region										
Europa	13	12,85 (6,23)	6,74 (1,33)	-4,67 (1,43)	8	10,75 (6,43)	9,82 (1,68)	-1,67 (1,81)	-3,01 [-7,61; 1,59] p=0,1968	-0,56 [-1,46; 0,34]
Nord-Amerika	13	19,08 (9,60)	8,19 (2,02)	-8,60 (2,19)	15	12,56 (11,50)	16,30 (1,88)	-0,69 (2,04)	-7,91 [-13,90; -1,93] p=0,0101	-0,97 [-1,77; -0,18]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: PsA duration (year)										
<1	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	undefi- ned	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
≥ 1 bis <3	6	16,67 (12,40)	2,63 (2,34)	-11,48 (2,40)	3	7,00 (2,65)	10,72 (3,41)	-4,19 (3,52)	-7,30 [-16,30; 1,71] p=0,1073	-1,09 [-2,63; 0,45]
3 oder mehr	19	15,37 (7,44)	8,67 (1,38)	-5,90 (1,49)	20	12,60 (10,74)	13,87 (1,34)	-0,72 (1,45)	-5,17 [-9,29; -1,06] p=0,0141	-0,78 [-1,44; -0,13]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline										

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
>=5 bis <10	8	6,63 (1,19)	4,04 (1,11)	-2,50 (1,20)	13	6,46 (1,39)	4,69 (0,87)	-1,85 (0,94)	-0,65 [-3,68; 2,38] p=0,6714	-0,18 [-1,07; 0,70]
>=10 bis <15	3	10,67 (1,16)	6,31 (3,04)	-4,96 (3,32)	5	11,17 (1,47)	15,32 (2,29)	3,83 (2,50)	-8,79 [-17,20; -0,40] p=0,0406	-1,36 [-3,06; 0,35]
>=15	15	22,00 (5,88)	14,22 (2,15)	-9,89 (2,33)	5	27,20 (13,22)	22,09 (3,73)	-1,97 (4,03)	-7,93 [-17,30; 1,42] p=0,0952	-0,84 [-1,89; 0,21]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline										
>=5 bis <10	1	NA (NA)	-3,16 (3,87)	-12,24 (4,34)	4	8,25 (3,20)	7,39 (1,44)	-1,97 (1,55)	-10,27 [-21,00; 0,46] p=0,0588	-2,40 [-6,31; 1,50]
>=10 bis <15	4	13,00 (7,53)	5,07 (1,94)	-3,39 (2,10)	8	6,25 (1,58)	7,82 (1,30)	-0,32 (1,40)	-3,08 [-8,44; 2,29] p=0,2527	-0,70 [-1,95; 0,54]
>=15	21	16,43 (8,97)	9,12 (1,52)	-7,62 (1,64)	11	17,00 (12,14)	16,91 (2,07)	0,08 (2,23)	-7,69 [-13,20; -2,22] p=0,0062	-1,00 [-1,78; -0,23]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline										
<1	10	16,90 (12,06)	6,02 (2,29)	-9,83 (2,48)	6	17,86 (15,85)	14,24 (2,86)	-2,23 (3,08)	-7,60 [-15,60; 0,41] p=0,0624	-0,93 [-2,00; 0,15]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
>=1 bis <=2	9	15,56 (6,63)	8,82 (1,96)	-5,34 (2,11)	14	10,00 (5,63)	13,27 (1,59)	-0,95 (1,73)	-4,40 [-9,85; 1,06] p=0,1128	-0,66 [-1,52; 0,20]
>2	7	15,14 (4,98)	9,68 (1,95)	-4,26 (2,10)	3	7,33 (2,31)	15,81 (3,04)	1,85 (3,30)	-6,11 [-14,00; 1,78] p=0,1266	-0,98 [-2,45; 0,48]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline										
<6	8	17,25 (13,09)	2,82 (2,66)	-10,61 (2,85)	5	11,83 (8,13)	14,91 (3,22)	0,72 (3,42)	-11,34 [-20,40; -2,25] p=0,0159	-1,33 [-2,61; -0,06]
>=6 bis <10	3	8,00 (1,73)	2,72 (2,09)	-7,44 (2,26)	6	10,17 (4,45)	8,95 (1,44)	-1,15 (1,55)	-6,29 [-11,90; -0,69] p=0,0291	-1,46 [-3,11; 0,19]
>=10 bis <20	3	10,33 (5,13)	15,51 (3,13)	0,16 (3,40)	3	24,67 (23,03)	11,13 (3,21)	-4,29 (3,48)	4,45 [-5,57; 14,46] p=0,3752	0,60 [-1,10; 2,30]
>=20	12	18,50 (4,17)	11,23 (1,66)	-5,05 (1,79)	9	9,00 (5,22)	15,40 (1,98)	-0,95 (2,15)	-4,09 [-9,75; 1,56] p=0,1530	-0,62 [-1,51; 0,27]
<10	11	14,73 (11,80)	2,53 (2,03)	-9,71 (2,16)	11	11,00 (6,31)	12,16 (1,99)	-0,46 (2,11)	-9,25 [-15,30; -3,17] p=0,0035	-1,26 [-2,19; -0,33]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
≥10	15	16,87 (5,37)	11,91 (1,49)	-4,09 (1,61)	12	12,92 (12,90)	14,45 (1,67)	-1,58 (1,81)	-2,51 [-7,31; 2,28] p=0,3014	-0,39 [-1,16; 0,38]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline										
ja	26	15,96 (8,54)	7,84 (1,28)	-6,75 (1,38)	23	11,96 (9,98)	13,74 (1,36)	-0,97 (1,47)	-5,77 [-9,76; -1,78] p=0,0048	-0,81 [-1,39; -0,22]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: DMARD										
Therapie erhalten	26	15,96 (8,54)	7,84 (1,28)	-6,75 (1,38)	23	11,96 (9,98)	13,74 (1,36)	-0,97 (1,47)	-5,77 [-9,76; -1,78] p=0,0048	-0,81 [-1,39; -0,22]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD										
1 bis 2	22	16,59 (8,64)	6,25 (1,39)	-7,85 (1,50)	20	12,10 (10,46)	13,89 (1,44)	-0,37 (1,55)	-7,48 [-11,80; -3,19] p=0,0008	-1,05 [-1,70; -0,40]
3 oder mehr	4	12,50 (8,19)	16,62 (2,56)	-0,11 (2,77)	3	11,00 (7,00)	11,60 (2,97)	-5,15 (3,21)	5,04 [-3,51; 13,60] p=0,2376	0,77 [-0,85; 2,38]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
ja	9	14,22 (7,66)	7,18 (1,67)	-4,61 (1,79)	5	7,80 (1,79)	9,21 (2,26)	-2,88 (2,42)	-1,74 [-7,85; 4,38] p=0,5722	-0,30 [-1,40; 0,80]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
nein	17	16,88 (9,06)	8,15 (1,68)	-7,64 (1,82)	18	13,05 (10,98)	15,23 (1,63)	-0,70 (1,76)	-6,94 [-12,00; -1,91] p=0,0073	-0,91 [-1,61; -0,21]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline										
ja	17	16,88 (7,70)	7,07 (1,52)	-7,20 (1,65)	18	13,11 (11,22)	14,50 (1,47)	0,18 (1,59)	-7,38 [-11,90; -2,84] p=0,0017	-1,07 [-1,78; -0,35]
nein	9	14,22 (10,22)	9,08 (2,26)	-6,24 (2,42)	5	8,50 (3,33)	10,37 (3,00)	-5,28 (3,21)	-0,96 [-9,00; 7,07] p=0,8103	-0,13 [-1,22; 0,97]
Mittlere absolute Veränderung im SJC66-Score zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA										
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	4	22,00 (14,58)	12,43 (3,68)	-12,38 (3,92)	2	38,50 (16,26)	26,93 (5,36)	2,67 (5,74)	-15,05 [-29,50; -0,62] p=0,0416	-1,52 [-3,77; 0,72]
asymetrische periphere Arthritis	6	20,00 (6,33)	16,60 (3,90)	1,75 (4,24)	5	13,80 (6,54)	14,48 (3,91)	-0,93 (4,20)	2,68 [-10,00; 15,37] p=0,6666	0,25 [-0,95; 1,44]
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	11	13,46 (6,79)	4,39 (1,09)	-6,54 (1,16)	13	8,50 (3,82)	10,29 (1,00)	-0,97 (1,07)	-5,58 [-8,78; -2,37] p=0,0008	-1,40 [-2,31; -0,48]
Spondylitis mit peripherer Arthritis	5	11,80 (5,63)	4,07 (1,82)	-9,21 (1,96)	3	7,33 (2,08)	8,51 (2,40)	-4,88 (2,60)	-4,34 [-10,90; 2,17] p=0,1862	-0,85 [-2,40; 0,69]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt b: Dargestellt anhand von Hedges' g Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SJC66: Swollen Joint Count; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-G Tabelle 4-70: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/26 (42,3%)	6/24 (25,0%)	2,20 [0,66; 7,36] p=0,2013	1,69 [0,74; 3,86] p=0,2117	17,30% [-8,40%; 43,00%] p=0,1869
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	4/9 (44,4%)	3/13 (23,1%)	2,67 [0,42; 16,83] p=0,3013	1,93 [0,56; 6,60] p=0,2972	21,40% [-18,40%; 61,10%] p=0,2918

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Weiblich	7/17 (41,2%)	3/11 (27,3%)	1,87 [0,36; 9,63] p=0,4615	1,51 [0,49; 4,63] p=0,4709	13,90% [-21,30%; 49,10%] p=0,4390
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	6/9 (66,7%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [35,90%; 97,50%] p<0,0001
≥ 45 bis < 65	5/16 (31,3%)	6/18 (33,3%)	0,91 [0,21; 3,84] p=0,8984	0,94 [0,35; 2,49] p=0,8970	-2,10% [-33,50%; 29,40%] p=0,8967
≥ 65	0/1 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	11/26 (42,3%)	6/24 (25,0%)	2,20 [0,66; 7,36] p=0,2013	1,69 [0,74; 3,86] p=0,2117	17,30% [-8,40%; 43,00%] p=0,1869
Other	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte, Subgruppe: PsA duration (year)					
<1	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	2/6 (33,3%)	2/3 (66,7%)	0,25 [0,01; 4,73] p=0,3711	0,50 [0,13; 2,00] p=0,3269	-33,30% [-98,70%; 32,00%] p=0,3173

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
3 oder mehr	9/19 (47,4%)	4/20 (20,0%)	3,60 [0,87; 14,87] p=0,0736	2,37 [0,87; 6,42] p=0,0899	27,40% [-1,10%; 55,90%] p=0,0597
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
≥ 5 bis <10	1/1 (100,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1094	75,00% [32,60%; 100,00%] p=0,0005
≥ 10 bis <15	2/4 (50,0%)	3/8 (37,5%)	1,67 [0,15; 18,87] p=0,6918	1,33 [0,35; 5,03] p=0,6709	12,50% [-46,90%; 71,90%] p=0,6799
≥ 15	8/21 (38,1%)	2/12 (16,7%)	3,08 [0,53; 17,80] p=0,2045	2,29 [0,58; 9,06] p=0,2395	21,40% [-8,20%; 51,00%] p=0,1559
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
ja	11/26 (42,3%)	6/24 (25,0%)	2,20 [0,66; 7,36] p=0,2013	1,69 [0,74; 3,86] p=0,2117	17,30% [-8,40%; 43,00%] p=0,1869
nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte, Subgruppe: DMARD					
Therapie erhalten	11/26 (42,3%)	6/24 (25,0%)	2,20 [0,66; 7,36] p=0,2013	1,69 [0,74; 3,86] p=0,2117	17,30% [-8,40%; 43,00%] p=0,1869

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

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte, Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD					
Keine	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
1 bis 2	9/22 (40,9%)	5/21 (23,8%)	2,21 [0,59; 8,26] p=0,2372	1,72 [0,69; 4,29] p=0,2464	17,10% [-10,40%; 44,60%] p=0,2222
3 oder mehr	2/4 (50,0%)	1/3 (33,3%)	2,00 [0,09; 44,35] p=0,6831	1,50 [0,23; 9,80] p=0,6719	16,70% [-55,80%; 89,10%] p=0,6520
Verbesserung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
ja	7/17 (41,2%)	4/18 (22,2%)	2,45 [0,56; 10,68] p=0,2341	1,85 [0,66; 5,21] p=0,2425	19,00% [-11,30%; 49,20%] p=0,2197
nein	4/9 (44,4%)	2/6 (33,3%)	1,60 [0,19; 13,70] p=0,6776	1,33 [0,35; 5,13] p=0,6755	11,10% [-38,70%; 60,90%] p=0,6617
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-71: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verschlechterung im HAQ-DI Score um $\geq 0,35$ Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/26 (11,5%)	1/24 (4,2%)	3,00 [0,29; 31,01] p=0,3420	2,77 [0,31; 24,85] p=0,3629	7,40% [-7,30%; 22,00%] p=0,3241
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-72: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score zu Woche 24 zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	26	7,04 (2,08)	5,05 (0,42)	-1,90 (0,46)	23	6,06 (2,25)	5,73 (0,45)	-1,24 (0,49)	-0,66 [-1,99; 0,66] p=0,3247	-0,28 [-0,84; 0,28]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	9	6,64 (2,08)	4,32 (0,69)	-2,22 (0,74)	12	5,88 (2,65)	5,20 (0,59)	-1,33 (0,64)	-0,89 [-2,84; 1,07] p=0,3663	-0,39 [-1,26; 0,49]
Weiblich	17	7,24 (2,11)	5,45 (0,53)	-1,74 (0,57)	11	6,27 (1,77)	6,18 (0,67)	-1,04 (0,72)	-0,70 [-2,53; 1,13] p=0,4480	-0,29 [-1,05; 0,47]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	9	7,14 (1,89)	4,01 (0,67)	-3,19 (0,73)	4	6,88 (1,61)	8,10 (1,01)	0,88 (1,09)	-4,07 [-6,73; -1,41] p=0,0038	-1,74 [-3,16; -0,31]
≥ 45 bis < 65	16	6,80 (2,17)	5,47 (0,53)	-1,34 (0,57)	17	5,94 (2,48)	5,05 (0,52)	-1,78 (0,56)	0,44 [-1,14; 2,02] p=0,5807	0,19 [-0,50; 0,87]
≥ 65	1	NA (NA)	7,57 (0,90)	0,36 (1,01)	2	5,50 (0,71)	6,49 (0,64)	-0,88 (0,72)	1,24 [-2,22; 4,70] p=0,4366	0,00 [-2,40; 2,40]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: Abstammung										
Weiß	26	7,04 (2,08)	5,07 (0,42)	-1,91 (0,46)	23	6,06 (2,25)	5,76 (0,46)	-1,24 (0,49)	-0,67 [-1,99; 0,66] p=0,3199	-0,28 [-0,85; 0,28]
Other	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline										
Normal (<25)	5	7,74 (1,21)	5,17 (0,88)	-2,22 (0,94)	3	5,00 (4,08)	5,47 (1,15)	-2,01 (1,23)	-0,20 [-3,41; 3,00] p=0,8965	-0,09 [-1,52; 1,35]
Übergewicht (≥25 bis <30)	7	5,71 (2,35)	5,14 (0,86)	-1,43 (0,91)	8	7,00 (1,43)	6,48 (0,80)	0,08 (0,84)	-1,51 [-4,11; 1,09] p=0,2428	-0,60 [-1,64; 0,45]
Adipös (≥30)	14	7,44 (1,99)	4,61 (0,51)	-2,39 (0,56)	12	5,78 (1,91)	5,67 (0,57)	-1,32 (0,62)	-1,07 [-2,76; 0,61] p=0,2087	-0,49 [-1,28; 0,29]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: Geografische Region										
Europa	13	7,39 (2,42)	6,62 (0,56)	-0,95 (0,60)	8	7,67 (1,47)	6,25 (0,72)	-1,30 (0,77)	0,35 [-1,60; 2,31] p=0,7186	0,16 [-0,73; 1,04]
Nord-Amerika	13	6,68 (1,68)	3,59 (0,59)	-2,93 (0,64)	15	5,25 (2,16)	5,39 (0,57)	-1,17 (0,62)	-1,76 [-3,54; 0,02] p=0,0528	-0,72 [-1,49; 0,05]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: PsA duration (year)										
<1	1	NA (NA)	10,91 (1,58)	4,32 (1,77)	NA	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
≥ 1 bis <3	6	6,90 (2,12)	3,13 (0,70)	-3,52 (0,73)	3	4,87 (3,11)	4,75 (1,03)	-2,09 (1,08)	-1,43 [-4,12; 1,26] p=0,2853	-0,70 [-2,16; 0,75]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
3 oder mehr	19	7,20 (2,10)	5,32 (0,47)	-1,73 (0,50)	20	6,47 (1,89)	5,93 (0,46)	-1,14 (0,50)	-0,59 [-2,00; 0,81] p=0,4050	-0,26 [-0,89; 0,37]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline										
≥5 bis <10	8	5,94 (2,57)	3,98 (0,62)	-2,65 (0,67)	13	6,27 (2,25)	4,85 (0,49)	-1,75 (0,52)	-0,90 [-2,57; 0,77] p=0,2882	-0,46 [-1,35; 0,43]
≥10 bis <15	3	9,10 (0,69)	5,71 (1,10)	-1,02 (1,20)	5	4,92 (2,71)	6,78 (0,84)	-0,18 (0,92)	-0,84 [-4,32; 2,63] p=0,6178	-0,35 [-1,81; 1,10]
≥15	15	7,21 (1,64)	5,54 (0,63)	-1,77 (0,68)	5	6,88 (1,39)	6,55 (1,09)	-0,78 (1,18)	-0,99 [-3,71; 1,73] p=0,4691	-0,36 [-1,38; 0,66]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline										
≥5 bis <10	1	NA (NA)	-3,33 (1,04)	-8,95 (1,13)	4	4,88 (2,10)	5,13 (0,47)	-0,33 (0,50)	-8,62 [-11,40; -5,85] p<0,0001	-6,22 [-14,90; 2,43]
≥10 bis <15	4	7,70 (1,05)	5,65 (1,11)	-0,90 (1,20)	8	6,03 (2,65)	4,83 (0,78)	-1,81 (0,84)	0,91 [-2,16; 3,98] p=0,5466	0,35 [-0,86; 1,57]
≥15	21	6,84 (2,24)	5,34 (0,45)	-1,88 (0,48)	11	6,47 (2,06)	6,32 (0,61)	-0,85 (0,66)	-1,02 [-2,63; 0,59] p=0,2125	-0,45 [-1,19; 0,29]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline										
<1	10	5,78 (1,85)	1,69 (0,56)	-3,81 (0,60)	6	4,06 (2,33)	5,00 (0,74)	-0,58 (0,79)	-3,24 [-5,26; -1,22] p=0,0024	-1,60 [-2,80; -0,41]
>=1 bis <=2	9	7,43 (1,99)	5,84 (0,70)	-1,32 (0,76)	14	6,79 (1,64)	5,66 (0,57)	-1,55 (0,61)	0,23 [-1,72; 2,17] p=0,8185	0,10 [-0,74; 0,93]
>2	7	8,31 (1,66)	8,60 (0,67)	0,35 (0,70)	3	7,33 (2,14)	6,27 (1,04)	-2,10 (1,10)	2,45 [-0,18; 5,09] p=0,0673	1,19 [-0,32; 2,70]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline										
<6	8	6,39 (2,60)	2,99 (0,76)	-3,46 (0,81)	5	5,02 (1,84)	5,80 (0,96)	-0,68 (1,02)	-2,78 [-5,42; -0,14] p=0,0395	-1,13 [-2,36; 0,10]
>=6 bis <10	3	6,97 (2,92)	3,17 (0,81)	-3,10 (0,87)	6	5,45 (2,57)	5,12 (0,58)	-1,20 (0,63)	-1,90 [-4,18; 0,38] p=0,0973	-1,10 [-2,65; 0,44]
>=10 bis <20	3	7,03 (1,20)	3,92 (0,92)	-2,65 (1,00)	3	6,03 (1,53)	5,25 (0,92)	-1,31 (1,00)	-1,34 [-4,26; 1,57] p=0,3547	-0,62 [-2,33; 1,09]
>=20	12	7,48 (1,78)	7,15 (0,66)	-0,52 (0,71)	9	7,17 (2,31)	6,14 (0,76)	-1,54 (0,82)	1,03 [-1,13; 3,19] p=0,3459	0,40 [-0,47; 1,28]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<10	11	6,54 (2,55)	3,06 (0,60)	-3,32 (0,64)	11	5,23 (2,14)	5,44 (0,61)	-0,97 (0,65)	-2,35 [-4,20; -0,50] p=0,0137	-1,05 [-1,95; -0,15]
≥10	15	7,39 (1,65)	6,46 (0,55)	-0,84 (0,60)	12	6,88 (2,13)	5,84 (0,62)	-1,49 (0,67)	0,65 [-1,14; 2,43] p=0,4738	0,27 [-0,49; 1,03]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline										
ja	26	7,04 (2,08)	5,05 (0,42)	-1,90 (0,46)	23	6,06 (2,25)	5,73 (0,45)	-1,24 (0,49)	-0,66 [-1,99; 0,66] p=0,3247	-0,28 [-0,84; 0,28]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: DMARD										
Therapie erhalten	26	7,04 (2,08)	5,05 (0,42)	-1,90 (0,46)	23	6,06 (2,25)	5,73 (0,45)	-1,24 (0,49)	-0,66 [-1,99; 0,66] p=0,3247	-0,28 [-0,84; 0,28]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD										
1 bis 2	22	7,24 (1,94)	4,69 (0,47)	-2,14 (0,50)	20	5,83 (2,27)	5,65 (0,50)	-1,22 (0,54)	-0,92 [-2,39; 0,56] p=0,2205	-0,38 [-0,99; 0,23]
3 oder mehr	4	5,90 (2,77)	6,96 (0,94)	-0,53 (1,02)	3	7,63 (1,66)	6,17 (1,02)	-1,24 (1,09)	0,71 [-2,41; 3,82] p=0,6428	0,30 [-1,21; 1,82]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
ja	9	7,70 (2,44)	6,19 (0,61)	-1,49 (0,65)	5	7,86 (1,24)	5,22 (0,82)	-2,45 (0,87)	0,96 [-1,22; 3,13] p=0,3816	0,46 [-0,65; 1,57]
nein	17	6,68 (1,84)	4,49 (0,54)	-2,14 (0,58)	18	5,58 (2,24)	5,88 (0,53)	-0,76 (0,58)	-1,38 [-3,01; 0,25] p=0,0960	-0,56 [-1,23; 0,12]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline										
ja	17	7,26 (2,30)	5,35 (0,51)	-1,64 (0,54)	18	6,34 (1,92)	6,00 (0,50)	-1,03 (0,54)	-0,60 [-2,12; 0,92] p=0,4360	-0,26 [-0,93; 0,41]
nein	9	6,61 (1,61)	4,49 (0,74)	-2,37 (0,80)	5	5,20 (3,12)	4,84 (0,99)	-1,99 (1,07)	-0,39 [-3,05; 2,27] p=0,7702	-0,15 [-1,25; 0,94]
Mittlere absolute Veränderung im PatGA-Score, Subgruppe: Subtyp der PsA										
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	4	7,42 (2,18)	6,40 (0,64)	-1,05 (0,69)	2	5,55 (0,64)	7,33 (0,97)	-0,07 (1,05)	-0,97 [-3,52; 1,57] p=0,4441	-0,55 [-2,33; 1,23]
asymetrische periphere Arthritis	6	7,08 (1,64)	5,42 (1,14)	-1,45 (1,21)	5	6,30 (2,74)	5,07 (1,26)	-1,89 (1,34)	0,44 [-3,36; 4,24] p=0,8096	0,14 [-1,05; 1,32]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	11	6,67 (2,35)	4,77 (0,62)	-1,74 (0,67)	13	5,94 (2,45)	5,68 (0,57)	-0,83 (0,61)	-0,91 [-2,72; 0,90] p=0,3182	-0,40 [-1,21; 0,41]
Spondylitis mit peripherer Arthritis	5	7,46 (2,36)	4,24 (0,74)	-3,43 (0,81)	3	6,57 (1,79)	5,58 (0,99)	-2,14 (1,08)	-1,30 [-4,03; 1,44] p=0,3396	-0,62 [-2,11; 0,88]
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt b: Dargestellt anhand von Hedges' g Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-G Tabelle 4-73: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für mittlere absolute Veränderung im PAP-Score zu Woche 24 zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: Gesamtpopulation										

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Gesamtpopulation	26	7,01 (1,87)	5,40 (0,42)	-1,69 (0,45)	23	6,48 (2,09)	5,71 (0,45)	-1,39 (0,48)	-0,30 [-1,61; 1,00] p=0,6497	-0,13 [-0,69; 0,43]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	9	6,33 (2,33)	4,90 (0,70)	-1,66 (0,75)	12	6,10 (2,57)	4,98 (0,60)	-1,54 (0,64)	-0,12 [-2,08; 1,84] p=0,9032	-0,05 [-0,92; 0,81]
Weiblich	17	7,38 (1,54)	5,69 (0,52)	-1,72 (0,56)	11	6,93 (1,31)	6,34 (0,65)	-1,08 (0,71)	-0,64 [-2,43; 1,16] p=0,4825	-0,27 [-1,03; 0,50]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline										
<45	9	6,90 (2,09)	4,48 (0,72)	-2,62 (0,77)	4	6,72 (1,78)	8,08 (1,08)	0,96 (1,16)	-3,58 [-6,41; -0,75] p=0,0145	-1,43 [-2,78; -0,08]
≥ 45 bis < 65	16	6,91 (1,73)	5,71 (0,51)	-1,31 (0,55)	17	6,38 (2,31)	4,98 (0,50)	-2,04 (0,54)	0,73 [-0,79; 2,25] p=0,3454	0,32 [-0,37; 1,01]
≥ 65	1	NA (NA)	6,15 (0,49)	-1,84 (0,53)	2	6,85 (0,49)	8,14 (0,33)	0,48 (0,34)	-2,33 [-3,72; -0,93] p=0,0022	0,00 [-2,40; 2,40]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: Abstammung										

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Weiß	26	7,01 (1,87)	5,42 (0,42)	-1,69 (0,45)	23	6,48 (2,09)	5,72 (0,45)	-1,39 (0,48)	-0,30 [-1,61; 1,01] p=0,6488	-0,13 [-0,69; 0,43]
Other	1	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline										
Normal (<25)	5	7,94 (1,36)	5,32 (0,81)	-2,65 (0,88)	3	6,55 (3,60)	4,60 (1,01)	-3,24 (1,10)	0,59 [-2,28; 3,45] p=0,6785	0,26 [-1,18; 1,71]
Übergewicht (≥25 bis <30)	7	5,53 (1,65)	5,47 (0,78)	-0,97 (0,81)	8	6,86 (1,70)	6,43 (0,72)	0,21 (0,75)	-1,18 [-3,51; 1,15] p=0,3094	-0,52 [-1,56; 0,52]
Adipös (≥30)	14	7,43 (1,79)	5,03 (0,54)	-2,07 (0,59)	12	6,20 (1,89)	5,81 (0,59)	-1,30 (0,65)	-0,77 [-2,52; 0,98] p=0,3862	-0,34 [-1,11; 0,44]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: Geografische Region										
Europa	13	7,47 (2,11)	6,71 (0,53)	-0,85 (0,57)	8	7,44 (1,79)	6,53 (0,68)	-1,03 (0,72)	0,18 [-1,65; 2,02] p=0,8427	0,09 [-0,80; 0,97]
Nord-Amerika	13	6,56 (1,55)	4,18 (0,61)	-2,59 (0,65)	15	6,00 (2,12)	5,22 (0,56)	-1,55 (0,61)	-1,04 [-2,80; 0,73] p=0,2472	-0,43 [-1,18; 0,33]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: PsA duration (year)										

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<1	1	NA (NA)	9,89 (2,70)	2,32 (3,29)	NA	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
≥ 1 bis <3	6	6,62 (2,45)	3,98 (0,73)	-2,83 (0,77)	3	7,07 (1,81)	4,01 (1,03)	-2,76 (1,08)	-0,07 [-2,75; 2,61] p=0,9582	-0,03 [-1,42; 1,35]
3 oder mehr	19	7,27 (1,66)	5,50 (0,46)	-1,64 (0,49)	20	6,66 (1,84)	6,10 (0,45)	-1,06 (0,49)	-0,58 [-1,95; 0,79] p=0,4044	-0,26 [-0,89; 0,37]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline										
>=5 bis <10	8	6,58 (2,14)	4,19 (0,67)	-2,95 (0,72)	13	7,01 (1,60)	5,02 (0,52)	-2,10 (0,56)	-0,85 [-2,66; 0,95] p=0,3495	-0,41 [-1,30; 0,48]
>=10 bis <15	3	8,87 (0,80)	6,91 (1,00)	0,04 (1,07)	5	5,05 (2,98)	6,77 (0,77)	-0,28 (0,83)	0,32 [-2,61; 3,25] p=0,8243	0,15 [-1,28; 1,58]
>=15	15	6,88 (1,74)	5,71 (0,60)	-1,39 (0,65)	5	6,80 (1,51)	6,46 (1,04)	-0,65 (1,12)	-0,74 [-3,34; 1,85] p=0,5676	-0,28 [-1,30; 0,73]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline										
>=5 bis <10	1	NA (NA)	-2,03 (1,54)	-7,48 (1,69)	4	4,78 (2,31)	5,43 (0,72)	-0,00 (0,79)	-7,47 [-11,90; -3,06] p=0,0041	-3,46 [-8,60; 1,69]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
>=10 bis <15	4	7,97 (1,10)	5,91 (1,16)	-1,63 (1,25)	8	7,41 (1,16)	4,80 (0,81)	-2,74 (0,88)	1,11 [-2,03; 4,25] p=0,4770	0,41 [-0,81; 1,63]
>=15	21	6,80 (1,99)	5,66 (0,44)	-1,52 (0,47)	11	6,42 (2,27)	6,42 (0,60)	-0,74 (0,65)	-0,78 [-2,36; 0,79] p=0,3267	-0,35 [-1,09; 0,38]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline										
<1	10	5,90 (1,64)	2,57 (0,63)	-3,34 (0,67)	6	4,94 (2,60)	4,80 (0,81)	-1,12 (0,85)	-2,22 [-4,41; -0,04] p=0,0464	-1,00 [-2,08; 0,09]
>=1 bis <=2	9	7,37 (1,74)	5,65 (0,69)	-1,61 (0,74)	14	6,88 (1,54)	5,75 (0,56)	-1,55 (0,60)	-0,06 [-1,96; 1,84] p=0,9489	-0,03 [-0,86; 0,81]
>2	7	8,16 (1,66)	8,88 (0,57)	0,70 (0,61)	3	8,20 (0,92)	6,59 (0,87)	-1,59 (0,93)	2,29 [0,05; 4,52] p=0,0453	1,29 [-0,25; 2,82]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline										
<6	8	6,26 (2,25)	3,90 (0,75)	-2,76 (0,80)	5	5,60 (2,21)	5,94 (0,92)	-0,68 (0,98)	-2,09 [-4,63; 0,45] p=0,1048	-0,87 [-2,05; 0,32]
>=6 bis <10	3	7,70 (2,17)	3,50 (0,90)	-2,92 (0,97)	6	5,68 (2,39)	5,22 (0,63)	-1,26 (0,68)	-1,66 [-4,21; 0,89] p=0,1902	-0,88 [-2,37; 0,61]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
>=10 bis <20	3	7,23 (0,95)	4,02 (0,93)	-2,62 (1,01)	3	6,07 (1,85)	5,49 (0,93)	-1,15 (1,00)	-1,47 [-4,38; 1,45] p=0,3144	-0,68 [-2,40; 1,05]
>=20	12	7,29 (1,75)	7,15 (0,67)	-0,67 (0,72)	9	7,73 (1,49)	5,97 (0,76)	-1,81 (0,82)	1,15 [-1,04; 3,33] p=0,2976	0,44 [-0,43; 1,32]
<10	11	6,66 (2,22)	3,82 (0,60)	-2,74 (0,64)	11	5,64 (2,20)	5,57 (0,60)	-1,00 (0,64)	-1,74 [-3,55; 0,08] p=0,0603	-0,79 [-1,66; 0,09]
>=10	15	7,28 (1,60)	6,51 (0,56)	-0,91 (0,60)	12	7,32 (1,68)	5,75 (0,62)	-1,67 (0,67)	0,77 [-1,02; 2,55] p=0,3976	0,32 [-0,45; 1,08]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline										
ja	26	7,01 (1,87)	5,40 (0,42)	-1,69 (0,45)	23	6,48 (2,09)	5,71 (0,45)	-1,39 (0,48)	-0,30 [-1,61; 1,00] p=0,6497	-0,13 [-0,69; 0,43]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: DMARD										
Therapie erhalten	26	7,01 (1,87)	5,40 (0,42)	-1,69 (0,45)	23	6,48 (2,09)	5,71 (0,45)	-1,39 (0,48)	-0,30 [-1,61; 1,00] p=0,6497	-0,13 [-0,69; 0,43]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD										

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
1 bis 2	22	7,17 (1,89)	5,10 (0,46)	-1,92 (0,50)	20	6,31 (2,13)	5,66 (0,49)	-1,38 (0,53)	-0,54 [-1,98; 0,90] p=0,4597	-0,23 [-0,83; 0,38]
3 oder mehr	4	6,17 (1,74)	7,00 (0,95)	-0,43 (1,04)	3	7,63 (1,72)	5,99 (1,04)	-1,37 (1,12)	0,94 [-2,25; 4,12] p=0,5489	0,39 [-1,14; 1,92]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
ja	9	7,71 (1,85)	6,59 (0,62)	-1,04 (0,66)	5	8,10 (1,36)	4,92 (0,83)	-2,68 (0,89)	1,64 [-0,57; 3,85] p=0,1437	0,77 [-0,37; 1,92]
nein	17	6,65 (1,83)	4,84 (0,53)	-2,01 (0,57)	18	6,05 (2,06)	5,98 (0,52)	-0,86 (0,56)	-1,14 [-2,73; 0,44] p=0,1563	-0,47 [-1,14; 0,20]
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline										
ja	17	7,29 (1,78)	5,77 (0,48)	-1,42 (0,51)	18	6,76 (1,54)	6,08 (0,47)	-1,13 (0,50)	-0,29 [-1,72; 1,14] p=0,6868	-0,13 [-0,80; 0,53]
nein	9	6,49 (2,04)	4,65 (0,80)	-2,25 (0,86)	5	5,63 (3,31)	4,49 (1,05)	-2,37 (1,12)	0,13 [-2,69; 2,94] p=0,9285	0,05 [-1,05; 1,14]

	Ustekinumab				Placebo				Ustekinumab vs. Placebo	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Mittlere absolute Veränderung im PAP-Score, Subgruppe: Subtyp der PsA										
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	4	6,80 (2,67)	6,96 (0,67)	-0,21 (0,73)	2	5,75 (1,06)	6,90 (0,96)	-0,27 (1,04)	0,07 [-2,45; 2,59] p=0,9584	0,04 [-1,66; 1,73]
asymetrische periphere Arthritis	6	6,65 (1,56)	5,92 (1,07)	-0,99 (1,14)	5	6,82 (2,75)	5,09 (1,17)	-1,80 (1,24)	0,81 [-2,69; 4,31] p=0,6348	0,27 [-0,93; 1,46]
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	11	6,86 (1,94)	4,88 (0,66)	-1,95 (0,71)	13	6,46 (2,14)	5,74 (0,60)	-1,07 (0,65)	-0,88 [-2,80; 1,03] p=0,3598	-0,36 [-1,18; 0,45]
Spondylitis mit peripherer Arthritis	5	7,98 (1,64)	4,73 (0,69)	-3,14 (0,75)	3	6,50 (2,02)	5,70 (0,95)	-2,24 (1,04)	-0,90 [-3,52; 1,72] p=0,4886	-0,46 [-1,92; 1,01]
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt b: Dargestellt anhand von Hedges' g Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PAP: Patient's Assessment of Pain; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-G Tabelle 4-74: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für absoluter DSS-Score von 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DSS = 0 zu Woche 24 unter Patienten mit Daktylitis zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	6/13 (46,2%)	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	46,20% [19,10%; 73,30%] p=0,0008
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DSS: Dactylitis Severity Score; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-75: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
BASDAI 50-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/5 (20,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-76: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
BASDAI-Score um ≥ 2 Punkte zu Woche 24 unter Patienten mit Spondylitis zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/5 (40,0%)	1/3 (33,3%)	1,33 [0,07; 26,62] p=0,8600	1,20 [0,17; 8,24] p=0,8529	6,70% [-61,80%; 75,10%] p=0,8487
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/17 (23,5%)	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	23,50% [3,40%; 43,70%] p=0,0222
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/17 (11,8%)	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [-3,60%; 27,10%] p=0,1322

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung zu Baseline (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/17 (23,5%)	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	23,50% [3,40%; 43,70%] p=0,0222
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Sensitivitätsanalyse für PASI 90-Ansprechen zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
PASI 90-Ansprechen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	8/26 (30,8%)	1/24 (4,2%)	10,22 [1,17; 89,39] p=0,0155	7,38 [1,00; 54,75] p=0,0505	26,60% [7,10%; 46,10%] p=0,0074
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Sensitivitätsanalyse für PASI 100-Ansprechen zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
PASI 100-Ansprechen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	6/26 (23,1%)	1/24 (4,2%)	6,90 [0,76; 62,28] p=0,0567	5,54 [0,72; 42,72] p=0,1006	18,90% [0,80%; 37,00%] p=0,0402

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Sensitivitätsanalyse für absoluten PASI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
PASI01M, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/26 (46,2%)	6/24 (25,0%)	2,57 [0,77; 8,57] p=0,1233	1,85 [0,82; 4,14] p=0,1369	21,20% [-4,70%; 47,00%] p=0,1085
Absoluter PASI-Score ≤ 1 , Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	4/9 (44,4%)	2/13 (15,4%)	4,40 [0,60; 32,50] p=0,1415	2,89 [0,67; 12,55] p=0,1570	29,10% [-8,90%; 67,00%] p=0,1332
Weiblich	8/17 (47,1%)	4/11 (36,4%)	1,56 [0,33; 7,36] p=0,5834	1,29 [0,51; 3,28] p=0,5870	10,70% [-26,30%; 47,70%] p=0,5713
Absoluter PASI-Score ≤ 1 , Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<45	5/9 (55,6%)	1/4 (25,0%)	3,75 [0,27; 51,37] p=0,3271	2,22 [0,37; 13,38] p=0,3833	30,60% [-22,90%; 84,00%] p=0,2623
≥ 45 bis < 65	6/16 (37,5%)	4/18 (22,2%)	2,10 [0,47; 9,44] p=0,3363	1,69 [0,58; 4,92] p=0,3383	15,30% [-15,20%; 45,80%] p=0,3266
≥ 65	1/1 (100,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	50,00% [-19,30%; 100,00%] p=0,1573
Absoluter PASI-Score ≤1 , Subgruppe: Abstammung					
Weiß	12/26 (46,2%)	6/24 (25,0%)	2,57 [0,77; 8,57] p=0,1233	1,85 [0,82; 4,14] p=0,1369	21,20% [-4,70%; 47,00%] p=0,1085
Absoluter PASI-Score ≤1 , Subgruppe: Geografische Region					
Europa	7/13 (53,8%)	3/8 (37,5%)	1,94 [0,32; 11,76] p=0,4772	1,44 [0,51; 4,01] p=0,4897	16,30% [-26,80%; 59,50%] p=0,4575
Nord-Amerika	5/13 (38,5%)	3/16 (18,8%)	2,71 [0,50; 14,54] p=0,2458	2,05 [0,60; 7,02] p=0,2523	19,70% [-12,90%; 52,30%] p=0,2365
Absoluter PASI-Score ≤1 , Subgruppe: PsA duration (year)					
<1	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥ 1 bis <3	3/6 (50,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [10,00%; 90,00%] p=0,0143
3 oder mehr	9/19 (47,4%)	6/20 (30,0%)	2,10 [0,56; 7,81] p=0,2713	1,58 [0,69; 3,59] p=0,2751	17,40% [-12,80%; 47,50%] p=0,2584
Absoluter PASI-Score ≤1 , Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
≥5 bis <10	4/8 (50,0%)	3/13 (23,1%)	3,33 [0,50; 22,14] p=0,2148	2,17 [0,65; 7,27] p=0,2106	26,90% [-14,60%; 68,50%] p=0,2039
≥10 bis <15	0/3 (0,0%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥15	8/15 (53,3%)	3/5 (60,0%)	0,76 [0,10; 5,96] p=0,8003	0,89 [0,38; 2,10] p=0,7879	-6,70% [-56,50%; 43,10%] p=0,7931
Absoluter PASI-Score ≤1, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
≥5 bis <10	1/1 (100,0%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
≥10 bis <15	2/4 (50,0%)	2/8 (25,0%)	3,00 [0,24; 37,67] p=0,4070	2,00 [0,42; 9,42] p=0,3806	25,00% [-32,50%; 82,50%] p=0,3938

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>=15	9/21 (42,9%)	4/12 (33,3%)	1,50 [0,34; 6,58] p=0,5958	1,29 [0,50; 3,29] p=0,6004	9,50% [-24,50%; 43,60%] p=0,5835
Absoluter PASI-Score ≤1 , Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
ja	12/26 (46,2%)	6/24 (25,0%)	2,57 [0,77; 8,57] p=0,1233	1,85 [0,82; 4,14] p=0,1369	21,20% [-4,70%; 47,00%] p=0,1085
Absoluter PASI-Score ≤1 , Subgruppe: DMARD					
Therapie erhalten	12/26 (46,2%)	6/24 (25,0%)	2,57 [0,77; 8,57] p=0,1233	1,85 [0,82; 4,14] p=0,1369	21,20% [-4,70%; 47,00%] p=0,1085
Absoluter PASI-Score ≤1 , Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD					
1 bis 2	11/22 (50,0%)	3/21 (14,3%)	6,00 [1,36; 26,38] p=0,0135	3,50 [1,13; 10,81] p=0,0295	35,70% [10,00%; 61,40%] p=0,0065
3 oder mehr	1/4 (25,0%)	3/3 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,25 [0,05; 1,36] p=0,1094	-75,00% [-100,00%; -32,60%] p<0,0001
Absoluter PASI-Score ≤1 , Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
ja	2/9 (22,2%)	2/5 (40,0%)	0,43 [0,04; 4,64] p=0,4966	0,56 [0,11; 2,83] p=0,4788	-17,80% [-68,60%; 33,00%] p=0,4929

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	10/17 (58,8%)	4/19 (21,1%)	5,36 [1,24; 23,21] p=0,0221	2,79 [1,07; 7,28] p=0,0354	37,80% [8,00%; 67,50%] p=0,0127
Absoluter PASI-Score ≤1 , Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
ja	7/17 (41,2%)	4/18 (22,2%)	2,45 [0,56; 10,68] p=0,2341	1,85 [0,66; 5,21] p=0,2425	19,00% [-11,30%; 49,20%] p=0,2197
nein	5/9 (55,6%)	2/6 (33,3%)	2,50 [0,29; 21,40] p=0,4142	1,67 [0,47; 5,96] p=0,4318	22,20% [-27,50%; 72,00%] p=0,3815
Absoluter PASI-Score ≤1 , Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	3/4 (75,0%)	2/2 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,75 [0,43; 1,32] p=0,3190	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482
asymetrische periphere Arthritis	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	0,80 [0,04; 17,20] p=0,8918	0,83 [0,07; 10,20] p=0,8866	-3,30% [-49,40%; 42,70%] p=0,8871
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	8/11 (72,7%)	2/14 (14,3%)	16,00 [2,17; 118,27] p=0,0037	5,09 [1,34; 19,31] p=0,0167	58,40% [26,40%; 90,50%] p=0,0004
Spondylitis mit peripherer Arthritis	0/5 (0,0%)	1/3 (33,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für absoluten DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit Hautbeteiligung (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 unter Patienten mit BSA-Wert $\geq 3\%$ zu Baseline, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	6/17 (35,3%)	1/14 (7,1%)	7,09 [0,74; 68,24] p=0,0665	4,94 [0,67; 36,34] p=0,1166	28,20% [1,70%; 54,60%] p=0,0368
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Sensitivitätsanalyse für absoluten DLQI-Score ≤ 1 zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Absoluter DLQI-Score ≤ 1 , Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/26 (46,2%)	7/24 (29,2%)	2,08 [0,65; 6,71] p=0,2210	1,58 [0,75; 3,35] p=0,2298	17,00% [-9,40%; 43,40%] p=0,2075
Absoluter DLQI-Score ≤ 1 , Subgruppe: Geschlecht					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Männlich	3/9 (33,3%)	3/13 (23,1%)	1,67 [0,25; 11,07] p=0,6038	1,44 [0,37; 5,61] p=0,5950	10,30% [-28,10%; 48,60%] p=0,6004
Weiblich	9/17 (52,9%)	4/11 (36,4%)	1,97 [0,42; 9,32] p=0,3989	1,46 [0,59; 3,58] p=0,4139	16,60% [-20,50%; 53,60%] p=0,3802
Absoluter DLQI-Score ≤1 , Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	5/9 (55,6%)	1/4 (25,0%)	3,75 [0,27; 51,37] p=0,3271	2,22 [0,37; 13,38] p=0,3833	30,60% [-22,90%; 84,00%] p=0,2623
≥ 45 bis < 65	7/16 (43,8%)	4/18 (22,2%)	2,72 [0,62; 12,04] p=0,1870	1,97 [0,70; 5,50] p=0,1963	21,50% [-9,50%; 52,50%] p=0,1732
≥ 65	0/1 (0,0%)	2/2 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-100,00% [-100,00%; -100,00%] NA
Absoluter DLQI-Score ≤1 , Subgruppe: Abstammung					
Weiß	12/26 (46,2%)	7/24 (29,2%)	2,08 [0,65; 6,71] p=0,2210	1,58 [0,75; 3,35] p=0,2298	17,00% [-9,40%; 43,40%] p=0,2075
Absoluter DLQI-Score ≤1 , Subgruppe: Geografische Region					
Europa	6/13 (46,2%)	4/8 (50,0%)	0,86 [0,15; 5,00] p=0,8672	0,92 [0,37; 2,29] p=0,8629	-3,80% [-47,80%; 40,10%] p=0,8639

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nord-Amerika	6/13 (46,2%)	3/16 (18,8%)	3,71 [0,70; 19,59] p=0,1190	2,46 [0,76; 7,99] p=0,1336	27,40% [-5,80%; 60,60%] p=0,1054
Absoluter DLQI-Score ≤1 , Subgruppe: PsA duration (year)					
<1	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	3/6 (50,0%)	1/3 (33,3%)	2,00 [0,11; 35,81] p=0,6547	1,50 [0,25; 8,98] p=0,6569	16,70% [-50,00%; 83,30%] p=0,6242
3 oder mehr	9/19 (47,4%)	6/20 (30,0%)	2,10 [0,56; 7,81] p=0,2713	1,58 [0,69; 3,59] p=0,2751	17,40% [-12,80%; 47,50%] p=0,2584
Absoluter DLQI-Score ≤1 , Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
≥5 bis <10	3/8 (37,5%)	5/13 (38,5%)	0,96 [0,16; 5,90] p=0,9657	0,97 [0,32; 3,01] p=0,9649	-1,00% [-43,70%; 41,80%] p=0,9648
≥10 bis <15	1/3 (33,3%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207
≥15	8/15 (53,3%)	2/5 (40,0%)	1,71 [0,22; 13,41] p=0,6147	1,33 [0,41; 4,31] p=0,6308	13,30% [-36,50%; 63,10%] p=0,5998
Absoluter DLQI-Score ≤1 , Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>=5 bis <10	1/1 (100,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1094	75,00% [32,60%; 100,00%] p=0,0005
>=10 bis <15	2/4 (50,0%)	3/8 (37,5%)	1,67 [0,15; 18,87] p=0,6918	1,33 [0,35; 5,03] p=0,6709	12,50% [-46,90%; 71,90%] p=0,6799
>=15	9/21 (42,9%)	3/12 (25,0%)	2,25 [0,47; 10,78] p=0,3124	1,71 [0,57; 5,14] p=0,3357	17,90% [-14,50%; 50,20%] p=0,2797
Absoluter DLQI-Score ≤1 , Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<6	5/8 (62,5%)	3/6 (50,0%)	1,67 [0,20; 14,27] p=0,6522	1,25 [0,48; 3,28] p=0,6499	12,50% [-39,70%; 64,70%] p=0,6389
>=6 bis <10	0/3 (0,0%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
>=10 bis <20	0/3 (0,0%)	2/3 (66,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-66,70% [-100,00%; -13,30%] p<0,0001
>=20	7/12 (58,3%)	2/9 (22,2%)	4,90 [0,70; 34,30] p=0,1063	2,63 [0,71; 9,75] p=0,1495	36,10% [-2,80%; 75,00%] p=0,0691
<10	5/11 (45,5%)	3/12 (25,0%)	2,50 [0,43; 14,61] p=0,3143	1,82 [0,56; 5,88] p=0,3184	20,50% [-17,80%; 58,70%] p=0,2951

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥10	7/15 (46,7%)	4/12 (33,3%)	1,75 [0,36; 8,42] p=0,4917	1,40 [0,53; 3,68] p=0,4947	13,30% [-23,40%; 50,10%] p=0,4767
Absoluter DLQI-Score ≤1 , Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
ja	12/26 (46,2%)	7/24 (29,2%)	2,08 [0,65; 6,71] p=0,2210	1,58 [0,75; 3,35] p=0,2298	17,00% [-9,40%; 43,40%] p=0,2075
Absoluter DLQI-Score ≤1 , Subgruppe: DMARD					
Therapie erhalten	12/26 (46,2%)	7/24 (29,2%)	2,08 [0,65; 6,71] p=0,2210	1,58 [0,75; 3,35] p=0,2298	17,00% [-9,40%; 43,40%] p=0,2075
Absoluter DLQI-Score ≤1 , Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD					
1 bis 2	11/22 (50,0%)	4/21 (19,0%)	4,25 [1,08; 16,77] p=0,0354	2,63 [0,99; 6,96] p=0,0525	31,00% [4,10%; 57,80%] p=0,0236
3 oder mehr	1/4 (25,0%)	3/3 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,25 [0,05; 1,36] p=0,1094	-75,00% [-100,00%; -32,60%] p<0,0001
Absoluter DLQI-Score ≤1 , Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
ja	3/9 (33,3%)	2/5 (40,0%)	0,75 [0,08; 7,21] p=0,8100	0,83 [0,20; 3,44] p=0,8008	-6,70% [-59,50%; 46,20%] p=0,8047

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	9/17 (52,9%)	5/19 (26,3%)	3,15 [0,78; 12,73] p=0,1067	2,01 [0,84; 4,83] p=0,1177	26,60% [-4,30%; 57,50%] p=0,0913
Absoluter DLQI-Score ≤1 , Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
ja	8/17 (47,1%)	4/18 (22,2%)	3,11 [0,72; 13,44] p=0,1273	2,12 [0,78; 5,76] p=0,1416	24,80% [-5,70%; 55,40%] p=0,1108
nein	4/9 (44,4%)	3/6 (50,0%)	0,80 [0,10; 6,35] p=0,8383	0,89 [0,30; 2,63] p=0,8313	-5,60% [-57,10%; 46,00%] p=0,8326
Absoluter DLQI-Score ≤1 , Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	1/4 (25,0%)	1/2 (50,0%)	0,33 [0,01; 11,94] p=0,5762	0,50 [0,06; 4,47] p=0,5353	-25,00% [-100,00%; 56,30%] p=0,5135
asymetrische periphere Arthritis	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	0,80 [0,04; 17,20] p=0,8918	0,83 [0,07; 10,20] p=0,8866	-3,30% [-49,40%; 42,70%] p=0,8871
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	9/11 (81,8%)	3/14 (21,4%)	16,50 [2,25; 121,23] p=0,0033	3,82 [1,35; 10,81] p=0,0117	60,40% [29,10%; 91,70%] p=0,0002
Spondylitis mit peripherer Arthritis	1/5 (20,0%)	2/3 (66,7%)	0,13 [0,01; 3,23] p=0,2169	0,30 [0,04; 2,06] p=0,2207	-46,70% [-100,00%; 17,20%] p=0,0863

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: CRP: C-reaktives Protein; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/26 (53,8%)	3/24 (12,5%)	8,17 [1,95; 34,28] p=0,0023	4,31 [1,41; 13,16] p=0,0104	41,30% [18,10%; 64,60%] p=0,0005
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	7/9 (77,8%)	3/13 (23,1%)	11,67 [1,53; 89,12] p=0,0133	3,37 [1,18; 9,65] p=0,0236	54,70% [19,20%; 90,20%] p=0,0025
Weiblich	7/17 (41,2%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,20% [17,80%; 64,60%] p=0,0006

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	6/9 (66,7%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [35,90%; 97,50%] p<0,0001
≥ 45 bis < 65	7/16 (43,8%)	3/18 (16,7%)	3,89 [0,80; 18,98] p=0,0883	2,63 [0,81; 8,48] p=0,1068	27,10% [-2,70%; 56,90%] p=0,0747
≥ 65	1/1 (100,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	14/26 (53,8%)	3/24 (12,5%)	8,17 [1,95; 34,28] p=0,0023	4,31 [1,41; 13,16] p=0,0104	41,30% [18,10%; 64,60%] p=0,0005
Other	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: PsA duration (year)					
<1	1/1 (100,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
≥ 1 bis <3	5/6 (83,3%)	1/3 (33,3%)	10,00 [0,40; 250,42] p=0,1573	2,50 [0,48; 12,89] p=0,2734	50,00% [-11,10%; 100,00%] p=0,1088

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
3 oder mehr	8/19 (42,1%)	2/20 (10,0%)	6,54 [1,17; 36,61] p=0,0235	4,21 [1,02; 17,36] p=0,0467	32,10% [6,30%; 57,90%] p=0,0147
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
≥ 5 bis <10	1/1 (100,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1094	75,00% [32,60%; 100,00%] p=0,0005
≥ 10 bis <15	2/4 (50,0%)	1/8 (12,5%)	7,00 [0,40; 123,35] p=0,1757	4,00 [0,50; 31,98] p=0,1912	37,50% [-16,60%; 91,60%] p=0,1742
≥ 15	11/21 (52,4%)	1/12 (8,3%)	12,10 [1,31; 111,30] p=0,0127	6,29 [0,92; 42,89] p=0,0606	44,00% [17,60%; 70,50%] p=0,0011
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<6	7/8 (87,5%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	87,50% [64,60%; 100,00%] p<0,0001
≥ 6 bis <10	2/3 (66,7%)	1/6 (16,7%)	10,00 [0,40; 250,42] p=0,1573	4,00 [0,56; 28,40] p=0,1656	50,00% [-11,10%; 100,00%] p=0,1088
≥ 10 bis <20	1/3 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,00 [0,03; 29,81] p=1,0000	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	0,00% [-75,40%; 75,40%] p=1,0000

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥20	4/12 (33,3%)	1/9 (11,1%)	4,00 [0,36; 44,11] p=0,2482	3,00 [0,40; 22,47] p=0,2849	22,20% [-11,40%; 55,90%] p=0,1957
<10	9/11 (81,8%)	1/12 (8,3%)	49,50 [3,84; 638,40] p=0,0005	9,82 [1,47; 65,45] p=0,0183	73,50% [45,80%; 100,00%] p<0,0001
≥10	5/15 (33,3%)	2/12 (16,7%)	2,50 [0,39; 16,05] p=0,3352	2,00 [0,47; 8,56] p=0,3500	16,70% [-15,20%; 48,50%] p=0,3049
Verbesserung im DLQI-Score um ≥5 Punkte, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
ja	14/26 (53,8%)	3/24 (12,5%)	8,17 [1,95; 34,28] p=0,0023	4,31 [1,41; 13,16] p=0,0104	41,30% [18,10%; 64,60%] p=0,0005
nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im DLQI-Score um ≥5 Punkte, Subgruppe: DMARD					
Therapie erhalten	14/26 (53,8%)	3/24 (12,5%)	8,17 [1,95; 34,28] p=0,0023	4,31 [1,41; 13,16] p=0,0104	41,30% [18,10%; 64,60%] p=0,0005
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im DLQI-Score um ≥5 Punkte, Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD					
Keine	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
1 bis 2	13/22 (59,1%)	3/21 (14,3%)	8,67 [1,96; 38,41] p=0,0027	4,14 [1,37; 12,47] p=0,0117	44,80% [19,40%; 70,20%] p=0,0006
3 oder mehr	1/4 (25,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-17,40%; 67,40%] p=0,2482
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
ja	4/9 (44,4%)	2/5 (40,0%)	1,20 [0,13; 11,05] p=0,8767	1,11 [0,30; 4,07] p=0,8736	4,40% [-49,40%; 58,30%] p=0,8714
nein	10/17 (58,8%)	1/19 (5,3%)	25,71 [2,76; 239,94] p=0,0006	11,18 [1,59; 78,45] p=0,0152	53,60% [28,10%; 79,00%] p<0,0001
Verbesserung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
ja	8/17 (47,1%)	2/18 (11,1%)	7,11 [1,23; 40,98] p=0,0204	4,24 [1,04; 17,18] p=0,0434	35,90% [8,10%; 63,80%] p=0,0113
nein	6/9 (66,7%)	1/6 (16,7%)	10,00 [0,78; 128,77] p=0,0662	4,00 [0,63; 25,39] p=0,1414	50,00% [7,10%; 92,90%] p=0,0223

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: CRP: C-reaktives Protein; DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verschlechterung im DLQI-Score um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/26 (3,8%)	2/24 (8,3%)	0,44 [0,04; 5,19] p=0,5088	0,46 [0,04; 4,77] p=0,5164	-4,50% [-17,80%; 8,80%] p=0,5085
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/26 (61,5%)	6/24 (25,0%)	4,80 [1,42; 16,19] p=0,0100	2,46 [1,16; 5,25] p=0,0196	36,50% [11,00%; 62,00%] p=0,0050
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	6/9 (66,7%)	3/13 (23,1%)	6,67 [1,00; 44,28] p=0,0458	2,89 [0,97; 8,63] p=0,0575	43,60% [5,20%; 82,00%] p=0,0260
Weiblich	10/17 (58,8%)	3/11 (27,3%)	3,81 [0,74; 19,66] p=0,1084	2,16 [0,76; 6,13] p=0,1489	31,60% [-3,70%; 66,80%] p=0,0791
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	7/9 (77,8%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	77,80% [50,60%; 100,00%] p<0,0001
≥ 45 bis < 65	8/16 (50,0%)	6/18 (33,3%)	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3315	1,50 [0,66; 3,39] p=0,3305	16,70% [-16,10%; 49,40%] p=0,3190
≥ 65	1/1 (100,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte, Subgruppe: Abstammung					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Weiß	16/26 (61,5%)	6/24 (25,0%)	4,80 [1,42; 16,19] p=0,0100	2,46 [1,16; 5,25] p=0,0196	36,50% [11,00%; 62,00%] p=0,0050
Other	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					
Normal (<25)	4/5 (80,0%)	1/4 (25,0%)	12,00 [0,51; 280,09] p=0,1198	3,20 [0,55; 18,47] p=0,1934	55,00% [0,00%; 100,00%] p=0,0502
Übergewicht (≥ 25 bis <30)	4/7 (57,1%)	2/8 (25,0%)	4,00 [0,45; 35,79] p=0,2207	2,29 [0,59; 8,91] p=0,2338	32,10% [-15,20%; 79,50%] p=0,1836
Adipös (≥ 30)	8/14 (57,1%)	3/12 (25,0%)	4,00 [0,74; 21,50] p=0,1049	2,29 [0,78; 6,73] p=0,1335	32,10% [-3,50%; 67,80%] p=0,0773
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte, Subgruppe: Geografische Region					
Europa	8/13 (61,5%)	3/8 (37,5%)	2,67 [0,43; 16,39] p=0,2959	1,64 [0,61; 4,43] p=0,3280	24,00% [-18,70%; 66,80%] p=0,2701
Nord-Amerika	8/13 (61,5%)	3/16 (18,8%)	6,93 [1,29; 37,22] p=0,0203	3,28 [1,08; 9,93] p=0,0353	42,80% [10,20%; 75,40%] p=0,0102
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte, Subgruppe: PsA duration (year)					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	5/6 (83,3%)	2/3 (66,7%)	2,50 [0,10; 62,60] p=0,5930	1,25 [0,52; 3,00] p=0,6178	16,70% [-44,40%; 77,80%] p=0,5930
3 oder mehr	11/19 (57,9%)	4/20 (20,0%)	5,50 [1,32; 22,86] p=0,0164	2,90 [1,11; 7,54] p=0,0294	37,90% [9,60%; 66,20%] p=0,0086
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥4 Punkte, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
>=5 bis <10	6/8 (75,0%)	4/13 (30,8%)	6,75 [0,93; 49,23] p=0,0544	2,44 [0,98; 6,04] p=0,0545	44,20% [5,10%; 83,30%] p=0,0267
>=10 bis <15	1/3 (33,3%)	1/6 (16,7%)	2,50 [0,10; 62,60] p=0,5930	2,00 [0,18; 22,06] p=0,5714	16,70% [-44,40%; 77,80%] p=0,5930
>=15	9/15 (60,0%)	1/5 (20,0%)	6,00 [0,53; 67,65] p=0,1311	3,00 [0,49; 18,17] p=0,2319	40,00% [-2,90%; 82,90%] p=0,0679
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥4 Punkte, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
>=5 bis <10	1/1 (100,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1094	75,00% [32,60%; 100,00%] p=0,0005

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>=10 bis <15	3/4 (75,0%)	2/8 (25,0%)	9,00 [0,56; 143,89] p=0,1128	3,00 [0,80; 11,31] p=0,1046	50,00% [-2,00%; 100,00%] p=0,0593
>=15	12/21 (57,1%)	3/12 (25,0%)	4,00 [0,83; 19,16] p=0,0790	2,29 [0,80; 6,52] p=0,1220	32,10% [-0,20%; 64,50%] p=0,0517
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥4 Punkte, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					
<1	8/10 (80,0%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,00% [55,20%; 100,00%] p<0,0001
>=1 bis <=2	5/9 (55,6%)	5/14 (35,7%)	2,25 [0,41; 12,44] p=0,3596	1,56 [0,62; 3,88] p=0,3434	19,80% [-21,20%; 60,90%] p=0,3433
>2	3/7 (42,9%)	1/3 (33,3%)	1,50 [0,09; 25,39] p=0,7893	1,29 [0,21; 7,89] p=0,7860	9,50% [-55,20%; 74,20%] p=0,7730
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥4 Punkte, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<6	7/8 (87,5%)	1/6 (16,7%)	35,00 [1,74; 702,99] p=0,0107	5,25 [0,86; 32,02] p=0,0723	70,80% [33,20%; 100,00%] p=0,0002
>=6 bis <10	2/3 (66,7%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>=10 bis <20	2/3 (66,7%)	2/3 (66,7%)	1,00 [0,03; 29,81] p=1,0000	1,00 [0,32; 3,10] p=1,0000	0,00% [-75,40%; 75,40%] p=1,0000
>=20	5/12 (41,7%)	3/9 (33,3%)	1,43 [0,24; 8,64] p=0,7041	1,25 [0,40; 3,91] p=0,7015	8,30% [-33,20%; 49,90%] p=0,6943
<10	9/11 (81,8%)	1/12 (8,3%)	49,50 [3,84; 638,40] p=0,0005	9,82 [1,47; 65,45] p=0,0183	73,50% [45,80%; 100,00%] p<0,0001
>=10	7/15 (46,7%)	5/12 (41,7%)	1,23 [0,27; 5,67] p=0,7988	1,12 [0,47; 2,65] p=0,7964	5,00% [-32,60%; 42,60%] p=0,7945
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥4 Punkte, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
ja	16/26 (61,5%)	6/24 (25,0%)	4,80 [1,42; 16,19] p=0,0100	2,46 [1,16; 5,25] p=0,0196	36,50% [11,00%; 62,00%] p=0,0050
nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥4 Punkte, Subgruppe: DMARD					
Therapie erhalten	16/26 (61,5%)	6/24 (25,0%)	4,80 [1,42; 16,19] p=0,0100	2,46 [1,16; 5,25] p=0,0196	36,50% [11,00%; 62,00%] p=0,0050
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte, Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD					
Keine	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
1 bis 2	14/22 (63,6%)	5/21 (23,8%)	5,60 [1,48; 21,13] p=0,0094	2,67 [1,17; 6,12] p=0,0199	39,80% [12,70%; 67,00%] p=0,0040
3 oder mehr	2/4 (50,0%)	1/3 (33,3%)	2,00 [0,09; 44,35] p=0,6831	1,50 [0,23; 9,80] p=0,6719	16,70% [-55,80%; 89,10%] p=0,6520
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
ja	6/9 (66,7%)	2/5 (40,0%)	3,00 [0,31; 28,84] p=0,3519	1,67 [0,52; 5,36] p=0,3916	26,70% [-26,20%; 79,50%] p=0,3226
nein	10/17 (58,8%)	4/19 (21,1%)	5,36 [1,24; 23,21] p=0,0221	2,79 [1,07; 7,28] p=0,0354	37,80% [8,00%; 67,50%] p=0,0127
Verbesserung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
ja	10/17 (58,8%)	5/18 (27,8%)	3,71 [0,90; 15,26] p=0,0675	2,12 [0,91; 4,93] p=0,0816	31,00% [-0,20%; 62,30%] p=0,0514
nein	6/9 (66,7%)	1/6 (16,7%)	10,00 [0,78; 128,77] p=0,0662	4,00 [0,63; 25,39] p=0,1414	50,00% [7,10%; 92,90%] p=0,0223

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verschlechterung im FACIT-F-Score um ≥ 4 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/26 (15,4%)	4/24 (16,7%)	0,91 [0,20; 4,13] p=0,9027	0,92 [0,26; 3,29] p=0,9017	-1,30% [-21,60%; 19,10%] p=0,9018
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/26 (50,0%)	4/24 (16,7%)	5,00 [1,33; 18,72] p=0,0139	3,00 [1,13; 7,94] p=0,0270	33,30% [9,00%; 57,70%] p=0,0072
Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	4/9 (44,4%)	2/13 (15,4%)	4,40 [0,60; 32,50] p=0,1415	2,89 [0,67; 12,55] p=0,1570	29,10% [-8,90%; 67,00%] p=0,1332
Weiblich	9/17 (52,9%)	2/11 (18,2%)	5,06 [0,83; 30,75] p=0,0709	2,91 [0,77; 11,02] p=0,1156	34,80% [1,90%; 67,70%] p=0,0384
Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	13/26 (50,0%)	4/24 (16,7%)	5,00 [1,33; 18,72] p=0,0139	3,00 [1,13; 7,94] p=0,0270	33,30% [9,00%; 57,70%] p=0,0072
Other	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Geografische Region					
Europa	5/13 (38,5%)	2/8 (25,0%)	1,88 [0,27; 13,20] p=0,5351	1,54 [0,39; 6,13] p=0,5416	13,50% [-26,50%; 53,50%] p=0,5095

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nord-Amerika	8/13 (61,5%)	2/16 (12,5%)	11,20 [1,75; 71,64] p=0,0066	4,92 [1,26; 19,29] p=0,0222	49,00% [18,00%; 80,10%] p=0,0019
Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: PsA duration (year)					
<1	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	4/6 (66,7%)	1/3 (33,3%)	4,00 [0,21; 75,66] p=0,3711	2,00 [0,37; 10,92] p=0,4235	33,30% [-32,00%; 98,70%] p=0,3173
3 oder mehr	9/19 (47,4%)	3/20 (15,0%)	5,10 [1,11; 23,37] p=0,0307	3,16 [1,00; 9,93] p=0,0492	32,40% [5,00%; 59,70%] p=0,0204
Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
≥ 5 bis <10	1/1 (100,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1094	75,00% [32,60%; 100,00%] p=0,0005
≥ 10 bis <15	2/4 (50,0%)	2/8 (25,0%)	3,00 [0,24; 37,67] p=0,4070	2,00 [0,42; 9,42] p=0,3806	25,00% [-32,50%; 82,50%] p=0,3938
≥ 15	10/21 (47,6%)	1/12 (8,3%)	10,00 [1,09; 91,98] p=0,0233	5,71 [0,83; 39,34] p=0,0766	39,30% [12,80%; 65,80%] p=0,0036
Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<6	4/8 (50,0%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [15,40%; 84,60%] p=0,0047
>=6 bis <10	2/3 (66,7%)	1/6 (16,7%)	10,00 [0,40; 250,42] p=0,1573	4,00 [0,56; 28,40] p=0,1656	50,00% [-11,10%; 100,00%] p=0,1088
>=10 bis <20	2/3 (66,7%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143
>=20	5/12 (41,7%)	3/9 (33,3%)	1,43 [0,24; 8,64] p=0,7041	1,25 [0,40; 3,91] p=0,7015	8,30% [-33,20%; 49,90%] p=0,6943
<10	6/11 (54,5%)	1/12 (8,3%)	13,20 [1,24; 140,68] p=0,0186	6,54 [0,93; 46,12] p=0,0593	46,20% [12,90%; 79,50%] p=0,0066
>=10	7/15 (46,7%)	3/12 (25,0%)	2,63 [0,50; 13,72] p=0,2556	1,87 [0,61; 5,72] p=0,2745	21,70% [-13,50%; 56,80%] p=0,2274
Verbesserung im PCS um ≥5 Punkte, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
ja	13/26 (50,0%)	4/24 (16,7%)	5,00 [1,33; 18,72] p=0,0139	3,00 [1,13; 7,94] p=0,0270	33,30% [9,00%; 57,70%] p=0,0072
nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: DMARD					
Therapie erhalten	13/26 (50,0%)	4/24 (16,7%)	5,00 [1,33; 18,72] p=0,0139	3,00 [1,13; 7,94] p=0,0270	33,30% [9,00%; 57,70%] p=0,0072
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD					
Keine	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
1 bis 2	12/22 (54,5%)	3/21 (14,3%)	7,20 [1,64; 31,71] p=0,0062	3,82 [1,25; 11,64] p=0,0185	40,30% [14,60%; 65,90%] p=0,0021
3 oder mehr	1/4 (25,0%)	1/3 (33,3%)	0,67 [0,03; 18,06] p=0,8231	0,75 [0,07; 7,73] p=0,8090	-8,30% [-76,50%; 59,80%] p=0,8106
Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
ja	4/9 (44,4%)	3/5 (60,0%)	0,53 [0,06; 4,91] p=0,5909	0,74 [0,27; 2,06] p=0,5652	-15,60% [-69,40%; 38,30%] p=0,5711
nein	9/17 (52,9%)	1/19 (5,3%)	20,25 [2,18; 187,86] p=0,0017	10,06 [1,42; 71,38] p=0,0209	47,70% [21,90%; 73,40%] p=0,0003
Verbesserung im PCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ja	8/17 (47,1%)	2/18 (11,1%)	7,11 [1,23; 40,98] p=0,0204	4,24 [1,04; 17,18] p=0,0434	35,90% [8,10%; 63,80%] p=0,0113
nein	5/9 (55,6%)	2/6 (33,3%)	2,50 [0,29; 21,40] p=0,4142	1,67 [0,47; 5,96] p=0,4318	22,20% [-27,50%; 72,00%] p=0,3815
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im PCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verschlechterung im PCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/26 (11,5%)	1/24 (4,2%)	3,00 [0,29; 31,01] p=0,3420	2,77 [0,31; 24,85] p=0,3629	7,40% [-7,30%; 22,00%] p=0,3241

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im MCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/26 (42,3%)	5/24 (20,8%)	2,79 [0,79; 9,78] p=0,1074	2,03 [0,83; 4,99] p=0,1228	21,50% [-3,50%; 46,50%] p=0,0922
Verbesserung im MCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	4/9 (44,4%)	2/13 (15,4%)	4,40 [0,60; 32,50] p=0,1415	2,89 [0,67; 12,55] p=0,1570	29,10% [-8,90%; 67,00%] p=0,1332
Weiblich	7/17 (41,2%)	3/11 (27,3%)	1,87 [0,36; 9,63] p=0,4615	1,51 [0,49; 4,63] p=0,4709	13,90% [-21,30%; 49,10%] p=0,4390
Verbesserung im MCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<45	3/9 (33,3%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [2,50%; 64,10%] p=0,0339
≥ 45 bis < 65	7/16 (43,8%)	5/18 (27,8%)	2,02 [0,48; 8,43] p=0,3379	1,57 [0,62; 3,99] p=0,3380	16,00% [-15,90%; 47,90%] p=0,3267
≥ 65	1/1 (100,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
Verbesserung im MCS um ≥5 Punkte, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	11/26 (42,3%)	5/24 (20,8%)	2,79 [0,79; 9,78] p=0,1074	2,03 [0,83; 4,99] p=0,1228	21,50% [-3,50%; 46,50%] p=0,0922
Other	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im MCS um ≥5 Punkte, Subgruppe: PsA duration (year)					
<1	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	4/6 (66,7%)	1/3 (33,3%)	4,00 [0,21; 75,66] p=0,3711	2,00 [0,37; 10,92] p=0,4235	33,30% [-32,00%; 98,70%] p=0,3173
3 oder mehr	7/19 (36,8%)	4/20 (20,0%)	2,33 [0,55; 9,83] p=0,2488	1,84 [0,64; 5,29] p=0,2568	16,80% [-11,00%; 44,70%] p=0,2365

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung im MCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
≥ 5 bis <10	1/1 (100,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1094	75,00% [32,60%; 100,00%] p=0,0005
≥ 10 bis <15	0/4 (0,0%)	2/8 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-55,00%; 5,00%] p=0,1025
≥ 15	10/21 (47,6%)	2/12 (16,7%)	4,54 [0,80; 25,98] p=0,0800	2,86 [0,75; 10,94] p=0,1253	31,00% [0,90%; 61,00%] p=0,0433
Verbesserung im MCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
ja	11/26 (42,3%)	5/24 (20,8%)	2,79 [0,79; 9,78] p=0,1074	2,03 [0,83; 4,99] p=0,1228	21,50% [-3,50%; 46,50%] p=0,0922
nein	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im MCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: DMARD					
Therapie erhalten	11/26 (42,3%)	5/24 (20,8%)	2,79 [0,79; 9,78] p=0,1074	2,03 [0,83; 4,99] p=0,1228	21,50% [-3,50%; 46,50%] p=0,0922
Therapie nie erhalten	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verbesserung im MCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD					

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

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Keine	0	0	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
1 bis 2	8/22 (36,4%)	2/21 (9,5%)	5,43 [0,99; 29,61] p=0,0396	3,82 [0,91; 15,95] p=0,0662	26,80% [3,10%; 50,50%] p=0,0264
3 oder mehr	3/4 (75,0%)	3/3 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,75 [0,43; 1,32] p=0,3190	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482
Verbesserung im MCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
ja	7/17 (41,2%)	3/18 (16,7%)	3,50 [0,73; 16,85] p=0,1138	2,47 [0,76; 8,03] p=0,1327	24,50% [-4,50%; 53,60%] p=0,0982
nein	4/9 (44,4%)	2/6 (33,3%)	1,60 [0,19; 13,70] p=0,6776	1,33 [0,35; 5,13] p=0,6755	11,10% [-38,70%; 60,90%] p=0,6617
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung im MCS um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verschlechterung im MCS um ≥ 5 Punkte, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/26 (7,7%)	4/24 (16,7%)	0,42 [0,07; 2,52] p=0,3341	0,46 [0,09; 2,30] p=0,3448	-9,00% [-27,10%; 9,10%] p=0,3309
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	18/26 (69,2%)	17/24 (70,8%)	0,93 [0,28; 3,11] p=0,9027	0,98 [0,68; 1,41] p=0,9016	-1,60% [-27,00%; 23,80%] p=0,9016
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Männlich	5/9 (55,6%)	8/13 (61,5%)	0,78 [0,14; 4,39] p=0,7840	0,90 [0,44; 1,86] p=0,7823	-6,00% [-47,90%; 35,90%] p=0,7794
Weiblich	13/17 (76,5%)	9/11 (81,8%)	0,72 [0,11; 4,82] p=0,7408	0,94 [0,64; 1,37] p=0,7298	-5,30% [-35,80%; 25,10%] p=0,7305
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	6/9 (66,7%)	3/4 (75,0%)	0,67 [0,05; 9,47] p=0,7728	0,89 [0,43; 1,84] p=0,7520	-8,30% [-60,80%; 44,10%] p=0,7554
≥ 45 bis < 65	11/16 (68,8%)	12/18 (66,7%)	1,10 [0,26; 4,65] p=0,8984	1,03 [0,65; 1,64] p=0,8967	2,10% [-29,40%; 33,50%] p=0,8967
≥ 65	1/1 (100,0%)	2/2 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	18/26 (69,2%)	17/24 (70,8%)	0,93 [0,28; 3,11] p=0,9027	0,98 [0,68; 1,41] p=0,9016	-1,60% [-27,00%; 23,80%] p=0,9016
Other			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Normal (<25)	2/5 (40,0%)	3/4 (75,0%)	0,22 [0,01; 3,98] p=0,3222	0,53 [0,16; 1,79] p=0,3100	-35,00% [-95,40%; 25,40%] p=0,2558
Übergewicht (≥25 bis <30)	4/7 (57,1%)	5/8 (62,5%)	0,80 [0,10; 6,35] p=0,8383	0,91 [0,40; 2,11] p=0,8337	-5,40% [-55,00%; 44,30%] p=0,8327
Adipös (≥30)	12/14 (85,7%)	9/12 (75,0%)	2,00 [0,27; 14,59] p=0,4980	1,14 [0,77; 1,69] p=0,5026	10,70% [-19,90%; 41,30%] p=0,4925
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Europa	8/13 (61,5%)	7/8 (87,5%)	0,23 [0,02; 2,46] p=0,2120	0,70 [0,42; 1,16] p=0,1704	-26,00% [-61,00%; 9,00%] p=0,1459
Nord-Amerika	10/13 (76,9%)	10/16 (62,5%)	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4120	1,23 [0,76; 1,99] p=0,3989	14,40% [-18,60%; 47,40%] p=0,3913
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: PsA duration (year)					
<1	1/1 (100,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
≥ 1 bis <3	4/6 (66,7%)	2/3 (66,7%)	1,00 [0,05; 18,91] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,66] p=1,0000	0,00% [-65,30%; 65,30%] p=1,0000

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
3 oder mehr	13/19 (68,4%)	15/20 (75,0%)	0,72 [0,18; 2,93] p=0,6524	0,91 [0,61; 1,36] p=0,6501	-6,60% [-34,80%; 21,70%] p=0,6478
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
>=5 bis <10	6/8 (75,0%)	11/13 (84,6%)	0,55 [0,06; 4,91] p=0,5949	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6091	-9,60% [-45,50%; 26,20%] p=0,5991
>=10 bis <15	1/3 (33,3%)	3/6 (50,0%)	0,50 [0,03; 8,95] p=0,6547	0,67 [0,11; 3,99] p=0,6569	-16,70% [-83,30%; 50,00%] p=0,6242
>=15	11/15 (73,3%)	3/5 (60,0%)	1,83 [0,22; 15,33] p=0,5829	1,22 [0,56; 2,66] p=0,6132	13,30% [-35,10%; 61,80%] p=0,5894
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
>=5 bis <10	0/1 (0,0%)	3/4 (75,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-75,00% [-100,00%; -32,60%] p<0,0001
>=10 bis <15	3/4 (75,0%)	6/8 (75,0%)	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,50; 2,00] p=1,0000	0,00% [-52,00%; 52,00%] p=1,0000
>=15	15/21 (71,4%)	8/12 (66,7%)	1,25 [0,27; 5,76] p=0,7780	1,07 [0,66; 1,74] p=0,7795	4,80% [-28,20%; 37,70%] p=0,7769
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	7/10 (70,0%)	5/7 (71,4%)	0,93 [0,11; 7,82] p=0,9508	0,98 [0,53; 1,82] p=0,9491	-1,40% [-45,30%; 42,50%] p=0,9491
>=1 bis <=2	6/9 (66,7%)	10/14 (71,4%)	0,80 [0,13; 4,87] p=0,8127	0,93 [0,53; 1,65] p=0,8120	-4,80% [-43,60%; 34,10%] p=0,8101
>2	5/7 (71,4%)	2/3 (66,7%)	1,25 [0,07; 22,88] p=0,8864	1,07 [0,42; 2,71] p=0,8840	4,80% [-58,20%; 67,70%] p=0,8822
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<6	5/8 (62,5%)	4/6 (66,7%)	0,83 [0,09; 7,67] p=0,8767	0,94 [0,43; 2,04] p=0,8712	-4,20% [-54,60%; 46,30%] p=0,8715
>=6 bis <10	1/3 (33,3%)	4/6 (66,7%)	0,25 [0,01; 4,73] p=0,3711	0,50 [0,09; 2,73] p=0,4235	-33,30% [-98,70%; 32,00%] p=0,3173
>=10 bis <20	3/3 (100,0%)	3/3 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
>=20	9/12 (75,0%)	6/9 (66,7%)	1,50 [0,22; 10,08] p=0,6831	1,13 [0,64; 1,98] p=0,6833	8,30% [-31,00%; 47,70%] p=0,6781
<10	6/11 (54,5%)	8/12 (66,7%)	0,60 [0,11; 3,25] p=0,5606	0,82 [0,42; 1,60] p=0,5581	-12,10% [-51,80%; 27,60%] p=0,5497

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
>=10	12/15 (80,0%)	9/12 (75,0%)	1,33 [0,22; 8,22] p=0,7606	1,07 [0,71; 1,61] p=0,7595	5,00% [-26,80%; 36,80%] p=0,7578
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
ja	18/26 (69,2%)	17/24 (70,8%)	0,93 [0,28; 3,11] p=0,9027	0,98 [0,68; 1,41] p=0,9016	-1,60% [-27,00%; 23,80%] p=0,9016
nein			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: DMARD					
Therapie erhalten	18/26 (69,2%)	17/24 (70,8%)	0,93 [0,28; 3,11] p=0,9027	0,98 [0,68; 1,41] p=0,9016	-1,60% [-27,00%; 23,80%] p=0,9016
Therapie nie erhalten			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD					
Keine			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
1 bis 2	14/22 (63,6%)	14/21 (66,7%)	0,88 [0,25; 3,07] p=0,8368	0,95 [0,62; 1,48] p=0,8348	-3,00% [-31,50%; 25,40%] p=0,8347
3 oder mehr	4/4 (100,0%)	3/3 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
ja	7/9 (77,8%)	3/5 (60,0%)	2,33 [0,22; 25,25] p=0,4966	1,30 [0,58; 2,87] p=0,5230	17,80% [-33,00%; 68,60%] p=0,4929
nein	11/17 (64,7%)	14/19 (73,7%)	0,66 [0,16; 2,72] p=0,5648	0,88 [0,56; 1,37] p=0,5646	-9,00% [-39,10%; 21,20%] p=0,5592
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
ja	11/17 (64,7%)	14/18 (77,8%)	0,52 [0,12; 2,33] p=0,3991	0,83 [0,54; 1,28] p=0,4008	-13,10% [-42,80%; 16,70%] p=0,3891
nein	7/9 (77,8%)	3/6 (50,0%)	3,50 [0,37; 32,97] p=0,2801	1,56 [0,65; 3,72] p=0,3212	27,80% [-20,60%; 76,10%] p=0,2602
Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	3/4 (75,0%)	2/2 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,75 [0,43; 1,32] p=0,3190	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482
Arthritis mutilans			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
asymmetrische periphere Arthritis	5/6 (83,3%)	2/5 (40,0%)	7,50 [0,46; 122,70] p=0,1561	2,08 [0,67; 6,46] p=0,2036	43,30% [-8,90%; 95,60%] p=0,1042

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	7/11 (63,6%)	10/14 (71,4%)	0,70 [0,13; 3,79] p=0,6846	0,89 [0,51; 1,55] p=0,6839	-7,80% [-44,80%; 29,20%] p=0,6797
Spondylitis mit peripherer Arthritis	3/5 (60,0%)	3/3 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,60 [0,29; 1,23] p=0,1618	-40,00% [-82,90%; 2,90%] p=0,0679
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/26 (0,0%)	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit schwerer Intensität zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/26 (11,5%)	2/24 (8,3%)	1,44 [0,22; 9,42] p=0,7087	1,39 [0,25; 7,59] p=0,7077	3,20% [-13,30%; 19,70%] p=0,7038
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/26 (0,0%)	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-25,70%; 0,70%] p=0,0641
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/26 (42,3%)	11/24 (45,8%)	0,87 [0,28; 2,65] p=0,8038	0,92 [0,49; 1,73] p=0,8018	-3,50% [-31,10%; 24,00%] p=0,8018
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Männlich	3/9 (33,3%)	5/13 (38,5%)	0,80 [0,14; 4,75] p=0,8102	0,87 [0,27; 2,74] p=0,8076	-5,10% [-45,70%; 35,50%] p=0,8044
Weiblich	8/17 (47,1%)	6/11 (54,5%)	0,74 [0,16; 3,39] p=0,7040	0,86 [0,41; 1,80] p=0,6951	-7,50% [-45,30%; 30,30%] p=0,6979
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Alter (Jahre) zu Baseline					
<45	5/9 (55,6%)	2/4 (50,0%)	1,25 [0,12; 13,24] p=0,8586	1,11 [0,35; 3,48] p=0,8564	5,60% [-53,20%; 64,30%] p=0,8530
≥ 45 bis < 65	6/16 (37,5%)	8/18 (44,4%)	0,75 [0,19; 2,96] p=0,6858	0,84 [0,37; 1,91] p=0,6834	-6,90% [-40,00%; 26,10%] p=0,6801
≥ 65	0/1 (0,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-100,00%; 19,30%] p=0,0500
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	11/26 (42,3%)	11/24 (45,8%)	0,87 [0,28; 2,65] p=0,8038	0,92 [0,49; 1,73] p=0,8018	-3,50% [-31,10%; 24,00%] p=0,8018
Other			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m ²) zu Baseline					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Normal (<25)	2/5 (40,0%)	3/4 (75,0%)	0,22 [0,01; 3,98] p=0,3222	0,53 [0,16; 1,79] p=0,3100	-35,00% [-95,40%; 25,40%] p=0,2558
Übergewicht (≥25 bis <30)	2/7 (28,6%)	3/8 (37,5%)	0,67 [0,08; 5,88] p=0,7237	0,76 [0,17; 3,33] p=0,7176	-8,90% [-56,30%; 38,50%] p=0,7119
Adipös (≥30)	7/14 (50,0%)	5/12 (41,7%)	1,40 [0,30; 6,62] p=0,6769	1,20 [0,51; 2,81] p=0,6742	8,30% [-29,90%; 46,60%] p=0,6695
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Geografische Region					
Europa	6/13 (46,2%)	5/8 (62,5%)	0,51 [0,09; 3,11] p=0,4772	0,74 [0,33; 1,64] p=0,4551	-16,30% [-59,50%; 26,80%] p=0,4575
Nord-Amerika	5/13 (38,5%)	6/16 (37,5%)	1,04 [0,23; 4,70] p=0,9584	1,03 [0,40; 2,61] p=0,9576	1,00% [-34,60%; 36,50%] p=0,9577
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: PsA duration (year)					
<1	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	3/6 (50,0%)	2/3 (66,7%)	0,50 [0,03; 8,95] p=0,6547	0,75 [0,24; 2,33] p=0,6183	-16,70% [-83,30%; 50,00%] p=0,6242

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
3 oder mehr	8/19 (42,1%)	9/20 (45,0%)	0,89 [0,25; 3,16] p=0,8573	0,94 [0,46; 1,92] p=0,8556	-2,90% [-34,00%; 28,20%] p=0,8553
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline					
>=5 bis <10	4/8 (50,0%)	8/13 (61,5%)	0,63 [0,10; 3,71] p=0,6126	0,81 [0,36; 1,84] p=0,6177	-11,50% [-55,10%; 32,00%] p=0,6039
>=10 bis <15	0/3 (0,0%)	1/6 (16,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-46,50%; 13,20%] p=0,2733
>=15	7/15 (46,7%)	2/5 (40,0%)	1,31 [0,17; 10,26] p=0,8003	1,17 [0,35; 3,88] p=0,8016	6,70% [-43,10%; 56,50%] p=0,7931
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
>=5 bis <10	0/1 (0,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482
>=10 bis <15	1/4 (25,0%)	4/8 (50,0%)	0,33 [0,02; 4,74] p=0,4279	0,50 [0,08; 3,13] p=0,4587	-25,00% [-79,80%; 29,80%] p=0,3711
>=15	10/21 (47,6%)	6/12 (50,0%)	0,91 [0,22; 3,76] p=0,8969	0,95 [0,46; 1,96] p=0,8946	-2,40% [-37,80%; 33,10%] p=0,8953
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: HAQ-DI-Wert zu Baseline					

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<1	6/10 (60,0%)	2/7 (28,6%)	3,75 [0,47; 29,75] p=0,2151	2,10 [0,59; 7,52] p=0,2544	31,40% [-13,80%; 76,60%] p=0,1728
>=1 bis <=2	2/9 (22,2%)	8/14 (57,1%)	0,21 [0,03; 1,43] p=0,1068	0,39 [0,11; 1,43] p=0,1556	-34,90% [-72,50%; 2,60%] p=0,0683
>2	3/7 (42,9%)	1/3 (33,3%)	1,50 [0,09; 25,39] p=0,7893	1,29 [0,21; 7,89] p=0,7860	9,50% [-55,20%; 74,20%] p=0,7730
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: CRP-Wert zu Baseline					
<6	3/8 (37,5%)	3/6 (50,0%)	0,60 [0,07; 5,14] p=0,6522	0,75 [0,23; 2,49] p=0,6385	-12,50% [-64,70%; 39,70%] p=0,6389
>=6 bis <10	1/3 (33,3%)	1/6 (16,7%)	2,50 [0,10; 62,60] p=0,5930	2,00 [0,18; 22,06] p=0,5714	16,70% [-44,40%; 77,80%] p=0,5930
>=10 bis <20	3/3 (100,0%)	2/3 (66,7%)	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207
>=20	4/12 (33,3%)	5/9 (55,6%)	0,40 [0,07; 2,37] p=0,3203	0,60 [0,22; 1,62] p=0,3123	-22,20% [-64,20%; 19,80%] p=0,2999
<10	4/11 (36,4%)	4/12 (33,3%)	1,14 [0,20; 6,37] p=0,8815	1,09 [0,36; 3,34] p=0,8788	3,00% [-36,00%; 42,00%] p=0,8789

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥10	7/15 (46,7%)	7/12 (58,3%)	0,63 [0,14; 2,89] p=0,5541	0,80 [0,39; 1,65] p=0,5447	-11,70% [-49,30%; 26,00%] p=0,5433
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
ja	11/26 (42,3%)	11/24 (45,8%)	0,87 [0,28; 2,65] p=0,8038	0,92 [0,49; 1,73] p=0,8018	-3,50% [-31,10%; 24,00%] p=0,8018
nein			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: DMARD					
Therapie erhalten	11/26 (42,3%)	11/24 (45,8%)	0,87 [0,28; 2,65] p=0,8038	0,92 [0,49; 1,73] p=0,8018	-3,50% [-31,10%; 24,00%] p=0,8018
Therapie nie erhalten			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD					
Keine			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
1 bis 2	9/22 (40,9%)	8/21 (38,1%)	1,13 [0,33; 3,83] p=0,8521	1,07 [0,51; 2,25] p=0,8505	2,80% [-26,40%; 32,00%] p=0,8503
3 oder mehr	2/4 (50,0%)	3/3 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,19; 1,33] p=0,1656	-50,00% [-99,00%; -1,00%] p=0,0455

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
ja	4/9 (44,4%)	2/5 (40,0%)	1,20 [0,13; 11,05] p=0,8767	1,11 [0,30; 4,07] p=0,8736	4,40% [-49,40%; 58,30%] p=0,8714
nein	7/17 (41,2%)	9/19 (47,4%)	0,78 [0,21; 2,91] p=0,7128	0,87 [0,41; 1,82] p=0,7106	-6,20% [-38,60%; 26,20%] p=0,7082
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
ja	7/17 (41,2%)	9/18 (50,0%)	0,70 [0,18; 2,66] p=0,6057	0,82 [0,40; 1,71] p=0,6033	-8,80% [-41,70%; 24,10%] p=0,5989
nein	4/9 (44,4%)	2/6 (33,3%)	1,60 [0,19; 13,70] p=0,6776	1,33 [0,35; 5,13] p=0,6755	11,10% [-38,70%; 60,90%] p=0,6617
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Subtyp der PsA					
distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	1/4 (25,0%)	1/2 (50,0%)	0,33 [0,01; 11,94] p=0,5762	0,50 [0,06; 4,47] p=0,5353	-25,00% [-100,00%; 56,30%] p=0,5135
Arthritis mutilans			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
asymmetrische periphere Arthritis	2/6 (33,3%)	2/5 (40,0%)	0,75 [0,06; 8,83] p=0,8273	0,83 [0,17; 3,96] p=0,8188	-6,70% [-63,80%; 50,50%] p=0,8192

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Kneinten	5/11 (45,5%)	6/14 (42,9%)	1,11 [0,23; 5,45] p=0,8987	1,06 [0,44; 2,57] p=0,8964	2,60% [-36,60%; 41,80%] p=0,8967
Spondylitis mit peripherer Arthritis	3/5 (60,0%)	2/3 (66,7%)	0,75 [0,04; 14,97] p=0,8600	0,90 [0,31; 2,63] p=0,8475	-6,70% [-75,10%; 61,80%] p=0,8487
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/26 (0,0%)	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral mikrobiell behandelt werden zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral mikrobiell behandelt werden zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/26 (26,9%)	7/24 (29,2%)	0,90 [0,26; 3,08] p=0,8613	0,92 [0,38; 2,25] p=0,8599	-2,20% [-27,20%; 22,70%] p=0,8600
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral mikrobiell behandelt werden zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	1/9 (11,1%)	2/13 (15,4%)	0,69 [0,05; 8,96] p=0,7790	0,72 [0,08; 6,82] p=0,7763	-4,30% [-32,70%; 24,10%] p=0,7680
Weiblich	6/17 (35,3%)	5/11 (45,5%)	0,66 [0,14; 3,08] p=0,5975	0,78 [0,31; 1,94] p=0,5870	-10,20% [-47,30%; 27,00%] p=0,5922

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral mikrobiell behandelt werden zu Woche 24, Subgruppe: Abstammung					
Weiß	7/26 (26,9%)	7/24 (29,2%)	0,90 [0,26; 3,08] p=0,8613	0,92 [0,38; 2,25] p=0,8599	-2,20% [-27,20%; 22,70%] p=0,8600
Other			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral mikrobiell behandelt werden zu Woche 24, Subgruppe: PsA duration (year)					
<1	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 1 bis <3	1/6 (16,7%)	1/3 (33,3%)	0,40 [0,02; 10,02] p=0,5930	0,50 [0,04; 5,51] p=0,5714	-16,70% [-77,80%; 44,40%] p=0,5930
3 oder mehr	6/19 (31,6%)	6/20 (30,0%)	1,08 [0,28; 4,20] p=0,9161	1,05 [0,41; 2,70] p=0,9150	1,60% [-27,40%; 30,60%] p=0,9150
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral mikrobiell behandelt werden zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline					
≥5 bis <10	0/1 (0,0%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥10 bis <15	1/4 (25,0%)	2/8 (25,0%)	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,13; 8,00] p=1,0000	0,00% [-52,00%; 52,00%] p=1,0000

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≥15	6/21 (28,6%)	5/12 (41,7%)	0,56 [0,13; 2,48] p=0,4497	0,69 [0,27; 1,78] p=0,4371	-13,10% [-47,00%; 20,80%] p=0,4494
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral mikrobiell behandelt werden zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline					
ja	7/26 (26,9%)	7/24 (29,2%)	0,90 [0,26; 3,08] p=0,8613	0,92 [0,38; 2,25] p=0,8599	-2,20% [-27,20%; 22,70%] p=0,8600
nein			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral mikrobiell behandelt werden zu Woche 24, Subgruppe: DMARD					
Therapie erhalten	7/26 (26,9%)	7/24 (29,2%)	0,90 [0,26; 3,08] p=0,8613	0,92 [0,38; 2,25] p=0,8599	-2,20% [-27,20%; 22,70%] p=0,8600
Therapie nie erhalten			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral mikrobiell behandelt werden zu Woche 24, Subgruppe: Anzahl vorheriger DMARD					
Keine			NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
1 bis 2	6/22 (27,3%)	5/21 (23,8%)	1,20 [0,30; 4,74] p=0,7971	1,15 [0,41; 3,19] p=0,7951	3,50% [-22,60%; 29,50%] p=0,7944

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
3 oder mehr	1/4 (25,0%)	2/3 (66,7%)	0,17 [0,01; 4,51] p=0,3074	0,38 [0,06; 2,45] p=0,3056	-41,70% [-100,00%; 26,50%] p=0,1615
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral mikrobiell behandelt werden zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline					
ja	2/9 (22,2%)	1/5 (20,0%)	1,14 [0,08; 16,95] p=0,9255	1,11 [0,13; 9,42] p=0,9230	2,20% [-42,10%; 46,60%] p=0,9218
nein	5/17 (29,4%)	6/19 (31,6%)	0,90 [0,22; 3,75] p=0,8895	0,93 [0,35; 2,51] p=0,8881	-2,20% [-32,30%; 27,90%] p=0,8878
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen, die oral oder parenteral mikrobiell behandelt werden zu Woche 24, Subgruppe: Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline					
ja	4/17 (23,5%)	6/18 (33,3%)	0,61 [0,14; 2,73] p=0,5271	0,71 [0,24; 2,07] p=0,5264	-9,80% [-39,50%; 19,90%] p=0,5173
nein	3/9 (33,3%)	1/6 (16,7%)	2,50 [0,19; 32,19] p=0,4897	2,00 [0,27; 14,98] p=0,4999	16,70% [-26,20%; 59,50%] p=0,4461
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis Arthritis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-G Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle zu Woche 24 (PSUMMIT 2)

	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichsstelle zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/26 (0,0%)	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)					

Anhang 4-H: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse (Haupt- und Subgruppenanalyse)

In diesem Anhang 4-H werden die Haupt- und Subgruppenanalysen der Meta-Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1 tabellarisch dargestellt.

Anhang 4-H Tabelle 4-1: Detaillierte Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien COSMOS und DISCOVER 1

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
ACR 20	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	3,92	2,22	6,91	0,0000	0,6184	NA
ACR 20	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	2,52	1,66	3,84	0,0000	0,8022	NA
ACR 20	Geschlecht	Männlich			OR	4,47	1,98	10,09	0,0003	0,5223	0,6505
ACR 20	Geschlecht	Weiblich			OR	3,43	1,55	7,63	0,0024	0,2545	0,6505
ACR 20	Geschlecht	Männlich			RR	2,61	1,44	4,70	0,0015	0,4093	0,7988
ACR 20	Geschlecht	Weiblich			RR	2,34	1,29	4,23	0,0050	0,3567	0,7988
ACR 20	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	5,05	1,89	13,50	0,0012	0,8360	0,5200
ACR 20	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			OR	3,37	1,60	7,10	0,0014	0,6046	0,5200
ACR 20	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	2,75	1,35	5,62	0,0055	0,7524	0,6235
ACR 20	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			RR	2,21	1,32	3,70	0,0027	0,9347	0,6235
ACR 20	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			OR	4,93	2,21	10,99	0,0001	0,8915	0,4078
ACR 20	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			OR	3,02	1,31	6,97	0,0095	0,4994	0,4078
ACR 20	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			RR	2,86	1,58	5,19	0,0005	0,6373	0,4465
ACR 20	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	2,06	1,14	3,74	0,0168	0,5872	0,4465
ACR 20	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			OR	1,92	0,63	5,81	0,2501	0,7296	0,2024
ACR 20	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	7,88	2,63	23,59	0,0002	0,6396	0,2024
ACR 20	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	3,47	1,43	8,43	0,0060	0,5168	0,2024
ACR 20	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			RR	1,45	0,78	2,70	0,2365	0,9342	0,1515
ACR 20	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	4,15	1,71	10,10	0,0017	0,6499	0,1515
ACR 20	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	2,43	1,23	4,82	0,0110	0,6052	0,1515

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
ACR 20	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			OR	1,67	0,42	6,56	0,4650	NA	0,2009
ACR 20	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			OR	4,47	2,36	8,47	0,0000	0,7423	0,2009
ACR 20	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			RR	1,40	0,55	3,57	0,4816	NA	0,2032
ACR 20	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			RR	2,77	1,72	4,45	0,0000	0,9465	0,2032
ACR 20	Subtyp der PsA	mutilierende Arthritis			OR	15,00	0,18	1236,18	0,2289	NA	0,1814
ACR 20	Subtyp der PsA	distale interphalangeale Gelenkbeteiligung			OR	1,14	0,17	7,60	0,8901	NA	0,1814
ACR 20	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	5,88	2,02	17,12	0,0012	0,5096	0,1814
ACR 20	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			OR	6,58	2,09	20,69	0,0013	0,4810	0,1814
ACR 20	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			OR	1,49	0,51	4,37	0,4686	0,8505	0,1814
ACR 20	Subtyp der PsA	mutilierende Arthritis			RR	3,00	0,31	28,84	0,3414	NA	0,2178
ACR 20	Subtyp der PsA	distale interphalangeale Gelenkbeteiligung			RR	1,07	0,42	2,70	0,8918	NA	0,2178
ACR 20	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	3,40	1,46	7,91	0,0045	0,6390	0,2178
ACR 20	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			RR	3,23	1,37	7,59	0,0071	0,2666	0,2178
ACR 20	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			RR	1,32	0,62	2,82	0,4763	0,8380	0,2178

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
ACR 20	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	3,85	1,93	7,67	0,0001	0,8530	0,8136
ACR 20	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	5,16	1,42	18,78	0,0128	0,6331	0,8136
ACR 20	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	2,67	0,57	12,49	0,2113	0,4527	0,8136
ACR 20	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	2,46	1,48	4,08	0,0005	0,8058	0,7790
ACR 20	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	3,16	1,15	8,68	0,0256	0,7136	0,7790
ACR 20	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	1,88	0,67	5,27	0,2320	0,7108	0,7790
ACR 20	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			OR	4,82	1,07	21,67	0,0401	0,9815	0,6208
ACR 20	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	5,33	1,80	15,77	0,0025	0,2856	0,6208
ACR 20	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	2,89	1,35	6,19	0,0061	0,1831	0,6208
ACR 20	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke	<10			RR	3,24	0,94	11,16	0,0630	0,8733	0,6348

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
	zu Baseline										
ACR 20	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	2,94	1,30	6,64	0,0094	0,3637	0,6348
ACR 20	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	2,00	1,18	3,39	0,0102	0,4106	0,6348
ACR 20	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	2,96	1,05	8,36	0,0401	0,3568	0,5382
ACR 20	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			OR	4,40	2,16	8,98	0,0000	0,9789	0,5382
ACR 20	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	2,03	0,99	4,16	0,0519	0,5787	0,7733
ACR 20	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			RR	2,75	1,60	4,74	0,0003	1,0000	0,7733
ACR 20	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			RR	2,95	0,92	9,51	0,0701	0,9552	0,7733
ACR 20	CRP-Wert zu Baseline	<1			OR	3,64	1,80	7,35	0,0003	0,6213	0,9376
ACR 20	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			OR	4,29	0,70	26,50	0,1168	0,5507	0,9376
ACR 20	CRP-Wert zu Baseline	>=2			OR	4,74	1,24	18,19	0,0233	0,1803	0,9376
ACR 20	CRP-Wert zu Baseline	<1			RR	2,41	1,42	4,11	0,0012	0,6613	0,9946
ACR 20	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			RR	2,36	0,66	8,40	0,1864	0,4111	0,9946
ACR 20	CRP-Wert zu Baseline	>=2			RR	2,53	1,02	6,27	0,0447	0,3770	0,9946
ACR 20	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	4,08	1,65	10,09	0,0023	0,8545	0,9115
ACR 20	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	3,82	1,85	7,91	0,0003	0,6189	0,9115
ACR 20	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	2,55	1,31	4,96	0,0057	0,9125	0,9609

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
ACR 20	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	2,50	1,45	4,30	0,0010	0,8213	0,9609
ACR 20	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	3,69	1,84	7,37	0,0002	0,5053	0,7397
ACR 20	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	4,53	1,66	12,37	0,0032	0,9607	0,7397
ACR 20	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	2,42	1,46	4,00	0,0006	0,6784	0,7432
ACR 20	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	2,82	1,31	6,08	0,0083	0,9697	0,7432
ACR 20	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	4,03	1,92	8,44	0,0002	0,2652	0,9370
ACR 20	PASI-Wert zu Baseline	>=20			OR	4,34	0,79	23,85	0,0912	0,1881	0,9370
ACR 20	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	2,66	1,50	4,74	0,0009	0,3118	0,6248
ACR 20	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			RR	1,78	0,94	3,37	0,0764	0,8678	0,6248
ACR 20	PASI-Wert zu Baseline	>=20			RR	1,83	0,60	5,60	0,2906	0,1482	0,6248
ACR 20	BSA-Wert zu Baseline	<3%			OR	2,25	0,77	6,62	0,1390	0,7895	0,6999
ACR 20	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			OR	4,29	1,36	13,52	0,0128	0,2846	0,6999
ACR 20	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			OR	3,64	1,24	10,73	0,0189	0,4170	0,6999
ACR 20	BSA-Wert zu Baseline	<3%			RR	1,84	0,80	4,26	0,1524	0,7963	0,9003
ACR 20	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			RR	2,82	1,14	6,94	0,0242	0,3902	0,9003
ACR 20	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			RR	2,58	1,15	5,77	0,0216	0,7713	0,9003
ACR 20	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			RR	2,12	1,00	4,52	0,0514	0,3480	0,9003
ACR 20	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	3,85	2,12	7,01	0,0000	0,6757	0,9922
ACR 20	Anzahl vorheriger	2			OR	3,89	0,57	26,74	0,1671	0,9855	0,9922

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	TNFa Antagonisten										
ACR 20	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	2,47	1,59	3,85	0,0001	0,7134	0,7391
ACR 20	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	2,00	0,61	6,49	0,2497	0,6094	0,7391
ACR 20	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	3,37	1,80	6,32	0,0001	0,9036	0,6984
ACR 20	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	5,12	0,68	38,52	0,1125	0,8393	0,6984
ACR 20	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	2,22	1,41	3,48	0,0005	0,8699	0,7071
ACR 20	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	3,03	0,64	14,33	0,1629	0,8063	0,7071
ACR 20	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	3,92	1,95	7,87	0,0001	0,5539	0,9770
ACR 20	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	3,99	1,48	10,71	0,0061	0,9981	0,9770
ACR 20	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu	Therapie erhalten			RR	2,40	1,46	3,93	0,0005	0,6857	0,7651

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	Baseline										
ACR 20	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,76	1,25	6,08	0,0116	0,9117	0,7651
ACR 20	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	3,92	2,22	6,91	0,0000	0,6184	NA
ACR 20	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,52	1,66	3,84	0,0000	0,8022	NA
ACR 20	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Keine			OR	2,00	0,16	24,33	0,5866	NA	0,9206
ACR 20	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	3,76	1,88	7,52	0,0002	0,3572	0,9206
ACR 20	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	4,26	1,17	15,45	0,0277	0,8927	0,9206
ACR 20	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			OR	6,54	0,64	66,64	0,1128	0,8412	0,9206
ACR 20	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Keine			RR	1,67	0,24	11,45	0,6034	NA	0,9266
ACR 20	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	2,34	1,45	3,75	0,0005	0,6673	0,9266
ACR 20	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	2,82	1,01	7,88	0,0480	0,8199	0,9266

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
ACR 20	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			RR	3,65	0,64	20,76	0,1444	0,7909	0,9266
ACR 20	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	3,40	0,99	11,64	0,0515	0,7297	0,7974
ACR 20	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	4,08	2,14	7,76	0,0000	0,5567	0,7974
ACR 20	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	2,18	0,92	5,13	0,0754	0,8129	0,7158
ACR 20	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,62	1,61	4,25	0,0001	0,8035	0,7158
ACR 20	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	5,35	2,30	12,42	0,0001	0,9346	0,3296
ACR 20	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	3,00	1,35	6,67	0,0070	0,2786	0,3296
ACR 20	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	3,29	1,68	6,45	0,0005	0,8780	0,2815
ACR 20	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,05	1,20	3,50	0,0083	0,5320	0,2815

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
ACR 70	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	5,30	0,93	30,08	0,0596	0,6354	NA
ACR 70	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	4,95	0,91	27,06	0,0647	0,6328	NA
ACR 70	Geschlecht	Weiblich			OR	1,76	0,27	11,55	0,5583	0,5691	NA
ACR 70	Geschlecht	Weiblich			RR	1,73	0,28	10,57	0,5546	0,5791	NA
ACR 70	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	6,04	0,68	53,64	0,1064	0,4573	NA
ACR 70	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	4,89	0,62	38,44	0,1310	0,4463	NA
ACR 70	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			OR	5,40	0,94	31,00	0,0587	0,8366	NA
ACR 70	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			RR	5,02	0,92	27,52	0,0631	0,8314	NA
ACR 70	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	1,52	0,14	16,60	0,7329	0,7400	NA
ACR 70	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	1,41	0,17	11,83	0,7499	0,7661	NA
ACR 70	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			OR	2,76	0,19	40,20	0,4566	0,1900	NA
ACR 70	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			RR	2,85	0,40	20,38	0,2962	0,1907	NA
ACR 70	CRP-Wert zu Baseline	>=2			OR	3,23	0,34	30,97	0,3091	0,9538	NA
ACR 70	CRP-Wert zu Baseline	>=2			RR	2,84	0,35	22,89	0,3279	0,9379	NA
ACR 70	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	3,13	0,34	28,82	0,3138	0,5929	NA
ACR 70	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	2,75	0,34	22,26	0,3439	0,5626	NA
ACR 70	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	5,14	0,90	29,34	0,0657	0,7345	NA
ACR 70	Anzahl vorheriger TNFa	1			RR	4,78	0,88	26,13	0,0709	0,7284	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
	Antagonisten										
ACR 70	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	4,16	0,72	24,14	0,1118	0,7252	NA
ACR 70	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	3,86	0,70	21,13	0,1199	0,7036	NA
ACR 70	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	6,17	0,72	53,21	0,0978	0,5323	NA
ACR 70	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	5,54	0,68	44,87	0,1086	0,5298	NA
ACR 70	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	5,30	0,93	30,08	0,0596	0,6354	NA
ACR 70	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	4,95	0,91	27,06	0,0647	0,6328	NA
ACR 70	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	7,18	0,82	62,58	0,0744	0,6572	NA
ACR 70	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	6,31	0,79	50,50	0,0827	0,6345	NA
ACR 70	Begleitende	Therapie nicht			OR	3,77	0,65	21,90	0,1393	0,7375	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
	Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	erhalten									
ACR 70	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	3,56	0,64	19,71	0,1464	0,7268	NA
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	7,15	3,50	14,61	0,0000	0,8032	NA
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	4,50	2,44	8,31	0,0000	0,8196	NA
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Männlich			OR	7,68	2,77	21,31	0,0001	0,3898	0,8379
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Weiblich			OR	6,61	2,42	18,06	0,0002	0,7043	0,8379
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Männlich			RR	4,57	1,92	10,88	0,0006	0,4072	0,9180
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Weiblich			RR	4,29	1,81	10,17	0,0010	0,7259	0,9180
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	21,40	3,74	122,42	0,0006	0,2434	0,1283
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			OR	4,70	1,95	11,34	0,0006	0,6044	0,1283
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	9,67	1,97	47,52	0,0052	0,3200	0,2815
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			RR	3,31	1,58	6,95	0,0015	0,6372	0,2815

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			RR	2,07	0,73	5,83	0,1703	0,7013	0,2815
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			OR	7,34	2,64	20,40	0,0001	0,3387	0,7634
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			OR	5,89	2,15	16,13	0,0006	0,7897	0,7634
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			RR	4,57	1,88	11,10	0,0008	0,3734	0,7469
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	3,74	1,63	8,58	0,0019	0,9272	0,7469
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			OR	3,79	0,89	16,08	0,0708	0,1606	0,5118
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	11,93	3,03	47,00	0,0004	0,7134	0,5118
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	5,72	2,01	16,24	0,0011	0,5283	0,5118
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			RR	2,65	0,78	8,93	0,1169	0,2171	0,5640
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	6,69	1,97	22,75	0,0023	0,7935	0,5640
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	3,75	1,57	8,96	0,0029	0,7958	0,5640
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			OR	9,94	1,15	86,06	0,0370	NA	0,7570
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			OR	6,92	3,21	14,92	0,0000	0,8084	0,7570

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
tsanalyse)											
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			RR	6,07	0,88	41,90	0,0675	NA	0,7469
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			RR	4,34	2,26	8,31	0,0000	0,8416	0,7469
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	mutilierende Arthritis			OR	3,00	0,06	151,19	0,5828	NA	0,4374
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	16,17	2,86	91,42	0,0016	0,3438	0,4374
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			OR	3,85	1,30	11,40	0,0149	0,5744	0,4374
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			OR	13,38	2,20	81,40	0,0049	0,6482	0,4374
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	mutilierende Arthritis			RR	1,80	0,15	21,48	0,6422	NA	0,3425
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	9,15	1,83	45,89	0,0071	0,4618	0,3425
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			RR	2,51	1,17	5,38	0,0182	0,9264	0,3425
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			RR	7,87	1,56	39,63	0,0124	0,6776	0,3425
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	7,15	2,98	17,18	0,0000	0,3101	0,7904
PASI 90	Anzahl	>=10 bis <=15			OR	7,87	1,83	33,81	0,0055	0,8142	0,7904

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
(Sensitivitätsanalyse)	geschwollener Gelenke zu Baseline										
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	3,67	0,57	23,64	0,1720	0,8290	0,7904
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	4,31	2,05	9,06	0,0001	0,3322	0,8686
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	4,51	1,35	15,05	0,0144	0,9311	0,8686
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	2,76	0,57	13,40	0,2074	0,9006	0,8686
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			OR	6,20	1,38	27,75	0,0171	0,8111	0,9973
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	6,66	1,73	25,67	0,0059	0,0542	0,9973
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	6,55	2,32	18,52	0,0004	0,6940	0,9973
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			RR	3,72	1,09	12,63	0,0353	0,9496	0,9690
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	3,73	1,18	11,76	0,0249	0,0872	0,9690

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	4,36	1,76	10,83	0,0015	0,7015	0,9690
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	13,02	2,40	70,70	0,0029	0,3728	0,4578
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			OR	6,35	2,70	14,95	0,0000	0,9584	0,4578
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	5,21	1,37	19,85	0,0157	0,2304	0,7560
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			RR	4,09	1,97	8,49	0,0002	0,9925	0,7560
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	<1			OR	5,20	2,26	11,96	0,0001	0,7240	0,5127
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			OR	8,54	0,98	74,80	0,0526	0,4535	0,5127
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	>=2			OR	16,34	2,68	99,61	0,0025	0,6835	0,5127
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	<1			RR	3,51	1,74	7,11	0,0005	0,7643	0,6973
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			RR	3,66	0,79	17,02	0,0975	0,3522	0,6973
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	>=2			RR	7,33	1,54	34,81	0,0122	0,8152	0,6973
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	5,72	1,83	17,88	0,0027	0,9220	0,6286
PASI 90	Daktylitis zu	ohne			OR	8,20	3,28	20,51	0,0000	0,8542	0,6286

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
(Sensitivitätsanalyse)	Baseline										
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	3,91	1,47	10,41	0,0063	0,9355	0,7289
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	4,88	2,22	10,73	0,0001	0,8463	0,7289
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	7,25	2,91	18,05	0,0000	0,7168	0,9511
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	6,92	2,17	22,03	0,0011	0,3300	0,9511
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	4,72	2,13	10,44	0,0001	0,7490	0,7764
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	3,94	1,51	10,26	0,0050	0,3622	0,7764
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	4,99	2,10	11,85	0,0003	0,6623	0,7124
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			OR	9,05	2,02	40,57	0,0040	0,5152	0,7124
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	>=20			OR	9,88	1,23	79,56	0,0313	0,2766	0,7124
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	3,56	1,69	7,46	0,0008	0,6853	0,9537
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			RR	4,44	1,33	14,84	0,0155	0,5648	0,9537
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	>=20			RR	3,81	0,78	18,72	0,0992	0,2690	0,9537

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	<3%			OR	4,71	1,11	19,99	0,0356	0,6838	0,8509
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			OR	8,02	2,03	31,63	0,0030	0,6002	0,8509
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			OR	4,17	0,97	17,86	0,0543	0,5632	0,8509
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			OR	8,77	2,16	35,56	0,0024	0,8117	0,8509
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	<3%			RR	3,67	1,02	13,30	0,0474	0,7875	0,8548
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			RR	4,36	1,42	13,45	0,0103	0,5116	0,8548
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			RR	2,54	0,85	7,64	0,0957	0,5884	0,8548
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			RR	5,04	1,50	16,96	0,0089	0,8922	0,8548
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	7,67	3,46	17,04	0,0000	0,4383	0,3835
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			OR	3,47	0,70	17,12	0,1266	0,6521	0,3835
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	4,78	2,39	9,56	0,0000	0,4743	0,3165
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	2,34	0,69	7,89	0,1704	0,7889	0,3165
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Grund für Abbruch der	Mangelnde Wirksamkeit			OR	6,56	2,96	14,58	0,0000	0,8911	0,6072

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
tsanalyse)	vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist										
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	3,70	0,49	28,20	0,2062	0,9713	0,6072
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	4,19	2,12	8,30	0,0000	0,9272	0,5621
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	2,51	0,51	12,38	0,2581	0,9441	0,5621
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	7,48	3,12	17,92	0,0000	0,7816	0,7753
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	6,03	1,82	19,96	0,0033	0,6684	0,7753
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	4,34	2,10	8,97	0,0001	0,7189	0,9640
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	4,21	1,47	12,07	0,0075	0,7234	0,9640
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu	Therapie nicht erhalten			OR	7,15	3,50	14,61	0,0000	0,8032	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	Baseline										
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	4,50	2,44	8,31	0,0000	0,8196	NA
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	9,80	3,78	25,42	0,0000	0,5407	0,5149
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	5,51	1,30	23,45	0,0209	0,7555	0,5149
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	5,09	2,31	11,22	0,0001	0,3781	0,6321
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	3,57	1,05	12,08	0,0409	0,6594	0,6321
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	12,97	2,17	77,62	0,0050	0,7271	0,4931
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	6,54	2,96	14,47	0,0000	0,8898	0,4931
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	5,31	1,36	20,81	0,0165	0,5017	0,7736
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden	Therapie nicht erhalten			RR	4,25	2,14	8,41	0,0000	0,8373	0,7736

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	zu Baseline										
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	5,70	2,21	14,69	0,0003	0,4198	0,5992
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	8,34	2,90	24,04	0,0001	0,7057	0,5992
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	3,67	1,66	8,15	0,0014	0,4111	0,6158
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	5,01	2,02	12,43	0,0005	0,7202	0,6158
PASI 90	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	7,13	3,16	16,11	0,0000	0,4855	NA
PASI 90	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	4,16	2,10	8,23	0,0000	0,5351	NA
PASI 90	Geschlecht	Männlich			OR	7,09	2,21	22,76	0,0010	0,1704	0,9735
PASI 90	Geschlecht	Weiblich			OR	6,90	2,18	21,81	0,0010	0,8132	0,9735
PASI 90	Geschlecht	Männlich			RR	3,92	1,48	10,38	0,0060	0,1839	0,9570
PASI 90	Geschlecht	Weiblich			RR	4,07	1,57	10,56	0,0039	0,8167	0,9570
PASI 90	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			OR	3,71	0,15	88,75	0,4189	NA	0,6007
PASI 90	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	13,37	2,17	82,37	0,0052	0,1142	0,6007
PASI 90	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			OR	4,84	1,83	12,80	0,0015	0,5172	0,6007
PASI 90	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			RR	2,52	0,17	36,41	0,4976	NA	0,8835
PASI 90	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	4,74	1,00	22,39	0,0495	0,1074	0,8835
PASI 90	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			RR	3,20	1,45	7,03	0,0038	0,5555	0,8835

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
PASI 90	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			OR	5,28	1,80	15,49	0,0024	0,1929	0,5194
PASI 90	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			OR	9,05	2,63	31,15	0,0005	0,7261	0,5194
PASI 90	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			RR	3,26	1,32	8,01	0,0101	0,2429	0,5805
PASI 90	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	4,78	1,73	13,21	0,0026	0,9152	0,5805
PASI 90	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)			OR	3,19	0,71	14,29	0,1297	0,1188	0,4754
PASI 90	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	8,63	2,10	35,45	0,0028	0,7204	0,4754
PASI 90	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	10,62	2,66	42,33	0,0008	0,6505	0,4754
PASI 90	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)			RR	2,18	0,66	7,19	0,1986	0,1673	0,5205
PASI 90	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	4,82	1,44	16,14	0,0108	0,7966	0,5205
PASI 90	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	5,24	1,75	15,70	0,0031	0,9074	0,5205
PASI 90	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			OR	7,20	0,75	69,38	0,0877	NA	0,9779
PASI 90	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			OR	7,45	3,06	18,12	0,0000	0,4851	0,9779
PASI 90	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			RR	4,26	0,63	28,72	0,1363	NA	0,9948
PASI 90	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			RR	4,23	2,02	8,86	0,0001	0,5315	0,9948
PASI 90	Subtyp der PsA	mutilierende Arthritis			OR	NA	NA	NA	NA	NA	0,4422
PASI 90	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	17,76	2,05	153,87	0,0090	0,3087	0,4422
PASI 90	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			OR	3,93	1,15	13,43	0,0291	0,8465	0,4422
PASI 90	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer			OR	9,41	1,50	59,18	0,0169	0,7204	0,4422

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
		Arthritis									
PASI 90	Subtyp der PsA	mutilierende Arthritis			RR	NA	NA	NA	NA	NA	0,3663
PASI 90	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	8,59	1,20	61,44	0,0322	0,4121	0,3663
PASI 90	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			RR	2,32	0,99	5,44	0,0538	0,5315	0,3663
PASI 90	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			RR	5,69	1,14	28,31	0,0338	0,7503	0,3663
PASI 90	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	5,98	2,21	16,17	0,0004	0,1361	0,8205
PASI 90	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	9,61	2,09	44,25	0,0037	0,5223	0,8205
PASI 90	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	4,34	0,43	44,07	0,2145	0,7973	0,8205
PASI 90	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	3,35	1,50	7,51	0,0033	0,1764	0,8718
PASI 90	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	4,73	1,44	15,47	0,0102	0,7354	0,8718
PASI 90	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	2,93	0,42	20,39	0,2775	0,7545	0,8718
PASI 90	Anzahl druckschmerzemp	<10			OR	4,51	0,93	21,91	0,0622	0,8085	0,6385

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	findlicher Gelenke zu Baseline										
PASI 90	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	5,07	1,24	20,66	0,0236	0,1431	0,6385
PASI 90	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	10,98	2,82	42,83	0,0006	0,9553	0,6385
PASI 90	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			RR	2,65	0,81	8,68	0,1062	0,6637	0,5239
PASI 90	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	2,82	0,92	8,60	0,0691	0,1864	0,5239
PASI 90	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	6,39	1,89	21,62	0,0028	0,9670	0,5239
PASI 90	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	7,53	1,23	46,04	0,0289	0,1683	0,8989
PASI 90	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			OR	6,59	2,57	16,89	0,0001	0,9138	0,8989
PASI 90	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	3,40	0,79	14,68	0,1015	0,1650	0,8677
PASI 90	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			RR	3,91	1,80	8,51	0,0006	0,9363	0,8677
PASI 90	CRP-Wert zu Baseline	<1			OR	6,23	2,34	16,58	0,0003	0,2870	0,5667
PASI 90	CRP-Wert zu Baseline	>=2			OR	11,48	1,81	73,00	0,0097	0,6936	0,5667
PASI 90	CRP-Wert zu Baseline	<1			RR	3,71	1,64	8,38	0,0016	0,3071	0,8603
PASI 90	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			RR	3,21	1,24	8,30	0,0159	0,7035	0,8603

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI 90	CRP-Wert zu Baseline	>=2			RR	5,32	1,15	24,67	0,0326	0,7509	0,8603
PASI 90	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	4,79	1,45	15,78	0,0101	0,9315	0,4421
PASI 90	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	9,12	2,94	28,35	0,0001	0,2865	0,4421
PASI 90	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	3,31	1,24	8,89	0,0174	0,9318	0,6449
PASI 90	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	4,57	1,77	11,82	0,0017	0,3281	0,6449
PASI 90	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	9,84	3,18	30,48	0,0001	0,9893	0,3851
PASI 90	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	4,72	1,40	15,88	0,0122	0,2223	0,3851
PASI 90	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	5,62	2,13	14,85	0,0005	0,9812	0,2772
PASI 90	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	2,66	1,05	6,77	0,0397	0,2288	0,2772
PASI 90	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	4,51	1,57	12,90	0,0050	0,9523	0,7182
PASI 90	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			OR	8,14	1,80	36,75	0,0064	0,5559	0,7182
PASI 90	PASI-Wert zu Baseline	>=20			OR	9,88	1,23	79,56	0,0313	0,2766	0,7182
PASI 90	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	3,05	1,29	7,22	0,0111	0,9855	0,9120
PASI 90	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			RR	4,15	1,24	13,87	0,0206	0,6010	0,9120
PASI 90	PASI-Wert zu Baseline	>=20			RR	3,81	0,78	18,72	0,0992	0,2690	0,9120
PASI 90	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			OR	8,02	2,03	31,63	0,0030	0,6002	0,7352
PASI 90	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			OR	4,17	0,97	17,86	0,0543	0,5632	0,7352
PASI 90	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			OR	8,77	2,16	35,56	0,0024	0,8117	0,7352
PASI 90	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			RR	4,36	1,42	13,45	0,0103	0,5116	0,6781

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI 90	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			RR	2,54	0,85	7,64	0,0957	0,5884	0,6781
PASI 90	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			RR	5,04	1,50	16,96	0,0089	0,8922	0,6781
PASI 90	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	7,31	3,03	17,65	0,0000	0,3395	0,5412
PASI 90	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			OR	3,66	0,47	28,20	0,2138	0,8981	0,5412
PASI 90	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	4,23	2,02	8,88	0,0001	0,3795	0,4192
PASI 90	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	2,15	0,50	9,30	0,3045	0,7933	0,4192
PASI 90	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	6,82	2,86	16,27	0,0000	0,7453	0,3671
PASI 90	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	2,21	0,22	21,84	0,4987	0,6478	0,3671
PASI 90	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	3,99	1,94	8,21	0,0002	0,8145	0,3749
PASI 90	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	1,68	0,28	9,91	0,5693	0,7313	0,3749
PASI 90	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu	Therapie erhalten			OR	5,65	2,25	14,21	0,0002	0,8068	0,5966

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
	Baseline										
PASI 90	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	9,79	1,60	59,92	0,0136	0,2221	0,5966
PASI 90	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	3,23	1,58	6,61	0,0013	0,8880	0,6736
PASI 90	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	4,67	0,98	22,27	0,0531	0,1493	0,6736
PASI 90	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	7,13	3,16	16,11	0,0000	0,4855	NA
PASI 90	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	4,16	2,10	8,23	0,0000	0,5351	NA
PASI 90	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	10,54	3,57	31,16	0,0000	0,3956	0,5341
PASI 90	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	5,33	0,83	34,17	0,0776	0,4522	0,5341
PASI 90	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	4,65	1,97	10,99	0,0005	0,2820	0,6123
PASI 90	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	2,96	0,65	13,56	0,1627	0,3405	0,6123
PASI 90	Begleitende	Therapie erhalten			OR	12,00	1,28	112,66	0,0296	NA	0,6841

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
PASI 90	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	7,26	2,90	18,16	0,0000	0,7767	0,6841
PASI 90	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	5,71	0,86	38,05	0,0716	NA	0,7918
PASI 90	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	4,34	1,99	9,46	0,0002	0,8383	0,7918
PASI 90	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	4,56	1,55	13,40	0,0058	0,4413	0,2175
PASI 90	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	12,74	3,74	43,43	0,0000	0,7588	0,2175
PASI 90	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	2,95	1,23	7,07	0,0155	0,3973	0,3352
PASI 90	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	5,70	2,06	15,73	0,0008	0,9218	0,3352
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	6,53	2,70	15,77	0,0000	0,8067	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	4,96	2,21	11,14	0,0001	0,8324	NA
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Männlich			OR	5,98	1,84	19,41	0,0029	0,9406	0,8932
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Weiblich			OR	6,73	1,90	23,83	0,0031	0,9855	0,8932
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Männlich			RR	4,50	1,55	13,03	0,0056	0,9228	0,8890
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Weiblich			RR	5,03	1,59	15,85	0,0058	0,9429	0,8890
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	10,25	1,15	91,20	0,0369	0,2340	0,4974
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			OR	4,42	1,54	12,72	0,0058	0,4106	0,4974
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	6,59	0,87	50,08	0,0683	0,2439	0,5541
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			RR	3,51	1,36	9,06	0,0095	0,4585	0,5541
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			RR	2,07	0,73	5,83	0,1703	0,7013	0,5541
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			OR	7,92	2,29	27,43	0,0011	0,9558	0,5243
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			OR	4,51	1,34	15,15	0,0150	0,8253	0,5243
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			RR	5,82	1,85	18,24	0,0025	0,9194	0,5301

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
tsanalyse)											
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	3,52	1,20	10,33	0,0223	0,7517	0,5301
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	7,65	1,93	30,31	0,0038	0,9509	0,6440
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	4,89	1,32	18,11	0,0175	0,9862	0,6440
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	5,21	1,51	17,92	0,0088	0,9476	0,6998
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	3,73	1,18	11,84	0,0252	0,8206	0,6998
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			OR	3,96	0,44	35,81	0,2211	NA	0,6608
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			OR	6,78	2,56	17,97	0,0001	0,9733	0,6608
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			RR	3,27	0,44	24,06	0,2453	NA	0,6858
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			RR	5,13	2,10	12,52	0,0003	0,9896	0,6858
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	7,28	1,25	42,45	0,0273	0,4454	0,7945
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			OR	5,16	1,28	20,82	0,0211	0,3312	0,7945
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			OR	12,74	1,37	118,79	0,0254	0,6376	0,7945

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	5,54	1,06	28,95	0,0426	0,4891	0,7657
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			RR	3,66	1,18	11,33	0,0247	0,7135	0,7657
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			RR	8,29	1,11	61,79	0,0391	0,5985	0,7657
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	6,89	2,57	18,51	0,0001	0,9752	0,7688
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	4,52	0,71	28,75	0,1098	0,9624	0,7688
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	2,94	0,30	28,80	0,3547	0,8642	0,7688
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	4,87	2,01	11,77	0,0004	0,9588	0,8047
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	3,57	0,69	18,37	0,1275	0,8826	0,8047
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	2,41	0,32	18,28	0,3954	0,8271	0,8047
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			OR	7,54	1,19	47,69	0,0319	0,9033	0,7206

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	7,91	1,43	43,85	0,0180	0,2010	0,7206
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	3,81	1,18	12,30	0,0255	0,8565	0,7206
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			RR	4,51	0,93	21,74	0,0608	0,7944	0,8639
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	5,14	1,09	24,36	0,0390	0,2384	0,8639
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	3,18	1,09	9,26	0,0335	0,8615	0,8639
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	8,78	1,14	67,49	0,0368	0,5208	0,7314
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			OR	5,89	2,11	16,45	0,0007	0,8145	0,7314
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	4,01	0,86	18,68	0,0767	0,3205	0,9132
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			RR	4,43	1,75	11,25	0,0017	0,7986	0,9132
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	<1			OR	4,55	1,62	12,77	0,0040	0,7847	0,7962
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			OR	8,82	0,92	84,90	0,0596	0,9420	0,7962

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	>=2			OR	7,96	1,31	48,29	0,0241	0,8590	0,7962
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	<1			RR	3,63	1,42	9,26	0,0070	0,7391	0,8920
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			RR	5,39	0,91	32,10	0,0640	0,8086	0,8920
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	>=2			RR	5,12	1,05	24,98	0,0434	0,8837	0,8920
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	4,79	1,19	19,21	0,0271	0,9213	0,6528
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	7,19	2,40	21,51	0,0004	0,9447	0,6528
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	3,89	1,09	13,87	0,0360	0,9053	0,7471
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	5,07	1,90	13,55	0,0012	0,8038	0,7471
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	7,97	2,10	30,22	0,0023	0,7753	0,6334
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	5,18	1,62	16,53	0,0054	0,4716	0,6334
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	6,41	1,82	22,61	0,0039	0,8069	0,4313
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	3,39	1,29	8,90	0,0133	0,4624	0,4313
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	6,00	2,01	17,90	0,0013	1,0000	0,7303

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
tsanalyse)											
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	>=20			OR	9,27	1,01	85,14	0,0491	0,9822	0,7303
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	4,64	1,71	12,60	0,0026	0,9382	0,8388
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	>=20			RR	5,83	0,83	40,71	0,0756	0,8767	0,8388
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	<3%			OR	8,45	1,43	49,85	0,0185	0,9926	0,8572
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			OR	5,24	0,63	43,74	0,1262	0,2493	0,8572
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			OR	3,04	0,67	13,93	0,1513	0,9925	0,8572
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			OR	4,15	1,01	17,09	0,0487	0,7979	0,8572
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	<3%			RR	6,10	1,20	30,92	0,0289	0,8787	0,8297
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			RR	3,38	0,54	21,20	0,1931	0,2250	0,8297
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			RR	2,31	0,68	7,86	0,1817	0,9636	0,8297
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			RR	3,21	0,93	11,09	0,0656	0,8299	0,8297
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	5,86	2,40	14,32	0,0001	0,9042	0,8191
PASI 100	Anzahl vorheriger	2			OR	4,40	0,45	43,35	0,2040	0,8734	0,8191

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
(Sensitivitätsanalyse)	TNFa Antagonisten										
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	4,45	1,98	10,00	0,0003	0,9030	0,7277
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	3,06	0,44	21,40	0,2593	0,7442	0,7277
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	6,13	2,22	16,92	0,0005	0,9291	0,5471
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	3,05	0,40	23,41	0,2844	0,8317	0,5471
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	4,75	1,87	12,08	0,0011	0,9208	0,4257
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	2,23	0,44	11,18	0,3314	0,7908	0,4257
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	5,41	2,00	14,62	0,0009	0,5467	NA
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	4,01	1,66	9,69	0,0020	0,6373	NA
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit anderen DMARD	Therapie nicht erhalten			OR	6,53	2,70	15,77	0,0000	0,8067	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
	(außer Methotrexat) zu Baseline										
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	4,96	2,21	11,14	0,0001	0,8324	NA
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	6,87	2,28	20,64	0,0006	0,8906	0,9699
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	7,15	1,20	42,74	0,0311	0,4270	0,9699
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	5,02	1,86	13,51	0,0014	0,9770	0,8934
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	4,42	0,92	21,29	0,0641	0,3627	0,8934
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	8,00	1,33	48,30	0,0234	1,0000	0,8228
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	6,32	2,30	17,39	0,0004	0,6989	0,8228
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	4,32	1,09	17,12	0,0372	0,7057	0,8852
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen	Therapie nicht erhalten			RR	4,89	1,92	12,42	0,0009	0,7036	0,8852

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	Kortikosteroiden zu Baseline										
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	5,00	1,83	13,64	0,0017	1,0000	0,4858
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	10,20	1,80	57,98	0,0088	0,8852	0,4858
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	3,68	1,53	8,87	0,0037	0,9843	0,4310
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	7,74	1,52	39,39	0,0137	0,8054	0,4310
PASI 100	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	5,31	1,99	14,17	0,0009	0,9149	NA
PASI 100	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	4,07	1,68	9,87	0,0019	0,9282	NA
PASI 100	Geschlecht	Männlich			OR	4,04	1,20	13,59	0,0242	0,6835	0,5728
PASI 100	Geschlecht	Weiblich			OR	7,19	1,46	35,57	0,0155	0,7720	0,5728
PASI 100	Geschlecht	Männlich			RR	3,12	1,08	9,05	0,0359	0,6980	0,5949
PASI 100	Geschlecht	Weiblich			RR	5,05	1,22	20,90	0,0253	0,6961	0,5949
PASI 100	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			OR	3,26	1,09	9,78	0,0352	0,2791	0,9402
PASI 100	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			OR	3,71	0,15	88,75	0,4189	NA	0,9402
PASI 100	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			RR	2,60	1,01	6,73	0,0485	0,3215	0,9824
PASI 100	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			RR	2,52	0,17	36,41	0,4976	NA	0,9824
PASI 100	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			OR	4,88	1,35	17,67	0,0157	0,8038	0,9750
PASI 100	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			OR	5,03	1,21	20,97	0,0264	0,7531	0,9750

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI 100	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			RR	3,76	1,19	11,91	0,0244	0,8014	0,9984
PASI 100	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	3,75	1,06	13,23	0,0396	0,7190	0,9984
PASI 100	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	5,05	1,22	20,87	0,0253	0,9947	0,9227
PASI 100	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	5,63	1,05	30,23	0,0438	0,6453	0,9227
PASI 100	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	3,57	1,05	12,18	0,0419	0,9802	0,9309
PASI 100	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	3,88	0,92	16,35	0,0642	0,5327	0,9309
PASI 100	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			OR	1,50	0,13	16,82	0,7423	NA	0,3034
PASI 100	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			OR	6,06	2,00	18,43	0,0015	0,5954	0,3034
PASI 100	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			RR	1,42	0,17	11,83	0,7452	NA	0,3338
PASI 100	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			RR	4,52	1,65	12,41	0,0034	0,6419	0,3338
PASI 100	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	7,03	0,78	63,46	0,0825	0,4404	0,7837
PASI 100	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			OR	3,61	0,86	15,18	0,0801	0,5924	0,7837
PASI 100	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			OR	8,35	0,87	79,84	0,0654	0,7557	0,7837
PASI 100	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	5,02	0,66	38,38	0,1198	0,4647	0,7752
PASI 100	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			RR	2,78	0,89	8,72	0,0794	0,8190	0,7752
PASI 100	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			RR	5,75	0,78	42,62	0,0868	0,7050	0,7752

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI 100	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	5,56	1,80	17,22	0,0029	0,6676	0,8940
PASI 100	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	4,79	0,72	31,66	0,1041	0,8169	0,8940
PASI 100	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	3,90	1,45	10,44	0,0068	0,6937	0,9633
PASI 100	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	3,73	0,74	18,90	0,1121	0,9166	0,9633
PASI 100	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			OR	4,67	0,69	31,88	0,1155	0,7795	0,9293
PASI 100	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	5,96	1,03	34,55	0,0466	0,4018	0,9293
PASI 100	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	3,85	0,96	15,48	0,0578	0,8741	0,9293
PASI 100	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			RR	2,84	0,61	13,23	0,1825	0,5723	0,9576
PASI 100	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	3,92	0,85	18,07	0,0802	0,4202	0,9576
PASI 100	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	3,18	0,90	11,28	0,0725	0,8848	0,9576

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	zu Baseline										
PASI 100	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	3,83	0,42	35,03	0,2349	0,3068	0,8867
PASI 100	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			OR	4,57	1,59	13,14	0,0048	0,7756	0,8867
PASI 100	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	2,27	0,39	13,15	0,3608	0,2603	0,6831
PASI 100	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			RR	3,43	1,36	8,65	0,0090	0,7632	0,6831
PASI 100	CRP-Wert zu Baseline	<1			OR	4,04	1,23	13,27	0,0212	0,4064	0,8384
PASI 100	CRP-Wert zu Baseline	>=2			OR	5,08	0,80	32,40	0,0852	0,8942	0,8384
PASI 100	CRP-Wert zu Baseline	<1			RR	3,13	1,08	9,05	0,0355	0,3528	0,9062
PASI 100	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			RR	4,54	1,27	16,22	0,0198	0,7741	0,9062
PASI 100	CRP-Wert zu Baseline	>=2			RR	3,49	0,72	16,82	0,1191	0,8719	0,9062
PASI 100	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	5,80	1,59	21,15	0,0077	0,4833	NA
PASI 100	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	3,85	1,26	11,75	0,0181	0,4084	NA
PASI 100	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	8,67	1,50	49,92	0,0156	0,8250	0,3800
PASI 100	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	3,34	0,99	11,25	0,0520	0,3431	0,3800
PASI 100	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	7,00	1,34	36,72	0,0213	0,8322	0,2414
PASI 100	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	2,24	0,87	5,76	0,0943	0,3197	0,2414
PASI 100	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	4,09	1,09	15,34	0,0371	0,6303	0,5341
PASI 100	PASI-Wert zu Baseline	>=20			OR	9,27	1,01	85,14	0,0491	0,9822	0,5341
PASI 100	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	3,21	0,99	10,38	0,0518	0,6168	0,6065

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI 100	PASI-Wert zu Baseline	>=20			RR	5,83	0,83	40,71	0,0756	0,8767	0,6065
PASI 100	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			OR	5,24	0,63	43,74	0,1262	0,2493	0,9125
PASI 100	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			OR	3,04	0,67	13,93	0,1513	0,9925	0,9125
PASI 100	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			OR	4,15	1,01	17,09	0,0487	0,7979	0,9125
PASI 100	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			RR	3,38	0,54	21,20	0,1931	0,2250	0,9127
PASI 100	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			RR	2,31	0,68	7,86	0,1817	0,9636	0,9127
PASI 100	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			RR	3,21	0,93	11,09	0,0656	0,8299	0,9127
PASI 100	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	5,09	1,88	13,78	0,0013	0,9127	0,4702
PASI 100	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			OR	1,94	0,17	22,01	0,5945	0,7768	0,4702
PASI 100	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	3,87	1,59	9,41	0,0028	0,9289	0,3588
PASI 100	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	1,43	0,21	9,86	0,7164	0,6903	0,3588
PASI 100	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	4,69	1,66	13,29	0,0036	0,9671	0,4335
PASI 100	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	1,71	0,17	17,14	0,6492	0,8212	0,4335
PASI 100	Grund für Abbruch der	Mangelnde Wirksamkeit			RR	3,65	1,44	9,26	0,0065	0,9407	0,3640

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist										
PASI 100	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	1,42	0,23	8,65	0,7008	0,8763	0,3640
PASI 100	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	3,47	1,23	9,78	0,0186	0,5336	NA
PASI 100	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	2,69	1,12	6,46	0,0272	0,5473	NA
PASI 100	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	5,31	1,99	14,17	0,0009	0,9149	NA
PASI 100	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	4,07	1,68	9,87	0,0019	0,9282	NA
PASI 100	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	7,00	1,93	25,46	0,0031	0,8910	0,6331
PASI 100	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	4,02	0,62	26,29	0,1463	0,3232	0,6331
PASI 100	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	4,91	1,56	15,43	0,0065	0,7788	0,4837
PASI 100	Anzahl vorheriger nicht-biologischer	2			RR	2,45	0,51	11,80	0,2635	0,2491	0,4837

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
	DMARD										
PASI 100	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	4,50	0,47	42,97	0,1914	NA	0,8234
PASI 100	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	6,00	1,91	18,92	0,0022	0,8819	0,8234
PASI 100	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	3,33	0,47	23,55	0,2275	NA	0,7800
PASI 100	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	4,57	1,60	13,09	0,0046	0,8879	0,7800
PASI 100	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	3,77	1,21	11,80	0,0226	0,9324	0,5280
PASI 100	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	7,46	1,25	44,38	0,0273	0,6355	0,5280
PASI 100	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	2,92	1,09	7,82	0,0333	0,9339	0,5041
PASI 100	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	5,61	1,08	29,10	0,0400	0,6204	0,5041
PASI $\leq$ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	4,76	2,75	8,26	0,0000	0,3477	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
(Sensitivitätsanalyse)											
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	2,65	1,79	3,91	0,0000	0,4155	NA
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Männlich			OR	5,45	2,33	12,77	0,0001	0,4945	0,6194
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Weiblich			OR	4,10	1,96	8,57	0,0002	0,3711	0,6194
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Männlich			RR	3,14	1,64	6,01	0,0006	0,5259	0,4150
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Weiblich			RR	2,24	1,40	3,60	0,0008	0,4815	0,4150
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	13,25	3,96	44,31	0,0000	0,9296	0,1044
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			OR	4,12	1,99	8,53	0,0001	0,1627	0,1044
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	5,72	2,09	15,66	0,0007	0,9634	0,0091
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			RR	2,40	1,44	4,02	0,0008	0,2156	0,0091
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			RR	1,13	0,68	1,88	0,6376	0,3219	0,0091
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			OR	4,57	2,19	9,53	0,0001	0,9124	0,9773
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			OR	4,64	2,01	10,74	0,0003	0,2723	0,9773

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			RR	2,62	1,54	4,47	0,0004	0,8736	0,9235
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90			RR	2,53	1,42	4,49	0,0016	0,4950	0,9235
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)			OR	4,07	1,12	14,74	0,0324	0,1565	0,8113
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht ($= 25$ bis < 30)			OR	4,95	1,92	12,75	0,0009	0,4441	0,8113
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)			RR	2,51	0,93	6,74	0,0689	0,2476	0,9873
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht ($= 25$ bis < 30)			RR	2,58	1,34	5,00	0,0048	0,4267	0,9873
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös ($= 30$)			RR	2,41	1,42	4,10	0,0011	0,6206	0,9873
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 1 bis < 3			OR	6,33	1,45	27,73	0,0143	NA	0,6512
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			OR	4,38	2,40	8,01	0,0000	0,4293	0,6512
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 1 bis < 3			RR	2,96	1,05	8,36	0,0410	NA	0,7942
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			RR	2,55	1,67	3,89	0,0000	0,4475	0,7942
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	8,91	3,05	26,02	0,0001	0,7747	0,5361
PASI $\leq$ 1	Subtyp der PsA	asymmetrische			OR	4,00	1,58	10,09	0,0034	0,6029	0,5361

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
(Sensitivitätsanalyse)		periphere Arthritis									
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			OR	5,13	1,58	16,66	0,0065	0,8823	0,5361
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	mutilierende Arthritis			RR	0,60	0,22	1,65	0,3226	NA	0,0294
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	4,11	1,79	9,44	0,0009	0,8038	0,0294
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			RR	2,32	1,27	4,24	0,0064	0,9467	0,0294
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			RR	3,02	1,24	7,36	0,0148	0,7530	0,0294
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	4,79	2,50	9,21	0,0000	0,6284	0,3252
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	$\geq$ 10 bis $\leq$ 15			OR	13,29	2,99	59,07	0,0007	0,5138	0,3252
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	2,45	0,40	14,93	0,3310	0,8680	0,3252
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	2,40	1,58	3,65	0,0000	0,5059	0,3593
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	$\geq$ 10 bis $\leq$ 15			RR	5,67	1,73	18,61	0,0042	0,8565	0,3593

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	1,86	0,50	6,89	0,3559	0,9592	0,3593
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			OR	6,19	1,62	23,72	0,0078	0,8148	0,9637
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	4,94	1,89	12,88	0,0011	0,7452	0,9637
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	5,19	2,24	12,05	0,0001	0,5480	0,9637
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			RR	3,32	1,21	9,14	0,0202	0,9718	0,5827
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	2,12	1,27	3,55	0,0040	0,5866	0,5827
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	3,10	1,60	5,99	0,0008	0,6297	0,5827
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	6,80	2,20	21,06	0,0009	0,7602	0,4544
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			OR	4,41	2,24	8,67	0,0000	0,1541	0,4544
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			OR	1,47	0,17	12,35	0,7228	0,6836	0,4544
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	3,39	1,47	7,83	0,0042	0,6789	0,5233

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
tsanalyse)											
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	≥ 1 bis ≤ 2			RR	2,42	1,52	3,87	0,0002	0,2251	0,5233
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	HAQ-DI-Wert zu Baseline	> 2			RR	1,33	0,33	5,46	0,6893	0,7979	0,5233
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	< 1			OR	4,20	2,18	8,10	0,0000	0,8828	0,5124
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	≥ 2			OR	7,26	1,62	32,46	0,0095	0,3498	0,5124
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	< 1			RR	2,37	1,51	3,71	0,0002	0,9146	0,6681
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	≥ 1 bis < 2			RR	3,26	1,41	7,55	0,0059	0,6447	0,6681
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	CRP-Wert zu Baseline	≥ 2			RR	3,75	1,15	12,25	0,0288	0,4504	0,6681
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	5,29	1,91	14,67	0,0014	0,1288	0,7235
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	4,24	2,18	8,27	0,0000	0,5110	0,7235
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	3,15	1,40	7,11	0,0056	0,2301	0,4775
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	2,26	1,46	3,49	0,0002	0,5185	0,4775
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	4,92	2,47	9,80	0,0000	0,2186	0,9095
PASI $\leq$ 1	Enthesitis zu	ohne			OR	4,60	1,82	11,66	0,0013	0,9716	0,9095

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
(Sensitivitätsanalyse)	Baseline										
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	2,75	1,68	4,49	0,0001	0,3288	0,8361
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	2,52	1,33	4,79	0,0048	0,9285	0,8361
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	3,66	1,94	6,92	0,0001	0,2621	0,3425
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			OR	9,05	2,02	40,57	0,0040	0,5152	0,3425
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	>=20			OR	13,18	1,44	120,30	0,0223	0,7732	0,3425
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	2,07	1,39	3,08	0,0003	0,3819	0,2590
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			RR	4,44	1,33	14,84	0,0155	0,5648	0,2590
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	PASI-Wert zu Baseline	>=20			RR	7,09	1,02	49,17	0,0474	0,7242	0,2590
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			OR	8,43	2,47	28,78	0,0007	0,8114	0,9534
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			OR	6,21	1,38	27,96	0,0174	0,9818	0,9534
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			OR	7,35	1,81	29,85	0,0053	0,9028	0,9534
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	<3%			RR	1,82	1,20	2,78	0,0052	0,6520	0,2301

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			RR	4,11	1,61	10,51	0,0032	0,9096	0,2301
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			RR	3,44	1,06	11,22	0,0405	0,8922	0,2301
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			RR	4,60	1,36	15,54	0,0140	0,9487	0,2301
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	4,97	2,73	9,05	0,0000	0,2338	0,6443
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			OR	3,43	0,79	14,77	0,0988	0,5843	0,6443
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	2,75	1,78	4,25	0,0000	0,2877	0,4211
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	1,85	0,78	4,38	0,1607	0,5130	0,4211
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	4,79	2,54	9,04	0,0000	0,4939	0,5096
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	9,95	1,25	79,54	0,0302	0,4816	0,5096
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	2,67	1,69	4,21	0,0000	0,4614	0,6168
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Grund für Abbruch der vorherigen	Andere			RR	3,99	0,88	18,07	0,0727	0,6185	0,6168

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
	Therapie mit TNFa Antagonist										
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	5,39	2,63	11,06	0,0000	0,1329	0,4638
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	3,52	1,45	8,52	0,0053	0,4537	0,4638
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	2,68	1,63	4,43	0,0001	0,1762	0,6051
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,17	1,16	4,06	0,0150	0,3602	0,6051
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	4,76	2,75	8,26	0,0000	0,3477	NA
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,65	1,79	3,91	0,0000	0,4155	NA
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	5,15	2,54	10,47	0,0000	0,1313	0,9955
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	5,34	1,61	17,69	0,0061	0,8460	0,9955
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3			OR	4,78	0,66	34,65	0,1216	0,5075	0,9955

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	2,76	1,66	4,58	0,0001	0,2259	0,9442
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	2,89	1,20	6,95	0,0177	0,9548	0,9442
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3			RR	2,23	0,63	7,93	0,2148	0,5372	0,9442
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	4,57	2,46	8,47	0,0000	0,4797	NA
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	2,85	1,34	6,06	0,0065	0,6638	0,8483
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,62	1,68	4,08	0,0000	0,4968	0,8483
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	4,04	1,92	8,51	0,0002	0,2463	0,5196
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	5,81	2,56	13,22	0,0000	0,9806	0,5196
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	2,42	1,42	4,12	0,0011	0,3813	0,6463
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu	Therapie nicht erhalten			RR	2,91	1,63	5,19	0,0003	0,8482	0,6463

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	Baseline										
PASI ≤ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	7,57	3,39	16,93	0,0000	0,7075	NA
PASI ≤ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	4,30	2,20	8,42	0,0000	0,6575	NA
PASI ≤ 1	Geschlecht	Männlich			OR	5,94	2,00	17,62	0,0013	0,8138	0,5864
PASI ≤ 1	Geschlecht	Weiblich			OR	9,22	2,91	29,23	0,0002	0,6691	0,5864
PASI ≤ 1	Geschlecht	Männlich			RR	3,71	1,50	9,18	0,0045	0,8746	0,7262
PASI ≤ 1	Geschlecht	Weiblich			RR	4,69	1,83	12,06	0,0013	0,7393	0,7262
PASI ≤ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	13,15	2,17	79,77	0,0051	0,2518	0,6208
PASI ≤ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			OR	4,78	1,85	12,38	0,0013	0,2915	0,6208
PASI ≤ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			OR	5,13	0,22	121,10	0,3104	NA	0,6208
PASI ≤ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	4,92	1,09	22,29	0,0385	0,1896	0,8394
PASI ≤ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			RR	2,97	1,41	6,25	0,0042	0,3034	0,8394
PASI ≤ 1	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			RR	3,08	0,22	43,22	0,4039	NA	0,8394
PASI ≤ 1	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			OR	5,69	2,03	15,91	0,0009	0,9966	0,4608
PASI ≤ 1	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			OR	10,42	3,03	35,88	0,0002	0,7896	0,4608
PASI ≤ 1	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			RR	3,54	1,51	8,29	0,0036	0,8971	0,5897
PASI ≤ 1	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	5,10	1,85	14,05	0,0016	0,9574	0,5897
PASI ≤ 1	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	6,39	1,83	22,24	0,0036	0,8754	NA
PASI ≤ 1	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	3,58	1,31	9,76	0,0126	0,9795	0,6381
PASI ≤ 1	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	5,01	1,89	13,33	0,0012	0,7769	0,6381
PASI ≤ 1	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			OR	11,00	1,14	106,43	0,0384	NA	0,7231

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI ≤ 1	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥3			OR	7,09	2,98	16,89	0,0000	0,8600	0,7231
PASI ≤ 1	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥1 bis <3			RR	5,21	0,79	34,40	0,0865	NA	0,8235
PASI ≤ 1	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥3			RR	4,14	2,01	8,52	0,0001	0,7558	0,8235
PASI ≤ 1	Subtyp der PsA	mutilierende Arthritis			OR	NA	NA	NA	NA	NA	0,4043
PASI ≤ 1	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	21,05	2,46	179,94	0,0054	0,4610	0,4043
PASI ≤ 1	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			OR	4,18	1,33	13,12	0,0144	0,6752	0,4043
PASI ≤ 1	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			OR	8,55	1,36	53,81	0,0223	0,7673	0,4043
PASI ≤ 1	Subtyp der PsA	mutilierende Arthritis			RR	NA	NA	NA	NA	NA	0,4178
PASI ≤ 1	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	9,72	1,40	67,71	0,0216	0,5210	0,4178
PASI ≤ 1	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			RR	2,66	1,14	6,18	0,0231	0,7983	0,4178
PASI ≤ 1	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			RR	5,40	1,08	26,96	0,0398	0,7824	0,4178
PASI ≤ 1	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	8,00	3,05	20,96	0,0000	0,7222	0,7794
PASI ≤ 1	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	≥10 bis ≤15			OR	8,62	1,87	39,66	0,0057	0,4878	0,7794
PASI ≤ 1	Anzahl geschwollener	>15			OR	3,38	0,33	34,74	0,3058	0,9339	0,7794

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	Gelenke zu Baseline										
PASI ≤ 1	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	4,05	1,88	8,72	0,0004	0,9013	0,8771
PASI ≤ 1	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	4,51	1,37	14,81	0,0130	0,7049	0,8771
PASI ≤ 1	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	2,50	0,35	17,61	0,3576	0,8768	0,8771
PASI ≤ 1	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	<10			OR	2,51	0,59	10,68	0,2139	0,9163	0,2643
PASI ≤ 1	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	11,03	2,65	45,82	0,0010	0,6345	0,2643
PASI ≤ 1	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	10,54	2,70	41,11	0,0007	0,9776	0,2643
PASI ≤ 1	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	<10			RR	1,80	0,65	4,97	0,2601	0,9468	0,2490
PASI ≤ 1	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	4,67	1,54	14,19	0,0065	0,7446	0,2490
PASI ≤ 1	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	6,25	1,85	21,16	0,0032	0,9809	0,2490

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI $\leq$ 1	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	5,29	1,21	23,14	0,0269	0,2855	0,6967
PASI $\leq$ 1	HAQ-DI-Wert zu Baseline	$\geq$ 1 bis $\leq$ 2			OR	7,52	2,85	19,82	0,0000	0,5082	0,6967
PASI $\leq$ 1	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	2,85	0,91	8,96	0,0727	0,2926	0,5697
PASI $\leq$ 1	HAQ-DI-Wert zu Baseline	$\geq$ 1 bis $\leq$ 2			RR	4,28	1,91	9,63	0,0004	0,5448	0,5697
PASI $\leq$ 1	CRP-Wert zu Baseline	<1			OR	6,14	2,45	15,41	0,0001	0,4827	0,6995
PASI $\leq$ 1	CRP-Wert zu Baseline	$\geq$ 2			OR	9,22	1,45	58,55	0,0185	0,5806	0,6995
PASI $\leq$ 1	CRP-Wert zu Baseline	<1			RR	3,49	1,67	7,30	0,0009	0,5127	0,8533
PASI $\leq$ 1	CRP-Wert zu Baseline	$\geq$ 1 bis <2			RR	5,06	1,43	17,95	0,0121	0,9732	0,8533
PASI $\leq$ 1	CRP-Wert zu Baseline	$\geq$ 2			RR	4,80	1,03	22,42	0,0458	0,6827	0,8533
PASI $\leq$ 1	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	5,42	1,59	18,51	0,0070	0,5536	0,6158
PASI $\leq$ 1	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	8,18	2,90	23,07	0,0001	0,5409	0,6158
PASI $\leq$ 1	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	3,69	1,31	10,40	0,0136	0,5299	0,8862
PASI $\leq$ 1	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	4,07	1,76	9,38	0,0010	0,5659	0,8862
PASI $\leq$ 1	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	10,99	3,42	35,32	0,0001	0,6264	0,2572
PASI $\leq$ 1	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	4,31	1,40	13,24	0,0108	0,4369	0,2572
PASI $\leq$ 1	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	6,29	2,25	17,58	0,0005	0,6101	0,1608
PASI $\leq$ 1	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	2,46	1,09	5,55	0,0304	0,4420	0,1608
PASI $\leq$ 1	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	5,21	1,95	13,94	0,0010	0,8021	0,7146
PASI $\leq$ 1	PASI-Wert zu Baseline	$\geq$ 12 bis <20			OR	8,14	1,80	36,75	0,0064	0,5559	0,7146

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PASI ≤ 1	PASI-Wert zu Baseline	≥20			OR	13,18	1,44	120,30	0,0223	0,7732	0,7146
PASI ≤ 1	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	3,08	1,44	6,62	0,0039	0,7770	0,7105
PASI ≤ 1	PASI-Wert zu Baseline	≥12 bis <20			RR	4,15	1,24	13,87	0,0206	0,6010	0,7105
PASI ≤ 1	PASI-Wert zu Baseline	≥20			RR	7,09	1,02	49,17	0,0474	0,7242	0,7105
PASI ≤ 1	BSA-Wert zu Baseline	≥3% bis <10%			OR	8,43	2,47	28,78	0,0007	0,8114	0,9534
PASI ≤ 1	BSA-Wert zu Baseline	≥10% bis <20%			OR	6,21	1,38	27,96	0,0174	0,9818	0,9534
PASI ≤ 1	BSA-Wert zu Baseline	≥20%			OR	7,35	1,81	29,85	0,0053	0,9028	0,9534
PASI ≤ 1	BSA-Wert zu Baseline	≥3% bis <10%			RR	4,11	1,61	10,51	0,0032	0,9096	0,9438
PASI ≤ 1	BSA-Wert zu Baseline	≥10% bis <20%			RR	3,44	1,06	11,22	0,0405	0,8922	0,9438
PASI ≤ 1	BSA-Wert zu Baseline	≥20%			RR	4,60	1,36	15,54	0,0140	0,9487	0,9438
PASI ≤ 1	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	7,94	3,36	18,74	0,0000	0,8372	0,4926
PASI ≤ 1	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			OR	3,66	0,47	28,20	0,2138	0,8981	0,4926
PASI ≤ 1	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	4,51	2,20	9,28	0,0000	0,7760	0,3738
PASI ≤ 1	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	2,15	0,50	9,30	0,3045	0,7933	0,3738
PASI ≤ 1	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	6,56	2,81	15,31	0,0000	0,7002	0,6745
PASI ≤ 1	Grund für	Andere			OR	3,95	0,43	35,93	0,2225	0,9901	0,6745

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist										
PASI $\leq$ 1	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	3,76	1,89	7,50	0,0002	0,6304	0,6225
PASI $\leq$ 1	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	2,44	0,50	11,92	0,2718	0,9671	0,6225
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	7,87	3,01	20,59	0,0000	0,5830	0,7263
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	5,79	1,39	24,16	0,0160	0,3918	0,7263
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	3,94	1,84	8,43	0,0004	0,5240	0,8789
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	3,53	1,04	11,91	0,0424	0,2854	0,8789
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	7,57	3,39	16,93	0,0000	0,7075	NA
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit anderen DMARD	Therapie nicht erhalten			RR	4,30	2,20	8,42	0,0000	0,6575	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	(außer Methotrexat) zu Baseline										
PASI $\leq$ 1	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	13,75	4,44	42,59	0,0000	0,7592	0,5113
PASI $\leq$ 1	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	6,64	1,04	42,46	0,0455	0,3715	0,5113
PASI $\leq$ 1	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	6,49	2,50	16,84	0,0001	0,9916	0,4594
PASI $\leq$ 1	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	3,30	0,72	15,02	0,1228	0,2889	0,4594
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	12,00	1,28	112,66	0,0296	NA	0,6648
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	7,04	2,89	17,17	0,0000	0,5542	0,6648
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	5,71	0,86	38,05	0,0716	NA	0,7432
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	4,07	1,94	8,54	0,0002	0,5453	0,7432
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	7,15	2,32	22,06	0,0006	0,9183	0,8446

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	8,38	2,73	25,73	0,0002	0,9675	0,8446
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	4,34	1,67	11,31	0,0026	0,9676	0,9530
PASI $\leq$ 1	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	4,18	1,72	10,14	0,0016	0,8943	0,9530
LEI	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	2,89	1,41	5,94	0,0039	0,2481	NA
LEI	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	2,13	1,22	3,71	0,0076	0,2629	NA
LEI	Geschlecht	Männlich			OR	5,22	1,66	16,38	0,0046	0,8593	0,1538
LEI	Geschlecht	Weiblich			OR	1,79	0,71	4,50	0,2137	0,3786	0,1538
LEI	Geschlecht	Männlich			RR	3,15	1,29	7,73	0,0120	0,9942	0,2029
LEI	Geschlecht	Weiblich			RR	1,51	0,76	3,01	0,2366	0,3602	0,2029
LEI	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	2,27	0,67	7,61	0,1858	0,9741	0,4503
LEI	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			OR	4,10	1,59	10,54	0,0035	0,2461	0,4503
LEI	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	1,76	0,72	4,34	0,2158	0,9663	0,4712
LEI	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			RR	2,70	1,31	5,54	0,0070	0,3255	0,4712
LEI	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			OR	4,96	1,56	15,75	0,0066	0,9210	0,1547
LEI	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			OR	1,63	0,60	4,44	0,3362	0,2635	0,1547
LEI	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			RR	3,42	1,28	9,12	0,0140	0,9982	0,1422
LEI	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	1,38	0,67	2,82	0,3792	0,4018	0,1422
LEI	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			OR	2,08	0,44	9,91	0,3577	0,8237	0,1621

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
LEI	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	11,06	1,81	67,54	0,0092	0,5723	0,1621
LEI	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	1,50	0,56	4,00	0,4155	0,1503	0,1621
LEI	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			RR	1,66	0,55	4,97	0,3673	0,8457	0,1951
LEI	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	6,60	1,31	33,28	0,0223	0,6403	0,1951
LEI	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	1,29	0,63	2,63	0,4798	0,2067	0,1951
LEI	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			OR	5,79	0,62	53,77	0,1227	NA	0,4440
LEI	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			OR	2,30	1,05	5,02	0,0365	0,1971	0,4440
LEI	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			RR	3,91	0,57	26,90	0,1655	NA	0,4480
LEI	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			RR	1,79	1,00	3,23	0,0511	0,2084	0,4480
LEI	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	3,29	0,92	11,80	0,0679	0,2769	0,9002
LEI	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			OR	2,94	0,91	9,50	0,0710	0,8568	0,9002
LEI	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	2,39	0,85	6,72	0,0998	0,3572	0,8968
LEI	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			RR	2,18	0,90	5,27	0,0838	0,8958	0,8968
LEI	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	3,17	1,27	7,90	0,0134	0,2699	0,1183
LEI	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	7,05	1,54	32,34	0,0119	0,8457	0,1183

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
LEI	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	0,65	0,12	3,61	0,6208	0,4571	0,1183
LEI	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	2,23	1,13	4,38	0,0202	0,3001	0,1482
LEI	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	3,89	1,17	12,94	0,0270	0,8322	0,1482
LEI	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	0,69	0,19	2,55	0,5759	0,4846	0,1482
LEI	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	1,79	0,74	4,32	0,1938	0,2304	NA
LEI	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	4,28	1,63	11,29	0,0032	0,9823	0,0766
LEI	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	1,49	0,77	2,87	0,2349	0,2622	0,0766
LEI	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	2,73	0,70	10,62	0,1465	0,7377	0,5727
LEI	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			OR	3,61	1,42	9,18	0,0069	0,4305	0,5727
LEI	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			OR	0,80	0,06	11,50	0,8697	NA	0,5727
LEI	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	1,80	0,75	4,30	0,1863	0,8757	0,5016
LEI	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			RR	2,61	1,22	5,58	0,0130	0,4280	0,5016

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
LEI	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			RR	0,86	0,14	5,20	0,8668	NA	0,5016
LEI	CRP-Wert zu Baseline	<1			OR	2,74	1,21	6,22	0,0161	0,5572	0,7945
LEI	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			OR	5,53	0,25	124,40	0,2819	NA	0,7945
LEI	CRP-Wert zu Baseline	>=2			OR	1,71	0,30	9,77	0,5439	0,2672	0,7945
LEI	CRP-Wert zu Baseline	<1			RR	2,02	1,09	3,76	0,0259	0,5894	0,6594
LEI	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			RR	4,20	0,25	70,57	0,3188	NA	0,6594
LEI	CRP-Wert zu Baseline	>=2			RR	1,27	0,42	3,88	0,6697	0,2847	0,6594
LEI	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	4,05	1,30	12,60	0,0159	0,5685	0,4525
LEI	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	2,31	0,91	5,84	0,0780	0,2911	0,4525
LEI	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	2,71	1,10	6,65	0,0295	0,5418	0,5139
LEI	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	1,86	0,94	3,70	0,0770	0,3322	0,5139
LEI	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	2,89	1,41	5,94	0,0039	0,2481	NA
LEI	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	2,13	1,22	3,71	0,0076	0,2629	NA
LEI	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	2,03	0,88	4,72	0,0980	0,7236	0,2901
LEI	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			OR	7,75	1,45	41,29	0,0164	0,5617	0,2901
LEI	PASI-Wert zu Baseline	>=20			OR	6,51	0,64	66,54	0,1141	0,9612	0,2901
LEI	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	1,63	0,89	2,99	0,1159	0,6702	0,3453
LEI	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			RR	3,77	1,15	12,43	0,0290	0,7996	0,3453
LEI	PASI-Wert zu Baseline	>=20			RR	4,34	0,62	30,25	0,1389	0,9746	0,3453

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
LEI	BSA-Wert zu Baseline	<3%			OR	2,03	0,61	6,78	0,2512	0,7642	0,2874
LEI	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			OR	1,23	0,35	4,32	0,7459	0,1831	0,2874
LEI	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			OR	4,72	0,66	33,46	0,1209	0,9286	0,2874
LEI	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			OR	9,55	1,51	60,33	0,0164	0,9711	0,2874
LEI	BSA-Wert zu Baseline	<3%			RR	1,63	0,67	3,96	0,2772	0,7239	0,3084
LEI	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			RR	1,19	0,52	2,74	0,6801	0,1528	0,3084
LEI	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			RR	3,09	0,65	14,75	0,1563	0,8584	0,3084
LEI	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			RR	5,90	1,20	28,93	0,0286	0,9400	0,3084
LEI	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	3,21	1,45	7,13	0,0040	0,2476	0,2372
LEI	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			OR	1,00	0,17	5,84	1,0000	1,0000	0,2372
LEI	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	2,29	1,24	4,26	0,0085	0,2469	0,2109
LEI	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	1,00	0,32	3,14	1,0000	1,0000	0,2109
LEI	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	2,41	1,11	5,22	0,0260	0,4812	0,6094
LEI	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	4,77	0,39	58,37	0,2217	0,6467	0,6094

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
LEI	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	1,85	1,04	3,31	0,0367	0,4986	0,6085
LEI	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	3,14	0,46	21,64	0,2455	0,6007	0,6085
LEI	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	4,34	1,67	11,32	0,0027	0,6138	0,1851
LEI	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,62	0,54	4,86	0,3907	0,2633	0,1851
LEI	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	2,80	1,33	5,89	0,0067	0,5196	0,2358
LEI	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,45	0,65	3,21	0,3637	0,3723	0,2358
LEI	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	2,89	1,41	5,94	0,0039	0,2481	NA
LEI	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,13	1,22	3,71	0,0076	0,2629	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
LEI	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Keine			OR	1,33	0,09	20,11	0,8354	NA	0,9268
LEI	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	2,72	1,12	6,56	0,0264	0,0880	0,9268
LEI	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	3,15	0,65	15,32	0,1557	0,6956	0,9268
LEI	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			OR	1,57	0,14	17,21	0,7112	0,5653	0,9268
LEI	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	Keine			RR	1,20	0,20	7,05	0,8401	NA	0,9333
LEI	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	2,03	1,06	3,92	0,0340	0,1589	0,9333
LEI	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	2,22	0,66	7,47	0,1985	0,7092	0,9333
LEI	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			RR	1,44	0,19	10,69	0,7216	0,6231	0,9333
LEI	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	2,64	1,19	5,85	0,0168	0,1864	NA
LEI	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,00	1,08	3,68	0,0265	0,2388	NA
LEI	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	5,13	1,59	16,52	0,0061	0,9714	0,1854

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
LEI	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,88	0,75	4,71	0,1804	0,1826	0,1854
LEI	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	3,41	1,30	9,00	0,0129	0,9528	0,2063
LEI	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,60	0,83	3,10	0,1601	0,1404	0,2063
DSS	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	2,21	0,92	5,26	0,0747	0,2817	NA
DSS	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,69	0,90	3,16	0,1014	0,3111	NA
DSS	Geschlecht	Männlich			OR	4,23	0,97	18,33	0,0543	0,2260	0,2093
DSS	Geschlecht	Weiblich			OR	1,29	0,41	4,01	0,6637	0,8270	0,2093
DSS	Geschlecht	Männlich			RR	2,84	0,86	9,40	0,0881	0,2751	0,2080
DSS	Geschlecht	Weiblich			RR	1,16	0,58	2,35	0,6756	0,8268	0,2080
DSS	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			OR	1,62	0,05	51,11	0,7855	NA	0,5688
DSS	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	3,99	0,82	19,46	0,0869	0,1294	0,5688
DSS	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			OR	1,40	0,45	4,33	0,5610	0,4945	0,5688
DSS	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			RR	1,11	0,10	12,32	0,9352	NA	0,7688
DSS	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	2,07	0,68	6,32	0,2019	0,1399	0,7688
DSS	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			RR	1,28	0,57	2,88	0,5513	0,5220	0,7688
DSS	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			OR	2,83	0,94	8,51	0,0642	0,4030	0,3111
DSS	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			OR	1,08	0,24	4,86	0,9212	0,4782	0,3111
DSS	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			RR	1,96	0,88	4,37	0,0988	0,4725	0,3370

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
DSS	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	1,02	0,35	2,98	0,9757	0,4660	0,3370
DSS	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)			OR	2,10	0,32	13,61	0,4366	NA	0,9226
DSS	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	2,75	0,70	10,76	0,1473	0,2878	0,9226
DSS	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	1,81	0,38	8,70	0,4599	0,5002	0,9226
DSS	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)			RR	1,69	0,43	6,68	0,4562	NA	0,8921
DSS	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	1,93	0,73	5,10	0,1853	0,3580	0,8921
DSS	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	1,36	0,47	3,91	0,5669	0,4568	0,8921
DSS	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			OR	1,67	0,23	12,22	0,6153	NA	0,7756
DSS	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			OR	2,31	0,81	6,61	0,1176	0,2388	0,7756
DSS	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3			RR	1,30	0,46	3,65	0,6234	NA	0,6355
DSS	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			RR	1,78	0,79	4,01	0,1627	0,2503	0,6355
DSS	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	2,54	0,55	11,75	0,2316	0,4659	0,8835
DSS	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			OR	2,35	0,59	9,37	0,2259	0,4227	0,8835
DSS	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			OR	1,46	0,26	8,40	0,6685	0,7065	0,8835
DSS	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	1,83	0,60	5,58	0,2880	0,4623	0,8993
DSS	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			RR	1,79	0,66	4,86	0,2564	0,4904	0,8993
DSS	Subtyp der PsA	Spondylitis mit			RR	1,31	0,42	4,07	0,6355	0,8200	0,8993

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
		peripherer Arthritis									
DSS	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	4,54	1,31	15,75	0,0172	0,3675	0,2013
DSS	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	2,54	0,48	13,39	0,2730	0,6074	0,2013
DSS	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	0,49	0,06	3,98	0,5050	0,7940	0,2013
DSS	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	2,49	1,07	5,80	0,0351	0,5446	0,2483
DSS	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	1,70	0,56	5,18	0,3533	0,5200	0,2483
DSS	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	0,59	0,13	2,55	0,4760	0,8488	0,2483
DSS	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	6,79	1,28	35,90	0,0243	0,2989	0,1142
DSS	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	1,32	0,42	4,21	0,6356	0,4111	0,1142
DSS	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	2,78	0,93	8,38	0,0685	0,4826	0,2079

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
DSS	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	1,16	0,52	2,59	0,7210	0,3908	0,2079
DSS	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	1,75	0,38	8,00	0,4715	0,5527	0,7939
DSS	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			OR	2,26	0,71	7,18	0,1684	0,0870	0,7939
DSS	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	1,40	0,53	3,71	0,4949	0,5505	0,8419
DSS	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			RR	1,60	0,67	3,82	0,2883	0,0960	0,8419
DSS	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			OR	5,55	0,61	50,13	0,1271	0,4061	0,3222
DSS	CRP-Wert zu Baseline	>=2			OR	1,17	0,13	10,15	0,8883	0,3841	0,3222
DSS	CRP-Wert zu Baseline	<1			RR	1,13	0,57	2,21	0,7318	0,0117	0,3721
DSS	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			RR	3,60	0,78	16,75	0,1020	0,3961	0,3721
DSS	CRP-Wert zu Baseline	>=2			RR	1,00	0,20	4,85	0,9959	0,4597	0,3721
DSS	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	2,21	0,92	5,26	0,0747	0,2817	NA
DSS	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	1,69	0,90	3,16	0,1014	0,3111	NA
DSS	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	1,56	0,58	4,18	0,3798	0,5538	0,2135
DSS	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	6,27	0,88	44,61	0,0666	0,1939	0,2135
DSS	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	1,35	0,67	2,73	0,3965	0,5738	0,3825
DSS	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	2,77	0,65	11,69	0,1663	0,2530	0,3825
DSS	PASI-Wert zu Baseline	>=20			OR	5,12	0,25	104,55	0,2885	NA	0,3111
DSS	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	1,41	0,46	4,28	0,5487	0,2685	0,3111

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
DSS	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			OR	7,76	0,97	61,94	0,0531	0,5751	0,3111
DSS	PASI-Wert zu Baseline	>=20			RR	3,76	0,24	58,21	0,3440	NA	0,3541
DSS	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	1,23	0,65	2,32	0,5311	0,2996	0,3541
DSS	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			RR	3,61	0,78	16,72	0,1004	0,4837	0,3541
DSS	BSA-Wert zu Baseline	<3%			OR	0,79	0,13	4,95	0,7999	0,6297	0,6064
DSS	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			OR	2,30	0,41	12,84	0,3424	0,2189	0,6064
DSS	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			OR	2,65	0,40	17,79	0,3148	0,3493	0,6064
DSS	BSA-Wert zu Baseline	<3%			RR	0,81	0,28	2,40	0,7096	0,7580	0,5907
DSS	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			RR	2,07	0,85	5,01	0,1082	0,3912	0,5907
DSS	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			RR	1,76	0,54	5,71	0,3489	0,2927	0,5907
DSS	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			RR	1,99	0,42	9,38	0,3846	0,3680	0,5907
DSS	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	2,22	0,84	5,84	0,1078	0,1062	0,5349
DSS	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			OR	0,80	0,04	17,20	0,8866	NA	0,5349
DSS	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	1,73	0,85	3,51	0,1290	0,1502	0,5826
DSS	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	0,83	0,07	10,20	0,8866	NA	0,5826
DSS	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit	Mangelnde Wirksamkeit			OR	2,55	0,90	7,25	0,0782	0,8473	0,6540

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	TNFa Antagonist										
DSS	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	1,43	0,14	14,29	0,7586	0,1360	0,6540
DSS	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	1,96	0,89	4,33	0,0969	0,8956	0,5028
DSS	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	1,08	0,23	5,08	0,9224	0,2088	0,5028
DSS	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	1,46	0,54	3,98	0,4580	0,4094	0,2781
DSS	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	5,94	0,58	60,95	0,1336	0,4333	0,2781
DSS	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	1,26	0,69	2,28	0,4480	0,4657	0,3754
DSS	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	3,08	0,47	20,33	0,2423	0,3247	0,3754
DSS	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	2,21	0,92	5,26	0,0747	0,2817	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
DSS	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,69	0,90	3,16	0,1014	0,3111	NA
DSS	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	1,84	0,65	5,22	0,2500	0,5487	0,4152
DSS	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	5,30	0,52	53,80	0,1585	0,4002	0,4152
DSS	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	1,51	0,73	3,12	0,2679	0,5804	0,1907
DSS	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	2,46	0,40	15,09	0,3307	0,3733	0,1907
DSS	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			RR	0,70	0,37	1,33	0,2795	0,8478	0,1907
DSS	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	5,72	0,68	48,26	0,1093	0,0599	0,3003
DSS	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,66	0,63	4,36	0,3062	0,7729	0,3003
DSS	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	2,45	0,54	11,12	0,2446	0,1587	0,5197
DSS	Begleitende Therapie mit oralen	Therapie nicht erhalten			RR	1,42	0,71	2,85	0,3249	0,7704	0,5197

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	Kortikosteroiden zu Baseline										
DSS	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	6,19	1,17	32,91	0,0323	0,2826	0,0813
DSS	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,02	0,32	3,24	0,9792	0,3892	0,0813
DSS	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	3,81	0,90	16,10	0,0683	0,3491	0,1012
DSS	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	0,99	0,49	2,03	0,9887	0,4111	0,1012
TJC68	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			LSMD IFF	-4,13	-6,18	-2,09	0,0001	0,5598	NA
TJC68	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			SMD	-0,50	-0,74	-0,25	0,0001	0,6029	NA
TJC68	Geschlecht	Männlich			LSMD IFF	-5,08	-7,69	-2,47	0,0001	0,4164	0,4178
TJC68	Geschlecht	Weiblich			LSMD IFF	-3,39	-6,52	-0,27	0,0334	0,3734	0,4178
TJC68	Geschlecht	Männlich			SMD	-0,69	-1,05	-0,33	0,0002	0,5402	0,2068
TJC68	Geschlecht	Weiblich			SMD	-0,37	-0,72	-0,02	0,0361	0,4463	0,2068
TJC68	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			LSMD IFF	-6,20	-9,51	-2,89	0,0002	0,8422	0,2089
TJC68	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			LSMD IFF	-2,98	-5,67	-0,29	0,0302	0,8416	0,2089
TJC68	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			LSMD IFF	0,13	-8,52	8,79	0,9759	0,8437	0,2089
TJC68	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			SMD	-0,79	-1,22	-0,35	0,0004	0,8446	0,1584
TJC68	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			SMD	-0,35	-0,68	-0,03	0,0319	0,8127	0,1584

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
TJC68	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			SMD	0,00	-0,84	0,85	0,9958	0,8488	0,1584
TJC68	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			LSMD IFF	-4,29	-7,09	-1,50	0,0026	0,8712	0,7810
TJC68	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			LSMD IFF	-4,87	-7,83	-1,92	0,0012	0,0003	0,7810
TJC68	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			SMD	-0,50	-0,83	-0,17	0,0028	0,7928	0,8455
TJC68	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			SMD	-0,45	-0,84	-0,06	0,0246	0,0302	0,8455
TJC68	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			LSMD IFF	-2,89	-7,61	1,83	0,2297	0,5728	0,5743
TJC68	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			LSMD IFF	-5,93	-9,29	-2,57	0,0005	0,1633	0,5743
TJC68	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			LSMD IFF	-4,43	-7,39	-1,48	0,0033	0,0028	0,5743
TJC68	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			SMD	-0,31	-0,84	0,22	0,2474	0,6433	0,4355
TJC68	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			SMD	-0,71	-1,14	-0,27	0,0013	0,1056	0,4355
TJC68	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			SMD	-0,39	-0,77	0,00	0,0473	0,0120	0,4355
TJC68	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			LSMD IFF	-4,73	-7,06	-2,40	0,0001	0,6563	NA
TJC68	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			SMD	-0,55	-0,82	-0,27	0,0001	0,7644	NA
TJC68	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			LSMD IFF	-5,38	-9,28	-1,48	0,0068	0,5290	0,3533
TJC68	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			LSMD IFF	-2,13	-4,91	0,65	0,1332	0,3514	0,3533
TJC68	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			LSMD IFF	-4,63	-8,99	-0,26	0,0380	0,3484	0,3533
TJC68	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide			SMD	-0,57	-1,00	-0,14	0,0095	0,5582	0,7359

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
		Knoten									
TJC68	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			SMD	-0,34	-0,76	0,08	0,1130	0,4234	0,7359
TJC68	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			SMD	-0,51	-1,02	0,00	0,0506	0,5515	0,7359
TJC68	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			LSMD IFF	-3,69	-5,85	-1,52	0,0008	0,1807	0,5462
TJC68	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			LSMD IFF	-5,11	-9,50	-0,73	0,0222	0,0425	0,5462
TJC68	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			LSMD IFF	-7,78	-15,51	-0,06	0,0483	0,1301	0,5462
TJC68	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			SMD	-0,49	-0,80	-0,19	0,0014	0,2241	0,8490
TJC68	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			SMD	-0,68	-1,24	-0,12	0,0180	0,1345	0,8490
TJC68	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			SMD	-0,49	-1,21	0,22	0,1762	0,2400	0,8490
TJC68	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	<10			LSMD IFF	-0,91	-2,81	0,99	0,3492	0,6681	0,0173
TJC68	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			LSMD IFF	-4,88	-7,10	-2,66	0,0000	0,6288	0,0173

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
TJC68	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			LSMD IFF	-4,58	-8,15	-1,01	0,0118	0,8791	0,0173
TJC68	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			SMD	-0,28	-0,86	0,30	0,3456	0,8067	0,1045
TJC68	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			SMD	-1,00	-1,49	-0,51	0,0001	0,8660	0,1045
TJC68	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			SMD	-0,44	-0,78	-0,09	0,0135	0,9255	0,1045
TJC68	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			LSMD IFF	-3,95	-6,85	-1,06	0,0074	0,3568	0,5045
TJC68	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			LSMD IFF	-3,54	-6,18	-0,90	0,0085	0,4225	0,5045
TJC68	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			LSMD IFF	-9,31	-18,61	-0,01	0,0498	0,1075	0,5045
TJC68	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			SMD	-0,63	-1,12	-0,14	0,0113	0,5789	0,7330
TJC68	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			SMD	-0,41	-0,71	-0,11	0,0080	0,4913	0,7330
TJC68	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			SMD	-0,56	-1,80	0,68	0,3768	0,8246	0,7330
TJC68	CRP-Wert zu Baseline	<1			LSMD IFF	-4,19	-6,69	-1,69	0,0010	0,6145	0,9850
TJC68	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			LSMD IFF	-3,75	-8,23	0,73	0,1012	0,3543	0,9850
TJC68	CRP-Wert zu Baseline	>=2			LSMD IFF	-4,17	-8,87	0,52	0,0814	0,0839	0,9850
TJC68	CRP-Wert zu Baseline	<1			SMD	-0,50	-0,80	-0,20	0,0011	0,6820	0,9730
TJC68	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			SMD	-0,56	-1,27	0,14	0,1170	0,3615	0,9730

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
TJC68	CRP-Wert zu Baseline	>=2			SMD	-0,45	-1,07	0,17	0,1515	0,1638	0,9730
TJC68	Daktylitis zu Baseline	mit			LSMD IFF	-5,68	-9,24	-2,12	0,0018	0,5050	0,2778
TJC68	Daktylitis zu Baseline	ohne			LSMD IFF	-3,28	-5,74	-0,83	0,0088	0,1368	0,2778
TJC68	Daktylitis zu Baseline	mit			SMD	-0,62	-1,03	-0,22	0,0025	0,4796	0,3889
TJC68	Daktylitis zu Baseline	ohne			SMD	-0,40	-0,71	-0,08	0,0137	0,1774	0,3889
TJC68	Enthesitis zu Baseline	mit			LSMD IFF	-4,04	-6,80	-1,27	0,0042	0,7947	0,9320
TJC68	Enthesitis zu Baseline	ohne			LSMD IFF	-3,87	-6,37	-1,37	0,0024	0,8784	0,9320
TJC68	Enthesitis zu Baseline	mit			SMD	-0,44	-0,75	-0,13	0,0050	0,8786	0,4944
TJC68	Enthesitis zu Baseline	ohne			SMD	-0,62	-1,05	-0,20	0,0042	0,6049	0,4944
TJC68	PASI-Wert zu Baseline	<12			LSMD IFF	-3,97	-6,49	-1,44	0,0021	0,7378	0,8717
TJC68	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			LSMD IFF	-5,16	-9,82	-0,49	0,0302	0,3723	0,8717
TJC68	PASI-Wert zu Baseline	>=20			LSMD IFF	-3,41	-8,63	1,81	0,2004	0,3885	0,8717
TJC68	PASI-Wert zu Baseline	<12			SMD	-0,47	-0,78	-0,17	0,0025	0,7499	0,9574
TJC68	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			SMD	-0,56	-1,14	0,02	0,0569	0,6615	0,9574
TJC68	PASI-Wert zu Baseline	>=20			SMD	-0,46	-1,08	0,17	0,1526	0,5293	0,9574
TJC68	BSA-Wert zu Baseline	<3%			LSMD IFF	-2,00	-6,15	2,15	0,3445	0,8042	0,6227
TJC68	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			LSMD IFF	-5,26	-8,42	-2,10	0,0011	0,4275	0,6227
TJC68	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			LSMD IFF	-5,25	-9,68	-0,83	0,0199	0,6760	0,6227
TJC68	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			LSMD IFF	-3,81	-7,83	0,20	0,0629	0,9876	0,6227

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
TJC68	BSA-Wert zu Baseline	<3%			SMD	-0,22	-0,68	0,23	0,3381	0,8758	0,4014
TJC68	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			SMD	-0,75	-1,23	-0,26	0,0025	0,6220	0,4014
TJC68	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			SMD	-0,71	-1,34	-0,09	0,0259	0,9622	0,4014
TJC68	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			SMD	-0,43	-0,90	0,05	0,0787	0,7804	0,4014
TJC68	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			LSMD IFF	-4,22	-6,42	-2,02	0,0002	0,4927	0,8018
TJC68	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			LSMD IFF	-3,52	-8,54	1,51	0,1702	0,7322	0,8018
TJC68	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			SMD	-0,50	-0,76	-0,23	0,0002	0,4709	0,9363
TJC68	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			SMD	-0,47	-1,18	0,25	0,2010	0,5982	0,9363
TJC68	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			LSMD IFF	-3,16	-5,48	-0,85	0,0073	0,8427	0,9368
TJC68	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			LSMD IFF	-3,41	-9,18	2,35	0,2458	0,4322	0,9368
TJC68	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			SMD	-0,38	-0,67	-0,10	0,0086	0,9834	0,7045
TJC68	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit	Andere			SMD	-0,56	-1,47	0,34	0,2205	0,6772	0,7045

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
	TNFa Antagonist										
TJC68	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			LSMD IFF	-4,43	-7,06	-1,81	0,0009	0,9134	0,6123
TJC68	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-3,38	-6,49	-0,27	0,0334	0,6201	0,6123
TJC68	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			SMD	-0,52	-0,84	-0,20	0,0014	0,8560	0,6947
TJC68	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,42	-0,81	-0,03	0,0355	0,7503	0,6947
TJC68	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-4,13	-6,18	-2,09	0,0001	0,5598	NA
TJC68	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,50	-0,74	-0,25	0,0001	0,6029	NA
TJC68	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			LSMD IFF	-4,38	-6,91	-1,85	0,0007	0,4430	0,7510
TJC68	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			LSMD IFF	-3,43	-7,36	0,51	0,0878	0,7229	0,7510
TJC68	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			LSMD IFF	-1,04	-10,14	8,07	0,8234	0,2190	0,7510

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
TJC68	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			SMD	-0,52	-0,83	-0,21	0,0011	0,4463	0,7860
TJC68	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			SMD	-0,45	-0,97	0,08	0,0940	0,7531	0,7860
TJC68	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			SMD	-0,17	-1,13	0,79	0,7314	0,2802	0,7860
TJC68	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			LSMD IFF	-1,65	-6,35	3,06	0,4925	0,0379	0,2904
TJC68	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-4,46	-6,72	-2,20	0,0001	0,2305	0,2904
TJC68	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			SMD	-0,29	-0,87	0,28	0,3184	0,0959	0,4785
TJC68	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,53	-0,80	-0,25	0,0002	0,2929	0,4785
TJC68	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			LSMD IFF	-4,62	-7,11	-2,13	0,0003	0,7126	0,7106
TJC68	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-3,83	-7,16	-0,51	0,0238	0,1434	0,7106
TJC68	Begleitende Therapie mit	Therapie erhalten			SMD	-0,62	-0,96	-0,28	0,0004	0,6037	0,3581

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	NSAID zu Baseline										
TJC68	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,39	-0,75	-0,02	0,0372	0,1942	0,3581
SJC66	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			LSMD IFF	-2,47	-3,61	-1,32	0,0000	0,9907	NA
SJC66	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			SMD	-0,52	-0,77	-0,27	0,0000	0,9119	NA
SJC66	Geschlecht	Männlich			LSMD IFF	-2,90	-4,37	-1,44	0,0001	0,2512	0,6215
SJC66	Geschlecht	Weiblich			LSMD IFF	-2,33	-4,07	-0,59	0,0085	0,4235	0,6215
SJC66	Geschlecht	Männlich			SMD	-0,69	-1,06	-0,33	0,0002	0,2299	0,3588
SJC66	Geschlecht	Weiblich			SMD	-0,46	-0,81	-0,11	0,0105	0,4751	0,3588
SJC66	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			LSMD IFF	-3,53	-5,33	-1,74	0,0001	0,9072	0,3331
SJC66	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			LSMD IFF	-1,85	-3,36	-0,33	0,0170	0,4256	0,3331
SJC66	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			LSMD IFF	-3,57	-7,62	0,47	0,0835	0,0055	0,3331
SJC66	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			SMD	-0,82	-1,26	-0,38	0,0003	0,6305	0,2016
SJC66	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			SMD	-0,40	-0,72	-0,07	0,0164	0,5182	0,2016
SJC66	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			SMD	-0,10	-0,99	0,79	0,8269	0,7414	0,2016
SJC66	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			LSMD IFF	-2,69	-4,23	-1,14	0,0007	0,6489	0,7372
SJC66	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			LSMD IFF	-2,30	-3,94	-0,66	0,0059	0,4871	0,7372
SJC66	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			SMD	-0,56	-0,89	-0,23	0,0008	0,7928	0,9155
SJC66	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			SMD	-0,53	-0,92	-0,14	0,0075	0,6636	0,9155
SJC66	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)			LSMD IFF	-0,23	-2,58	2,12	0,8491	0,0999	0,1119

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
SJC66	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			LSMD IFF	-3,36	-5,20	-1,53	0,0003	0,6001	0,1119
SJC66	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			LSMD IFF	-2,60	-4,37	-0,83	0,0040	0,2224	0,1119
SJC66	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			SMD	-0,14	-0,67	0,39	0,6005	0,1556	0,2095
SJC66	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			SMD	-0,76	-1,19	-0,33	0,0005	0,8099	0,2095
SJC66	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			SMD	-0,54	-0,92	-0,16	0,0052	0,3742	0,2095
SJC66	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			LSMD IFF	-2,74	-4,06	-1,41	0,0001	0,9614	NA
SJC66	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			SMD	-0,56	-0,83	-0,29	0,0001	0,8394	NA
SJC66	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			LSMD IFF	-2,77	-4,90	-0,64	0,0108	0,7472	0,7352
SJC66	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			LSMD IFF	-1,90	-3,44	-0,36	0,0154	0,7787	0,7352
SJC66	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			LSMD IFF	-2,81	-5,23	-0,39	0,0229	0,8198	0,7352
SJC66	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			SMD	-0,55	-0,98	-0,12	0,0127	0,8007	0,9899
SJC66	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			SMD	-0,52	-0,94	-0,10	0,0160	0,9070	0,9899
SJC66	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			SMD	-0,57	-1,08	-0,06	0,0300	0,8186	0,9899
SJC66	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			LSMD IFF	-1,65	-2,53	-0,77	0,0002	0,9298	0,0764
SJC66	Anzahl geschwollener	>=10 bis <=15			LSMD IFF	-4,61	-7,09	-2,13	0,0003	0,8918	0,0764

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
	Gelenke zu Baseline										
SJC66	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			LSMD IFF	-3,61	-9,53	2,31	0,2321	0,5501	0,0764
SJC66	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			SMD	-0,56	-0,86	-0,25	0,0003	0,9089	0,3417
SJC66	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			SMD	-0,98	-1,54	-0,41	0,0007	0,5585	0,3417
SJC66	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			SMD	-0,38	-1,07	0,32	0,2902	0,6219	0,3417
SJC66	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			LSMD IFF	-1,26	-2,72	0,19	0,0894	0,3710	0,0240
SJC66	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			LSMD IFF	-3,96	-5,28	-2,64	0,0000	0,2288	0,0240
SJC66	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			LSMD IFF	-2,21	-4,18	-0,24	0,0282	0,6874	0,0240
SJC66	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			SMD	-0,45	-1,04	0,14	0,1333	0,4379	0,0080
SJC66	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			SMD	-1,33	-1,83	-0,82	0,0000	0,2000	0,0080

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
SJC66	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			SMD	-0,38	-0,73	-0,04	0,0277	0,8228	0,0080
SJC66	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			LSMD IFF	-1,50	-3,19	0,20	0,0829	0,5802	0,3214
SJC66	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			LSMD IFF	-2,98	-4,46	-1,50	0,0001	0,6041	0,3214
SJC66	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			LSMD IFF	-4,25	-8,92	0,42	0,0746	0,0901	0,3214
SJC66	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			SMD	-0,37	-0,85	0,12	0,1395	0,4948	0,7295
SJC66	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			SMD	-0,60	-0,90	-0,29	0,0001	0,4817	0,7295
SJC66	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			SMD	-0,50	-1,73	0,73	0,4278	0,8149	0,7295
SJC66	CRP-Wert zu Baseline	<1			LSMD IFF	-2,60	-3,94	-1,26	0,0001	0,1941	0,9842
SJC66	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			LSMD IFF	-2,33	-5,01	0,35	0,0881	0,7791	0,9842
SJC66	CRP-Wert zu Baseline	>=2			LSMD IFF	-2,49	-5,66	0,69	0,1249	0,8004	0,9842
SJC66	CRP-Wert zu Baseline	<1			SMD	-0,56	-0,87	-0,26	0,0003	0,2056	0,9566
SJC66	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			SMD	-0,59	-1,29	0,11	0,1007	0,8582	0,9566
SJC66	CRP-Wert zu Baseline	>=2			SMD	-0,47	-1,07	0,13	0,1280	0,9672	0,9566
SJC66	Daktylitis zu Baseline	mit			LSMD IFF	-2,71	-4,92	-0,51	0,0160	0,7965	0,7842
SJC66	Daktylitis zu Baseline	ohne			LSMD IFF	-2,36	-3,61	-1,11	0,0002	0,6254	0,7842
SJC66	Daktylitis zu Baseline	mit			SMD	-0,48	-0,88	-0,08	0,0186	0,7524	0,7266
SJC66	Daktylitis zu Baseline	ohne			SMD	-0,57	-0,89	-0,26	0,0004	0,5906	0,7266
SJC66	Enthesitis zu Baseline	mit			LSMD IFF	-2,74	-4,30	-1,18	0,0006	0,8046	0,3363

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
SJC66	Enthesitis zu Baseline	ohne			LSMD IFF	-1,69	-3,15	-0,24	0,0221	0,7763	0,3363
SJC66	Enthesitis zu Baseline	mit			SMD	-0,53	-0,83	-0,22	0,0008	0,7091	0,8818
SJC66	Enthesitis zu Baseline	ohne			SMD	-0,49	-0,91	-0,07	0,0228	0,9749	0,8818
SJC66	PASI-Wert zu Baseline	<12			LSMD IFF	-2,22	-3,62	-0,81	0,0020	0,5365	0,2311
SJC66	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			LSMD IFF	-3,89	-6,05	-1,74	0,0004	0,2406	0,2311
SJC66	PASI-Wert zu Baseline	>=20			LSMD IFF	-0,83	-3,85	2,20	0,5921	0,2079	0,2311
SJC66	PASI-Wert zu Baseline	<12			SMD	-0,47	-0,78	-0,17	0,0024	0,6044	0,1833
SJC66	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			SMD	-1,01	-1,61	-0,41	0,0010	0,3942	0,1833
SJC66	PASI-Wert zu Baseline	>=20			SMD	-0,24	-0,87	0,38	0,4473	0,2979	0,1833
SJC66	BSA-Wert zu Baseline	<3%			LSMD IFF	-1,30	-3,51	0,90	0,2462	0,3004	0,3736
SJC66	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			LSMD IFF	-3,47	-5,21	-1,73	0,0001	0,9091	0,3736
SJC66	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			LSMD IFF	-3,27	-5,81	-0,73	0,0115	0,7104	0,3736
SJC66	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			LSMD IFF	-1,73	-3,99	0,54	0,1345	0,1722	0,3736
SJC66	BSA-Wert zu Baseline	<3%			SMD	-0,22	-0,68	0,24	0,3467	0,2912	0,1788
SJC66	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			SMD	-0,92	-1,41	-0,43	0,0002	0,8021	0,1788
SJC66	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			SMD	-0,77	-1,40	-0,13	0,0179	0,9907	0,1788
SJC66	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			SMD	-0,40	-0,88	0,07	0,0947	0,2718	0,1788
SJC66	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			LSMD IFF	-2,60	-3,83	-1,36	0,0000	0,9836	0,3234
SJC66	Anzahl vorheriger	2			LSMD	-1,01	-3,90	1,87	0,4904	0,8386	0,3234

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	TNFa Antagonisten				IFF						
SJC66	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			SMD	-0,54	-0,81	-0,28	0,0001	0,8993	0,4406
SJC66	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			SMD	-0,25	-0,95	0,46	0,4963	0,8886	0,4406
SJC66	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			LSMD IFF	-2,18	-3,46	-0,90	0,0009	0,9938	0,8942
SJC66	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			LSMD IFF	-2,43	-5,91	1,05	0,1712	0,0900	0,8942
SJC66	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			SMD	-0,47	-0,75	-0,19	0,0012	0,8347	0,7430
SJC66	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			SMD	-0,63	-1,55	0,29	0,1796	0,2530	0,7430
SJC66	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			LSMD IFF	-2,61	-4,15	-1,07	0,0009	0,3505	0,7276
SJC66	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-2,21	-3,85	-0,57	0,0082	0,1265	0,7276
SJC66	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu	Therapie erhalten			SMD	-0,53	-0,85	-0,21	0,0012	0,3304	0,8728

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	Baseline										
SJC66	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,49	-0,88	-0,09	0,0164	0,2128	0,8728
SJC66	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-2,47	-3,61	-1,32	0,0000	0,9907	NA
SJC66	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,52	-0,77	-0,27	0,0000	0,9119	NA
SJC66	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			LSMD IFF	-2,42	-3,86	-0,98	0,0010	0,7681	0,8207
SJC66	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			LSMD IFF	-3,29	-5,59	-0,98	0,0051	0,7351	0,8207
SJC66	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			LSMD IFF	-2,50	-7,67	2,67	0,3435	0,4068	0,8207
SJC66	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			SMD	-0,52	-0,83	-0,21	0,0010	0,8749	0,7352
SJC66	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			SMD	-0,73	-1,27	-0,19	0,0075	0,9159	0,7352
SJC66	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			SMD	-0,36	-1,32	0,60	0,4631	0,3447	0,7352
SJC66	Begleitende Therapie mit oralen	Therapie erhalten			LSMD IFF	-2,54	-5,54	0,47	0,0985	0,0825	0,9172

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
	Kortikosteroiden zu Baseline										
SJC66	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-2,36	-3,59	-1,14	0,0002	0,3972	0,9172
SJC66	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			SMD	-0,51	-1,09	0,07	0,0830	0,1346	0,9903
SJC66	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,52	-0,79	-0,24	0,0002	0,4959	0,9903
SJC66	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			LSMD IFF	-2,88	-4,35	-1,40	0,0001	0,6538	0,5818
SJC66	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-2,24	-3,98	-0,49	0,0120	0,4185	0,5818
SJC66	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			SMD	-0,64	-0,98	-0,30	0,0002	0,5305	0,4266
SJC66	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,44	-0,80	-0,08	0,0174	0,4165	0,4266
PatGA	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			LSMD IFF	-1,57	-2,07	-1,07	0,0000	0,4725	NA
PatGA	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			SMD	-0,76	-1,02	-0,51	0,0000	0,6690	NA
PatGA	Geschlecht	Männlich			LSMD IFF	-1,62	-2,34	-0,89	0,0000	0,3148	0,9100

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
PatGA	Geschlecht	Weiblich			LSMD IFF	-1,56	-2,26	-0,86	0,0000	0,1367	0,9100
PatGA	Geschlecht	Männlich			SMD	-0,78	-1,15	-0,42	0,0000	0,2770	0,9330
PatGA	Geschlecht	Weiblich			SMD	-0,76	-1,12	-0,40	0,0000	0,2509	0,9330
PatGA	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			LSMD IFF	-1,35	-2,28	-0,43	0,0042	0,5962	0,9445
PatGA	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			LSMD IFF	-1,43	-2,04	-0,83	0,0000	0,3949	0,9445
PatGA	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			LSMD IFF	-1,13	-2,86	0,60	0,2018	0,1204	0,9445
PatGA	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			SMD	-0,63	-1,07	-0,20	0,0044	0,6582	0,9023
PatGA	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			SMD	-0,76	-1,09	-0,42	0,0000	0,5956	0,9023
PatGA	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			SMD	-0,76	-1,66	0,14	0,0963	0,4887	0,9023
PatGA	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			LSMD IFF	-1,75	-2,40	-1,09	0,0000	0,4533	0,6011
PatGA	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			LSMD IFF	-1,48	-2,25	-0,70	0,0002	0,9573	0,6011
PatGA	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			SMD	-0,85	-1,19	-0,52	0,0000	0,5858	0,6035
PatGA	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			SMD	-0,72	-1,11	-0,32	0,0003	0,8036	0,6035
PatGA	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)			LSMD IFF	-1,27	-2,38	-0,16	0,0245	0,2690	0,4694
PatGA	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			LSMD IFF	-2,02	-2,83	-1,20	0,0000	0,9099	0,4694
PatGA	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)			LSMD IFF	-1,44	-2,18	-0,71	0,0001	0,5570	0,4694
PatGA	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)			SMD	-0,50	-1,04	0,04	0,0722	0,2520	0,3240
PatGA	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			SMD	-1,02	-1,47	-0,58	0,0000	0,7659	0,3240
PatGA	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)			SMD	-0,72	-1,11	-0,34	0,0002	0,7384	0,3240
PatGA	Erkrankungsdauer	>=3			LSMD	-1,65	-2,21	-1,09	0,0000	0,5003	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
	der PsA (Jahre)				IFF						
PatGA	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			SMD	-0,79	-1,07	-0,51	0,0000	0,6962	NA
PatGA	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			LSMD IFF	-2,00	-2,88	-1,11	0,0000	0,9790	0,2743
PatGA	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			LSMD IFF	-1,34	-2,16	-0,52	0,0014	0,1253	0,2743
PatGA	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			LSMD IFF	-0,94	-1,91	0,02	0,0552	0,7175	0,2743
PatGA	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			SMD	-0,94	-1,39	-0,50	0,0000	0,9582	0,3950
PatGA	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			SMD	-0,65	-1,08	-0,22	0,0033	0,2556	0,3950
PatGA	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			SMD	-0,49	-1,00	0,02	0,0577	0,9059	0,3950
PatGA	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			LSMD IFF	-1,60	-2,21	-0,99	0,0000	0,5778	0,9465
PatGA	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			LSMD IFF	-1,40	-2,43	-0,38	0,0070	0,8586	0,9465
PatGA	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			LSMD IFF	-1,62	-3,12	-0,12	0,0347	0,6607	0,9465
PatGA	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			SMD	-0,78	-1,09	-0,47	0,0000	0,6889	0,9755
PatGA	Anzahl	>=10 bis <=15			SMD	-0,74	-1,30	-0,18	0,0097	0,7106	0,9755

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	geschwollener Gelenke zu Baseline										
PatGA	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			SMD	-0,69	-1,41	0,02	0,0565	0,7288	0,9755
PatGA	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			LSMD IFF	-1,05	-2,27	0,16	0,0899	0,9156	0,7464
PatGA	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			LSMD IFF	-1,52	-2,31	-0,73	0,0002	0,4886	0,7464
PatGA	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			LSMD IFF	-1,60	-2,33	-0,86	0,0000	0,5195	0,7464
PatGA	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			SMD	-0,50	-1,09	0,09	0,0947	0,9088	0,6694
PatGA	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			SMD	-0,84	-1,32	-0,36	0,0006	0,3337	0,6694
PatGA	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			SMD	-0,74	-1,09	-0,39	0,0000	0,6196	0,6694
PatGA	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			LSMD IFF	-1,16	-2,07	-0,25	0,0129	0,3049	0,4854
PatGA	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			LSMD IFF	-1,74	-2,34	-1,13	0,0000	0,6128	0,4854
PatGA	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			LSMD IFF	-2,40	-5,06	0,25	0,0756	0,0267	0,4854
PatGA	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			SMD	-0,60	-1,09	-0,10	0,0176	0,4855	0,4853

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PatGA	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			SMD	-0,85	-1,16	-0,54	0,0000	0,6089	0,4853
PatGA	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			SMD	-0,23	-1,46	1,00	0,7141	0,7604	0,4853
PatGA	CRP-Wert zu Baseline	<1			LSMD IFF	-1,76	-2,35	-1,18	0,0000	0,9676	0,5752
PatGA	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			LSMD IFF	-1,11	-2,46	0,24	0,1064	0,4779	0,5752
PatGA	CRP-Wert zu Baseline	>=2			LSMD IFF	-1,21	-2,61	0,19	0,0913	0,0845	0,5752
PatGA	CRP-Wert zu Baseline	<1			SMD	-0,90	-1,21	-0,58	0,0000	0,9354	0,3705
PatGA	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			SMD	-0,54	-1,24	0,16	0,1331	0,5199	0,3705
PatGA	CRP-Wert zu Baseline	>=2			SMD	-0,47	-1,08	0,15	0,1393	0,1782	0,3705
PatGA	Daktylitis zu Baseline	mit			LSMD IFF	-1,31	-2,15	-0,48	0,0021	0,8088	0,4617
PatGA	Daktylitis zu Baseline	ohne			LSMD IFF	-1,71	-2,33	-1,08	0,0000	0,2017	0,4617
PatGA	Daktylitis zu Baseline	mit			SMD	-0,62	-1,02	-0,22	0,0026	0,7539	0,3972
PatGA	Daktylitis zu Baseline	ohne			SMD	-0,84	-1,16	-0,52	0,0000	0,3470	0,3972
PatGA	Enthesitis zu Baseline	mit			LSMD IFF	-1,53	-2,15	-0,91	0,0000	0,1515	0,9037
PatGA	Enthesitis zu Baseline	ohne			LSMD IFF	-1,60	-2,43	-0,76	0,0002	0,3907	0,9037
PatGA	Enthesitis zu Baseline	mit			SMD	-0,73	-1,05	-0,42	0,0000	0,2198	0,8412
PatGA	Enthesitis zu Baseline	ohne			SMD	-0,79	-1,22	-0,35	0,0004	0,3051	0,8412
PatGA	PASI-Wert zu Baseline	<12			LSMD IFF	-1,42	-2,02	-0,82	0,0000	0,5796	0,8907
PatGA	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			LSMD IFF	-1,68	-2,74	-0,62	0,0018	0,8216	0,8907
PatGA	PASI-Wert zu Baseline	>=20			LSMD IFF	-1,67	-3,04	-0,29	0,0174	0,8829	0,8907

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PatGA	PASI-Wert zu Baseline	<12			SMD	-0,72	-1,03	-0,41	0,0000	0,7725	0,8682
PatGA	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			SMD	-0,90	-1,50	-0,30	0,0030	0,7615	0,8682
PatGA	PASI-Wert zu Baseline	>=20			SMD	-0,75	-1,39	-0,11	0,0218	0,8825	0,8682
PatGA	BSA-Wert zu Baseline	<3%			LSMD IFF	-0,98	-1,95	-0,02	0,0450	0,9373	0,5489
PatGA	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			LSMD IFF	-1,51	-2,34	-0,68	0,0004	0,7803	0,5489
PatGA	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			LSMD IFF	-2,06	-3,19	-0,93	0,0004	0,2156	0,5489
PatGA	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			LSMD IFF	-1,64	-2,68	-0,61	0,0019	0,7801	0,5489
PatGA	BSA-Wert zu Baseline	<3%			SMD	-0,47	-0,93	0,00	0,0488	0,8895	0,5197
PatGA	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			SMD	-0,85	-1,34	-0,36	0,0007	0,8907	0,5197
PatGA	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			SMD	-1,03	-1,69	-0,37	0,0022	0,4363	0,5197
PatGA	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			SMD	-0,73	-1,22	-0,25	0,0028	0,7882	0,5197
PatGA	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			LSMD IFF	-1,64	-2,17	-1,11	0,0000	0,3535	0,3484
PatGA	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			LSMD IFF	-0,93	-2,31	0,44	0,1818	0,8564	0,3484
PatGA	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			SMD	-0,80	-1,07	-0,53	0,0000	0,5469	0,3921
PatGA	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			SMD	-0,47	-1,18	0,24	0,1979	0,8562	0,3921
PatGA	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit	Mangelnde Wirksamkeit			LSMD IFF	-1,45	-2,02	-0,89	0,0000	0,9366	0,2332

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
	TNFa Antagonist										
PatGA	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			LSMD IFF	-2,52	-4,18	-0,86	0,0029	0,3207	0,2332
PatGA	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			SMD	-0,71	-1,00	-0,43	0,0000	0,7254	0,3520
PatGA	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			SMD	-1,20	-2,19	-0,21	0,0173	0,3110	0,3520
PatGA	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			LSMD IFF	-1,57	-2,24	-0,91	0,0000	0,5828	0,9846
PatGA	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-1,58	-2,33	-0,84	0,0000	0,7459	0,9846
PatGA	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			SMD	-0,74	-1,07	-0,42	0,0000	0,6576	0,7531
PatGA	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,83	-1,23	-0,42	0,0001	0,9530	0,7531
PatGA	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-1,57	-2,07	-1,07	0,0000	0,4725	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PatGA	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,76	-1,02	-0,51	0,0000	0,6690	NA
PatGA	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			LSMD IFF	-1,60	-2,23	-0,97	0,0000	0,3427	0,5664
PatGA	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			LSMD IFF	-1,30	-2,31	-0,30	0,0112	0,9017	0,5664
PatGA	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			LSMD IFF	-2,47	-4,36	-0,58	0,0104	0,5291	0,5664
PatGA	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			SMD	-0,77	-1,09	-0,45	0,0000	0,5645	0,6668
PatGA	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			SMD	-0,66	-1,19	-0,13	0,0146	0,9060	0,6668
PatGA	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			SMD	-1,20	-2,23	-0,16	0,0238	0,7219	0,6668
PatGA	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			LSMD IFF	-1,05	-2,29	0,19	0,0957	0,4464	0,3337
PatGA	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-1,72	-2,27	-1,18	0,0000	0,7438	0,3337
PatGA	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			SMD	-0,44	-1,01	0,14	0,1359	0,5370	0,1887

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PatGA	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,86	-1,15	-0,58	0,0000	0,9233	0,1887
PatGA	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			LSMD IFF	-1,32	-1,97	-0,66	0,0001	0,7791	0,3180
PatGA	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-1,83	-2,58	-1,07	0,0000	0,2318	0,3180
PatGA	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			SMD	-0,67	-1,01	-0,33	0,0001	0,9156	0,4459
PatGA	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,87	-1,24	-0,49	0,0000	0,4458	0,4459
PAP	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			LSMD IFF	-1,12	-1,61	-0,64	0,0000	0,2302	NA
PAP	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			SMD	-0,56	-0,81	-0,31	0,0000	0,3173	NA
PAP	Geschlecht	Männlich			LSMD IFF	-1,30	-1,98	-0,61	0,0002	0,3095	0,6355
PAP	Geschlecht	Weiblich			LSMD IFF	-1,06	-1,74	-0,39	0,0019	0,0146	0,6355
PAP	Geschlecht	Männlich			SMD	-0,65	-1,02	-0,29	0,0004	0,2991	0,5908
PAP	Geschlecht	Weiblich			SMD	-0,52	-0,87	-0,16	0,0046	0,0381	0,5908
PAP	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			LSMD IFF	-0,99	-1,86	-0,12	0,0264	0,7273	0,9342
PAP	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			LSMD IFF	-0,95	-1,54	-0,37	0,0015	0,1495	0,9342
PAP	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			LSMD IFF	-1,24	-2,61	0,14	0,0776	0,7915	0,9342
PAP	Alter (Jahre) zu	<45			SMD	-0,48	-0,91	-0,06	0,0266	0,8354	0,9456

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	Baseline										
PAP	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			SMD	-0,51	-0,84	-0,19	0,0020	0,2534	0,9456
PAP	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			SMD	-0,65	-1,55	0,25	0,1543	0,9711	0,9456
PAP	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			LSMD IFF	-1,36	-1,99	-0,72	0,0000	0,2239	0,3880
PAP	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			LSMD IFF	-0,92	-1,68	-0,16	0,0178	0,7258	0,3880
PAP	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			SMD	-0,68	-1,01	-0,35	0,0001	0,3083	0,3915
PAP	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			SMD	-0,46	-0,84	-0,07	0,0192	0,8596	0,3915
PAP	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			LSMD IFF	-0,61	-1,75	0,54	0,3013	0,3202	0,3009
PAP	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			LSMD IFF	-1,61	-2,44	-0,79	0,0001	0,6703	0,3009
PAP	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			LSMD IFF	-0,95	-1,64	-0,26	0,0071	0,2706	0,3009
PAP	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			SMD	-0,24	-0,77	0,29	0,3808	0,3213	0,2481
PAP	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			SMD	-0,81	-1,25	-0,38	0,0002	0,8758	0,2481
PAP	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			SMD	-0,51	-0,88	-0,13	0,0081	0,3969	0,2481
PAP	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			LSMD IFF	-1,26	-1,79	-0,73	0,0000	0,3407	NA
PAP	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			SMD	-0,63	-0,91	-0,36	0,0000	0,4483	NA
PAP	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			LSMD IFF	-1,59	-2,47	-0,71	0,0004	0,5918	0,1020
PAP	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			LSMD IFF	-1,09	-1,90	-0,29	0,0077	0,3792	0,1020
PAP	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			LSMD IFF	-0,25	-1,13	0,64	0,5856	0,5056	0,1020

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PAP	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			SMD	-0,74	-1,18	-0,30	0,0009	0,5552	0,2067
PAP	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			SMD	-0,56	-0,98	-0,13	0,0108	0,5277	0,2067
PAP	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			SMD	-0,15	-0,65	0,36	0,5689	0,5996	0,2067
PAP	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			LSMD IFF	-1,03	-1,63	-0,43	0,0008	0,5681	0,8103
PAP	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			LSMD IFF	-1,41	-2,41	-0,41	0,0058	0,7053	0,8103
PAP	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			LSMD IFF	-1,18	-2,53	0,16	0,0852	0,3099	0,8103
PAP	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			SMD	-0,51	-0,81	-0,20	0,0011	0,6653	0,8022
PAP	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			SMD	-0,72	-1,28	-0,16	0,0113	0,8549	0,8022
PAP	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			SMD	-0,55	-1,26	0,16	0,1276	0,4930	0,8022
PAP	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	<10			LSMD IFF	-0,98	-2,06	0,10	0,0748	0,7660	0,9462
PAP	Anzahl druckschmerzemp	>=10 bis <=15			LSMD IFF	-1,21	-2,03	-0,39	0,0038	0,4333	0,9462

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
	findlicher Gelenke zu Baseline										
PAP	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			LSMD IFF	-1,10	-1,80	-0,41	0,0019	0,0479	0,9462
PAP	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			SMD	-0,52	-1,11	0,07	0,0823	0,7632	0,8607
PAP	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			SMD	-0,65	-1,12	-0,19	0,0061	0,3612	0,8607
PAP	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			SMD	-0,49	-0,84	-0,15	0,0054	0,0782	0,8607
PAP	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			LSMD IFF	-0,88	-1,82	0,07	0,0687	0,1171	0,3622
PAP	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			LSMD IFF	-1,18	-1,76	-0,60	0,0001	0,8028	0,3622
PAP	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			LSMD IFF	-2,52	-4,57	-0,47	0,0161	0,0179	0,3622
PAP	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			SMD	-0,41	-0,90	0,08	0,0976	0,2660	0,7916
PAP	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			SMD	-0,61	-0,91	-0,31	0,0001	0,7865	0,7916
PAP	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			SMD	-0,56	-1,80	0,68	0,3730	0,7858	0,7916
PAP	CRP-Wert zu Baseline	<1			LSMD IFF	-1,13	-1,69	-0,57	0,0001	0,4181	0,9460
PAP	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			LSMD IFF	-1,13	-2,42	0,16	0,0869	0,4300	0,9460
PAP	CRP-Wert zu Baseline	>=2			LSMD IFF	-1,38	-2,76	0,00	0,0498	0,0869	0,9460
PAP	CRP-Wert zu Baseline	<1			SMD	-0,60	-0,90	-0,29	0,0001	0,4919	0,9710

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
PAP	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			SMD	-0,58	-1,29	0,13	0,1077	0,5155	0,9710
PAP	CRP-Wert zu Baseline	>=2			SMD	-0,51	-1,13	0,10	0,1014	0,1707	0,9710
PAP	Daktylitis zu Baseline	mit			LSMD IFF	-0,95	-1,77	-0,13	0,0231	0,8336	0,6792
PAP	Daktylitis zu Baseline	ohne			LSMD IFF	-1,17	-1,77	-0,56	0,0001	0,1560	0,6792
PAP	Daktylitis zu Baseline	mit			SMD	-0,46	-0,86	-0,06	0,0252	0,8534	0,6020
PAP	Daktylitis zu Baseline	ohne			SMD	-0,59	-0,91	-0,28	0,0002	0,2636	0,6020
PAP	Enthesitis zu Baseline	mit			LSMD IFF	-1,14	-1,74	-0,53	0,0002	0,1380	0,7749
PAP	Enthesitis zu Baseline	ohne			LSMD IFF	-0,99	-1,80	-0,18	0,0165	0,6173	0,7749
PAP	Enthesitis zu Baseline	mit			SMD	-0,56	-0,87	-0,25	0,0004	0,1795	0,8477
PAP	Enthesitis zu Baseline	ohne			SMD	-0,51	-0,93	-0,08	0,0188	0,5365	0,8477
PAP	PASI-Wert zu Baseline	<12			LSMD IFF	-1,10	-1,69	-0,51	0,0003	0,2450	0,9847
PAP	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			LSMD IFF	-1,03	-2,08	0,02	0,0540	0,7419	0,9847
PAP	PASI-Wert zu Baseline	>=20			LSMD IFF	-1,18	-2,53	0,17	0,0862	0,9065	0,9847
PAP	PASI-Wert zu Baseline	<12			SMD	-0,56	-0,87	-0,25	0,0004	0,3328	0,9975
PAP	PASI-Wert zu Baseline	>=12 bis <20			SMD	-0,56	-1,13	0,02	0,0577	0,9470	0,9975
PAP	PASI-Wert zu Baseline	>=20			SMD	-0,54	-1,17	0,10	0,0960	0,7694	0,9975
PAP	BSA-Wert zu Baseline	<3%			LSMD IFF	-0,65	-1,56	0,26	0,1624	0,6936	0,6659
PAP	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			LSMD IFF	-1,35	-2,21	-0,49	0,0022	0,3135	0,6659
PAP	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			LSMD IFF	-1,37	-2,40	-0,35	0,0086	0,1887	0,6659

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
PAP	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			LSMD IFF	-0,99	-2,01	0,02	0,0559	0,6661	0,6659
PAP	BSA-Wert zu Baseline	<3%			SMD	-0,33	-0,79	0,13	0,1659	0,7241	0,6295
PAP	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			SMD	-0,71	-1,20	-0,22	0,0043	0,5320	0,6295
PAP	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			SMD	-0,73	-1,37	-0,09	0,0263	0,3531	0,6295
PAP	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			SMD	-0,46	-0,93	0,02	0,0586	0,7598	0,6295
PAP	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			LSMD IFF	-1,12	-1,64	-0,61	0,0000	0,2640	0,7686
PAP	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			LSMD IFF	-0,93	-2,13	0,27	0,1301	0,5391	0,7686
PAP	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			SMD	-0,56	-0,83	-0,30	0,0000	0,3898	0,8130
PAP	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			SMD	-0,47	-1,20	0,25	0,2015	0,5707	0,8130
PAP	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			LSMD IFF	-0,99	-1,52	-0,45	0,0003	0,5557	0,5537
PAP	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			LSMD IFF	-1,51	-3,14	0,12	0,0703	0,7613	0,5537
PAP	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			SMD	-0,51	-0,79	-0,23	0,0004	0,6971	0,5911
PAP	Grund für	Andere			SMD	-0,77	-1,69	0,15	0,1003	0,8341	0,5911

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
	Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist										
PAP	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			LSMD IFF	-1,22	-1,86	-0,58	0,0002	0,3912	0,5832
PAP	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-0,95	-1,67	-0,24	0,0090	0,3923	0,5832
PAP	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			SMD	-0,59	-0,91	-0,27	0,0003	0,4612	0,7353
PAP	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,50	-0,90	-0,11	0,0122	0,4936	0,7353
PAP	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-1,12	-1,61	-0,64	0,0000	0,2302	NA
PAP	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,56	-0,81	-0,31	0,0000	0,3173	NA
PAP	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			LSMD IFF	-1,06	-1,69	-0,44	0,0009	0,1880	0,4818
PAP	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			LSMD IFF	-1,28	-2,24	-0,31	0,0097	0,9767	0,4818

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
PAP	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			LSMD IFF	-1,97	-3,32	-0,63	0,0040	0,8898	0,4818
PAP	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			SMD	-0,52	-0,84	-0,21	0,0011	0,3217	0,4328
PAP	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			SMD	-0,68	-1,22	-0,14	0,0128	0,9157	0,4328
PAP	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			SMD	-1,23	-2,28	-0,17	0,0229	0,7181	0,4328
PAP	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			LSMD IFF	-1,05	-2,30	0,20	0,0987	0,4715	0,8938
PAP	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-1,15	-1,67	-0,63	0,0000	0,2985	0,8938
PAP	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			SMD	-0,42	-0,99	0,15	0,1513	0,5154	0,5750
PAP	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,60	-0,88	-0,32	0,0000	0,4571	0,5750
PAP	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			LSMD IFF	-1,09	-1,74	-0,45	0,0008	0,6480	0,8300
PAP	Begleitende Therapie mit NSAID zu	Therapie nicht erhalten			LSMD IFF	-1,20	-1,93	-0,47	0,0012	0,0642	0,8300

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
	Baseline										
PAP	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			SMD	-0,57	-0,91	-0,22	0,0012	0,7344	0,9897
PAP	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			SMD	-0,57	-0,94	-0,20	0,0025	0,1592	0,9897
BASDAI 50	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,22	0,35	4,34	0,7547	0,3166	NA
BASDAI 50	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,18	0,42	3,33	0,7558	0,3170	NA
BASDAI Verbesseru ng um ≥ 2 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,36	0,44	4,25	0,5956	0,8043	NA
BASDAI Verbesseru ng um ≥ 2 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,26	0,53	2,98	0,5954	0,8053	NA
BASDAI Verbesseru ng um ≥ 2 Punkte	Geschlecht	Männlich			OR	1,24	0,24	6,43	0,8003	0,4299	0,9229
BASDAI Verbesseru ng um ≥ 2 Punkte	Geschlecht	Weiblich			OR	1,38	0,30	6,35	0,6775	0,2589	0,9229
BASDAI Verbesseru ng um ≥ 2 Punkte	Geschlecht	Männlich			RR	1,18	0,32	4,28	0,8022	0,4563	0,8760
BASDAI Verbesseru ng um ≥ 2 Punkte	Geschlecht	Weiblich			RR	1,35	0,46	3,92	0,5840	0,2507	0,8760
BASDAI	Alter (Jahre) zu	≥ 45 bis < 65			OR	0,46	0,11	1,91	0,2878	0,3977	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Baseline										
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65			RR	0,61	0,22	1,65	0,3276	0,3410	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			OR	1,23	0,28	5,35	0,7866	0,5906	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			RR	1,17	0,43	3,20	0,7593	0,5895	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			OR	1,72	0,49	5,99	0,3964	0,6161	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			RR	1,51	0,60	3,78	0,3786	0,6279	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			OR	1,36	0,44	4,25	0,5956	0,8043	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			RR	1,26	0,53	2,98	0,5954	0,8053	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	1,55	0,71	3,35	0,2678	0,3873	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	≥ 1 bis ≤ 2			RR	1,31	0,52	3,30	0,5714	0,2865	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	1,51	0,71	3,22	0,2863	0,2063	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	1,32	0,18	9,83	0,7867	0,5353	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	1,11	0,26	4,75	0,8889	0,5163	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	1,33	0,41	4,27	0,6340	0,7914	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	1,23	0,52	2,90	0,6347	0,7886	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	2,85	0,63	12,95	0,1742	0,8159	0,6371
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	9,00	0,10	831,78	0,3414	NA	0,6371
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	2,32	0,66	8,22	0,1908	0,8438	0,8469
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit	Andere			RR	3,00	0,31	28,84	0,3414	NA	0,8469

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
	TNFa Antagonist										
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	1,12	0,30	4,18	0,8618	0,5631	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	1,10	0,45	2,69	0,8358	0,5576	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,36	0,44	4,25	0,5956	0,8043	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,26	0,53	2,98	0,5954	0,8053	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	0,82	0,21	3,24	0,7725	0,3380	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	0,88	0,35	2,21	0,7883	0,3159	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	2,40	0,18	32,88	0,5121	NA	0,6761
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden	Therapie nicht erhalten			OR	1,29	0,36	4,66	0,6986	0,4896	0,6761

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
	zu Baseline										
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	1,88	0,26	13,42	0,5313	NA	0,6925
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,20	0,45	3,21	0,7120	0,5011	0,6925
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,15	0,94	4,91	0,0696	0,8553	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	3,18	1,74	5,80	0,0002	0,7948	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	2,34	1,46	3,75	0,0004	0,9745	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Geschlecht	Männlich			OR	4,35	1,81	10,47	0,0010	0,3161	0,3138
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Geschlecht	Weiblich			OR	2,33	1,01	5,38	0,0469	0,2377	0,3138
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Geschlecht	Männlich			RR	2,69	1,37	5,28	0,0041	0,2331	0,4711

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
0,35 Punkte											
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Geschlecht	Weiblich			RR	1,90	0,99	3,65	0,0536	0,3174	0,4711
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	5,63	1,87	16,94	0,0021	0,4254	0,3199
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	$\geq$ 45 bis <65			OR	2,80	1,23	6,38	0,0141	0,3721	0,3199
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	3,39	1,39	8,28	0,0074	0,6003	0,3530
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	$\geq$ 45 bis <65			RR	2,02	1,08	3,79	0,0288	0,2571	0,3530
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	$\leq$ 90			OR	3,60	1,54	8,41	0,0030	0,7331	0,9444
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			OR	3,45	1,43	8,34	0,0060	0,9604	0,9444
HAQ-DI Verbesserung	Gewicht (kg) zu Baseline	$\leq$ 90			RR	2,49	1,31	4,72	0,0051	0,9153	0,9304

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
ng um $\geq$ 0,35 Punkte											
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	2,39	1,23	4,66	0,0105	0,9856	0,9304
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			OR	1,80	0,51	6,37	0,3611	0,6853	0,1527
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	9,83	2,49	38,73	0,0011	0,9560	0,1527
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	2,40	1,01	5,69	0,0471	0,5608	0,1527
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			RR	1,47	0,70	3,07	0,3110	0,9444	0,1457
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	6,06	1,78	20,67	0,0040	0,9903	0,1457
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	1,88	0,97	3,63	0,0596	0,5926	0,1457

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			OR	3,65	1,89	7,04	0,0001	0,5329	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			RR	2,54	1,54	4,18	0,0003	0,7828	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	3,82	1,31	11,17	0,0144	0,4738	0,8879
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			OR	3,34	1,05	10,61	0,0410	0,4088	0,8879
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			OR	2,58	0,79	8,40	0,1168	0,4631	0,8879
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	2,68	1,13	6,35	0,0252	0,5748	0,9096
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			RR	2,31	0,92	5,79	0,0743	0,3085	0,9096
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			RR	2,04	0,84	4,92	0,1140	0,5731	0,9096

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Punkte											
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	2,65	1,30	5,40	0,0074	0,9404	0,4620
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			OR	7,22	1,68	31,04	0,0079	0,7743	0,4620
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	2,45	0,40	14,93	0,3310	0,8680	0,4620
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	2,03	1,17	3,50	0,0112	0,8665	0,5144
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			RR	4,31	1,29	14,43	0,0179	0,9013	0,5144
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	1,86	0,50	6,89	0,3559	0,9592	0,5144
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			OR	4,69	1,03	21,32	0,0452	0,6760	0,7516
HAQ-DI Verbesserung	Anzahl druckschmerzemp	≥ 10 bis ≤ 15			OR	3,23	0,97	10,78	0,0566	0,2064	0,7516

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
ng um $\geq$ 0,35 Punkte	findlicher Gelenke zu Baseline										
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	2,47	1,11	5,50	0,0265	0,5316	0,7516
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			RR	3,14	0,90	10,90	0,0719	0,9302	0,7611
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	2,41	0,89	6,53	0,0844	0,2347	0,7611
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	1,91	1,05	3,49	0,0343	0,7009	0,7611
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	0,87	0,18	4,23	0,8662	0,3695	0,0868
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			OR	3,97	1,94	8,12	0,0002	0,4610	0,0868
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	0,87	0,21	3,61	0,8481	0,3784	0,3717

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	≥ 1 bis ≤ 2			RR	2,60	1,50	4,49	0,0006	0,6451	0,3717
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	> 2			RR	2,31	0,82	6,46	0,1116	0,5223	0,3717
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	CRP-Wert zu Baseline	< 1			OR	2,71	1,28	5,72	0,0092	0,7692	0,5412
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 1 bis < 2			OR	3,10	0,49	19,50	0,2288	0,7312	0,5412
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 2			OR	6,88	1,58	30,06	0,0103	0,2726	0,5412
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	CRP-Wert zu Baseline	< 1			RR	2,12	1,16	3,88	0,0146	0,7978	0,7212
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 1 bis < 2			RR	2,03	0,56	7,33	0,2814	0,5775	0,7212
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 2			RR	3,45	1,18	10,06	0,0234	0,5929	0,7212

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Punkte											
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	5,23	1,57	17,44	0,0070	0,5648	0,3081
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	2,53	1,24	5,16	0,0108	0,5881	0,3081
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	3,38	1,26	9,05	0,0154	0,4329	0,3278
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	1,93	1,13	3,29	0,0155	0,7020	0,3278
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	2,62	1,29	5,35	0,0080	0,8503	0,3914
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	4,76	1,49	15,24	0,0086	0,9942	0,3914
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	2,02	1,17	3,48	0,0114	0,9275	0,4038
HAQ-DI Verbesserung	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	3,24	1,23	8,49	0,0170	0,8299	0,4038

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
ng um $\geq$ 0,35 Punkte											
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	3,07	1,38	6,82	0,0060	0,2581	0,9728
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 12 bis <20			OR	2,73	0,78	9,53	0,1156	0,8596	0,9728
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 20			OR	3,50	0,64	19,25	0,1498	0,2612	0,9728
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	2,38	1,23	4,63	0,0103	0,3204	0,8238
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 12 bis <20			RR	1,81	0,80	4,11	0,1559	0,6631	0,8238
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 20			RR	1,71	0,56	5,24	0,3490	0,1974	0,8238
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	<3%			OR	1,13	0,36	3,57	0,8291	0,7120	0,1782

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 3\%$ bis $<10\%$			OR	7,12	1,64	30,87	0,0087	0,1794	0,1782
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 10\%$ bis $<20\%$			OR	5,76	1,30	25,42	0,0209	0,6043	0,1782
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 20\%$			OR	2,41	0,81	7,14	0,1133	0,3020	0,1782
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$<3\%$			RR	1,11	0,43	2,83	0,8287	0,7129	0,2583
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 3\%$ bis $<10\%$			RR	4,66	1,36	15,98	0,0143	0,4718	0,2583
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 10\%$ bis $<20\%$			RR	3,00	1,05	8,62	0,0410	0,9291	0,2583
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 20\%$			RR	1,73	0,78	3,86	0,1783	0,2840	0,2583
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	3,14	1,66	5,94	0,0004	0,7029	0,9180

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Punkte											
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			OR	2,83	0,43	18,65	0,2804	0,6463	0,9180
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	2,33	1,41	3,85	0,0010	0,7979	0,6445
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	1,70	0,50	5,85	0,3965	0,4718	0,6445
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	2,67	1,36	5,23	0,0043	0,7251	0,4408
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	6,15	0,82	46,26	0,0775	0,9743	0,4408
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	2,02	1,20	3,39	0,0079	0,5883	0,5531
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	3,31	0,71	15,50	0,1291	0,9249	0,5531
HAQ-DI Verbesserung	Begleitende Therapie mit	Therapie erhalten			OR	4,28	1,97	9,34	0,0003	0,8944	0,2009

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Methotrexat zu Baseline										
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,91	0,73	4,99	0,1859	0,9729	0,2009
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	2,80	1,53	5,13	0,0008	0,8879	0,2899
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,65	0,77	3,56	0,1984	0,9939	0,2899
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	3,18	1,74	5,80	0,0002	0,7948	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,34	1,46	3,75	0,0004	0,9745	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	2,55	1,18	5,51	0,0174	0,8376	0,5640
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	4,33	1,31	14,32	0,0163	0,7414	0,5640

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Punkte											
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3			OR	7,79	0,77	79,21	0,0828	0,7410	0,5640
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	2,00	1,09	3,65	0,0248	0,7052	0,7226
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	2,61	1,07	6,34	0,0345	0,8870	0,7226
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3			RR	3,92	0,69	22,17	0,1226	0,7193	0,7226
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	2,14	0,62	7,38	0,2275	0,9644	0,4767
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	3,59	1,78	7,21	0,0003	0,8584	0,4767
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	1,70	0,69	4,14	0,2461	0,9879	0,4337
HAQ-DI Verbesserung	Begleitende Therapie mit	Therapie nicht erhalten			RR	2,58	1,48	4,51	0,0009	0,9173	0,4337

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
ng um $\geq$ 0,35 Punkte	oralen Kortikosteroiden zu Baseline										
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	3,37	1,49	7,60	0,0034	0,6313	0,8361
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	2,96	1,20	7,30	0,0182	0,8744	0,8361
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	2,44	1,28	4,64	0,0066	0,7345	0,8285
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,20	1,09	4,42	0,0271	0,7181	0,8285
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq$ 0,35 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,52	0,22	1,26	0,1492	0,4246	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq$ 0,35 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,55	0,25	1,24	0,1526	0,4266	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq$ 0,35 Punkte	Geschlecht	Weiblich			OR	0,38	0,13	1,06	0,0634	0,6764	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Geschlecht	Weiblich			RR	0,43	0,17	1,05	0,0638	0,6740	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65			OR	0,49	0,15	1,62	0,2404	0,6961	0,8873
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 65			OR	0,40	0,04	4,08	0,4417	0,8342	0,8873
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65			RR	0,51	0,17	1,57	0,2417	0,6942	0,9642
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 65			RR	0,54	0,09	3,40	0,5116	0,6904	0,9642
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			OR	0,68	0,22	2,16	0,5170	0,3810	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			RR	0,71	0,25	2,04	0,5308	0,3903	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	0,53	0,10	2,65	0,4364	0,5061	0,8144

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Punkte											
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	0,41	0,13	1,34	0,1418	0,7101	0,8144
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	0,55	0,12	2,46	0,4309	0,5173	0,8464
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	0,46	0,16	1,30	0,1427	0,7078	0,8464
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			OR	0,51	0,20	1,31	0,1599	0,5939	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			RR	0,54	0,23	1,28	0,1628	0,5982	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			OR	0,56	0,11	2,96	0,4951	0,5979	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			RR	0,59	0,14	2,56	0,4839	0,6420	NA
HAQ-DI Verschlech	HAQ-DI-Wert zu Baseline	≥ 1 bis ≤ 2			RR	0,23	0,07	0,77	0,0174	0,7235	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
terung um ≥ 0,35 Punkte											
HAQ-DI Verschlech- terung um ≥ 0,35 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	<1			RR	0,49	0,19	1,22	0,1259	0,3135	NA
HAQ-DI Verschlech- terung um ≥ 0,35 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	0,92	0,20	4,20	0,9193	0,4207	0,3384
HAQ-DI Verschlech- terung um ≥ 0,35 Punkte	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	0,37	0,13	1,10	0,0737	0,7957	0,3384
HAQ-DI Verschlech- terung um ≥ 0,35 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	0,93	0,23	3,81	0,9220	0,4250	0,3439
HAQ-DI Verschlech- terung um ≥ 0,35 Punkte	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	0,41	0,15	1,09	0,0736	0,7941	0,3439
HAQ-DI Verschlech- terung um ≥ 0,35 Punkte	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	0,59	0,18	1,96	0,3860	0,5023	NA
HAQ-DI Verschlech- terung um ≥ 0,35 Punkte	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	0,61	0,20	1,89	0,3920	0,5226	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	0,49	0,19	1,29	0,1481	0,4308	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	0,54	0,23	1,26	0,1532	0,4353	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	BSA-Wert zu Baseline	<3%			OR	0,52	0,09	2,96	0,4623	0,5220	0,7778
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 10\%$ bis <20%			OR	0,79	0,08	8,01	0,8422	0,3184	0,7778
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	BSA-Wert zu Baseline	<3%			RR	0,54	0,11	2,70	0,4537	0,5397	0,8036
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 10\%$ bis <20%			RR	0,76	0,09	6,11	0,7932	0,3364	0,8036
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	0,52	0,21	1,32	0,1676	0,4775	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	0,55	0,24	1,29	0,1711	0,4832	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
Punkte											
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	0,42	0,16	1,13	0,0857	0,7136	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	0,46	0,19	1,12	0,0854	0,7099	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	0,42	0,15	1,20	0,1069	0,7833	0,5341
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	0,76	0,16	3,63	0,7357	0,4404	0,5341
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	0,46	0,18	1,18	0,1068	0,7669	0,5582
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	0,77	0,18	3,26	0,7220	0,4530	0,5582
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	0,52	0,22	1,26	0,1492	0,4246	NA
HAQ-DI	Begleitende	Therapie nicht			RR	0,55	0,25	1,24	0,1526	0,4266	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	erhalten									
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	0,44	0,14	1,33	0,1436	0,9159	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	0,47	0,17	1,30	0,1435	0,9229	0,8591
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3			RR	0,38	0,05	3,02	0,3584	0,4033	0,8591
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	0,54	0,18	1,62	0,2697	0,3362	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	0,56	0,20	1,59	0,2751	0,3480	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	0,51	0,16	1,64	0,2570	0,4753	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	0,55	0,19	1,57	0,2634	0,5205	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Punkte											
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,01	0,43	2,37	0,9895	0,4425	NA
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,01	0,46	2,21	0,9771	0,4463	NA
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Geschlecht	Männlich			OR	1,15	0,21	6,19	0,8711	0,2542	0,6530
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Geschlecht	Weiblich			OR	0,73	0,26	2,07	0,5544	0,8115	0,6530
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Geschlecht	Männlich			RR	1,13	0,23	5,53	0,8787	0,2882	0,6683
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Geschlecht	Weiblich			RR	0,76	0,30	1,90	0,5544	0,8136	0,6683
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	0,61	0,12	2,97	0,5372	0,8867	0,4057
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65			OR	1,38	0,46	4,17	0,5695	0,8068	0,4057
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	0,63	0,15	2,63	0,5296	0,9206	0,6807
FACIT-F	Alter (Jahre) zu	≥ 45 bis <65			RR	1,34	0,49	3,68	0,5702	0,8125	0,6807

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Baseline										
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 65			RR	1,37	0,19	9,83	0,7568	0,0509	0,6807
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			OR	0,59	0,22	1,60	0,2995	0,2044	0,1319
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90			OR	2,96	0,47	18,75	0,2490	0,6842	0,1319
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			RR	0,63	0,27	1,52	0,3079	0,1935	0,1527
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90			RR	2,58	0,47	14,36	0,2778	0,6145	0,1527
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	0,50	0,11	2,27	0,3669	0,3439	0,2265
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	1,66	0,49	5,67	0,4192	0,9782	0,2265
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	0,56	0,14	2,17	0,4024	0,3158	0,2483
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	1,57	0,52	4,69	0,4234	0,9948	0,2483

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			OR	1,09	0,41	2,90	0,8680	0,8441	NA
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			RR	1,08	0,44	2,67	0,8645	0,8470	NA
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	0,96	0,25	3,73	0,9571	0,6806	NA
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	0,95	0,30	3,04	0,9306	0,6845	NA
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	1,20	0,42	3,45	0,7308	0,7958	0,8620
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	1,52	0,14	16,60	0,7329	0,7400	0,8620
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	1,19	0,46	3,04	0,7212	0,8124	0,8832
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	1,41	0,17	11,83	0,7499	0,7661	0,8832
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	2,63	0,64	10,75	0,1796	0,7178	0,3211
FACIT-F Verschlechterung um	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke	>15			OR	0,94	0,22	4,04	0,9338	0,8844	0,3211

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
≥ 4 Punkte	zu Baseline										
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			RR	0,36	0,05	2,78	0,3289	0,2561	0,2818
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	2,31	0,67	7,88	0,1828	0,7724	0,2818
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	0,94	0,24	3,68	0,9303	0,8864	0,2818
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	0,55	0,11	2,64	0,4552	0,1026	0,2698
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			OR	1,66	0,51	5,40	0,3991	0,8955	0,2698
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	0,60	0,15	2,44	0,4748	0,1151	0,2816
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			RR	1,59	0,53	4,77	0,4044	0,8845	0,2816
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	<1			OR	0,87	0,33	2,33	0,7863	0,7247	0,6657
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			OR	1,54	0,14	16,90	0,7219	0,8121	0,6657
FACIT-F	CRP-Wert zu	<1			RR	0,90	0,38	2,12	0,8062	0,7124	0,6456

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Baseline										
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			RR	1,54	0,18	12,75	0,6916	0,8472	0,6456
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	1,39	0,36	5,35	0,6336	0,1167	0,4171
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	0,66	0,20	2,15	0,4920	0,2801	0,4171
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	1,29	0,38	4,41	0,6811	0,1498	0,4494
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	0,69	0,23	2,05	0,4996	0,3014	0,4494
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	1,31	0,46	3,73	0,6091	0,5361	0,4454
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	0,65	0,15	2,88	0,5662	0,5630	0,4454
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	1,30	0,51	3,27	0,5837	0,5623	0,4291
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	0,66	0,17	2,62	0,5592	0,5774	0,4291

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	1,14	0,46	2,87	0,7728	0,5086	NA
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	1,14	0,51	2,53	0,7547	0,5240	NA
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	<3%			OR	2,18	0,52	9,14	0,2849	0,7939	0,3892
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			OR	0,76	0,11	5,19	0,7824	0,9694	0,3892
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	<3%			RR	1,91	0,56	6,59	0,3035	0,7372	0,5759
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			RR	0,64	0,08	5,49	0,6854	0,1932	0,5759
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			RR	0,79	0,14	4,37	0,7850	0,9520	0,5759
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	0,90	0,36	2,28	0,8261	0,9132	0,7962
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			OR	1,24	0,14	11,25	0,8509	0,4310	0,7962
FACIT-F Verschlechterung um	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	0,91	0,39	2,13	0,8274	0,9099	0,8010

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
≥ 4 Punkte											
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	1,19	0,18	7,75	0,8587	0,4931	0,8010
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	0,77	0,27	2,17	0,6177	0,2399	0,3978
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	2,10	0,26	16,95	0,4863	0,9535	0,3978
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	0,78	0,30	2,03	0,6065	0,2534	0,4238
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	1,72	0,32	9,29	0,5306	0,9779	0,4238
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	0,95	0,34	2,66	0,9241	0,0980	NA
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	0,93	0,37	2,34	0,8768	0,1175	0,7397
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	0,67	0,12	3,81	0,6472	0,2246	0,7397
FACIT-F	Begleitende	Therapie nicht			OR	1,01	0,43	2,37	0,9895	0,4425	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	erhalten									
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,01	0,46	2,21	0,9771	0,4463	NA
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	1,35	0,37	4,88	0,6464	0,4814	0,9565
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	1,44	0,23	8,92	0,6969	0,3402	0,9565
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	1,33	0,40	4,45	0,6455	0,4870	0,4199
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	1,05	0,28	3,90	0,9462	0,2951	0,4199
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			RR	0,28	0,04	2,10	0,2144	0,2673	0,4199
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	1,66	0,36	7,64	0,5177	0,3987	0,4048
FACIT-F Verschlechterung um	Begleitende Therapie mit oralen	Therapie nicht erhalten			OR	0,74	0,24	2,26	0,5983	0,1356	0,4048

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
≥ 4 Punkte	Kortikosteroiden zu Baseline										
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	1,52	0,41	5,58	0,5286	0,4220	0,4162
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	0,76	0,27	2,16	0,6074	0,1401	0,4162
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	1,45	0,33	6,32	0,6225	0,7335	0,5237
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	0,80	0,27	2,34	0,6838	0,3190	0,5237
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	1,36	0,37	4,98	0,6447	0,7062	0,5353
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	0,82	0,32	2,09	0,6744	0,3248	0,5353
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	3,16	1,82	5,49	0,0000	0,7609	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	2,12	1,44	3,13	0,0002	0,8719	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Geschlecht	Männlich			OR	2,31	1,09	4,86	0,0280	0,9675	0,1737

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Punkte											
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Geschlecht	Weiblich			OR	5,15	2,12	12,47	0,0003	0,8449	0,1737
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Geschlecht	Männlich			RR	1,71	1,03	2,83	0,0373	0,9409	0,2246
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Geschlecht	Weiblich			RR	2,80	1,51	5,18	0,0011	0,6082	0,2246
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	5,23	1,96	13,97	0,0010	0,4044	0,2247
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65			OR	2,45	1,18	5,07	0,0158	0,6032	0,2247
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	2,78	1,36	5,67	0,0052	0,5056	0,5446
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65			RR	1,84	1,10	3,06	0,0194	0,8957	0,5446
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 65			RR	1,31	0,30	5,78	0,7201	0,2693	0,5446
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			OR	4,68	1,95	11,23	0,0005	0,2855	0,2126
FACIT-F	Gewicht (kg) zu	>90			OR	2,21	1,00	4,89	0,0505	0,2377	0,2126

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Baseline										
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			RR	2,35	1,30	4,25	0,0048	0,1080	0,3449
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	> 90			RR	1,60	0,95	2,70	0,0755	0,3714	0,3449
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)			OR	3,09	0,89	10,78	0,0768	0,6083	0,0496
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis < 30)			OR	10,98	2,98	40,42	0,0003	0,6080	0,0496
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	1,66	0,77	3,59	0,1963	0,6239	0,0496
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (< 25)			RR	2,11	0,93	4,82	0,0756	0,8968	0,0696
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis < 30)			RR	5,55	1,84	16,73	0,0023	0,5120	0,0696
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	1,38	0,85	2,23	0,1939	0,7775	0,0696
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			OR	3,40	1,85	6,26	0,0001	0,7167	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			RR	2,20	1,45	3,35	0,0002	0,8967	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	3,42	1,30	9,01	0,0130	0,7248	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	2,26	1,11	4,62	0,0246	0,7117	0,9219
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			RR	1,94	1,11	3,37	0,0191	0,8530	0,9219
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			RR	2,26	1,10	4,65	0,0270	0,4118	0,9219
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	2,92	1,50	5,69	0,0017	0,3631	0,3418
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			OR	7,11	1,68	30,11	0,0077	0,7135	0,3418
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	1,53	0,34	6,92	0,5842	0,5904	0,3418
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	2,04	1,27	3,28	0,0031	0,5251	0,2594
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu	≥ 10 bis ≤ 15			RR	3,41	1,16	10,03	0,0255	0,4631	0,2594

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Punkte	Baseline										
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	1,13	0,49	2,61	0,7675	0,5041	0,2594
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			OR	1,82	0,53	6,28	0,3428	0,1713	0,5924
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			OR	4,41	1,38	14,04	0,0120	0,8138	0,5924
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	2,83	1,33	6,05	0,0072	0,4678	0,5924
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			RR	1,42	0,59	3,44	0,4360	0,3607	0,5271
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			RR	2,86	1,17	6,97	0,0208	0,6851	0,5271
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	1,78	1,08	2,93	0,0237	0,2683	0,5271
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	1,96	0,71	5,43	0,1964	0,8310	0,4530
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	≥ 1 bis ≤ 2			OR	3,88	1,89	7,94	0,0002	0,6949	0,4530
FACIT-F	HAQ-DI-Wert zu	>2			OR	1,43	0,15	13,24	0,7523	0,1216	0,4530

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Baseline										
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	1,50	0,77	2,92	0,2355	0,6672	0,2183
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	≥ 1 bis ≤ 2			RR	2,35	1,41	3,92	0,0011	0,3819	0,2183
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			RR	1,00	0,41	2,41	0,9930	0,0794	0,2183
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	<1			OR	3,32	1,63	6,76	0,0010	0,9654	0,1158
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 1 bis <2			OR	0,77	0,16	3,66	0,7466	0,4876	0,1158
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 2			OR	6,53	1,74	24,57	0,0055	0,6147	0,1158
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	<1			RR	2,33	1,35	4,02	0,0025	0,9288	0,2618
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 1 bis <2			RR	0,91	0,31	2,69	0,8663	0,4397	0,2618
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 2			RR	2,57	1,19	5,54	0,0160	1,0000	0,2618

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	2,48	1,01	6,05	0,0465	0,4462	0,5301
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	3,58	1,73	7,41	0,0006	0,1550	0,5301
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	1,84	0,95	3,54	0,0695	0,4332	0,5881
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	2,30	1,41	3,75	0,0008	0,6795	0,5881
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	2,51	1,28	4,93	0,0073	0,8191	0,3119
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	4,65	1,74	12,43	0,0022	0,8828	0,3119
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	1,87	1,16	3,02	0,0105	0,9630	0,5055
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	2,48	1,26	4,88	0,0086	0,5033	0,5055
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	2,41	1,24	4,70	0,0094	0,8052	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	1,83	1,13	2,95	0,0137	0,8456	0,9182

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Punkte											
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 12 bis <20			RR	2,21	0,98	4,99	0,0567	0,3564	0,9182
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 20			RR	2,02	1,00	4,05	0,0486	0,6152	0,9182
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$<3\%$			OR	1,42	0,52	3,91	0,4944	0,9280	0,3364
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 3\%$ bis $<10\%$			OR	5,16	1,51	17,71	0,0090	0,5686	0,3364
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 10\%$ bis $<20\%$			OR	4,20	1,10	15,98	0,0355	0,9713	0,3364
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 20\%$			OR	4,12	1,36	12,50	0,0124	0,6472	0,3364
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$<3\%$			RR	1,29	0,61	2,73	0,5000	0,9211	0,4822
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 3\%$ bis $<10\%$			RR	3,26	1,26	8,47	0,0151	0,8629	0,4822
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 10\%$ bis $<20\%$			RR	1,95	0,93	4,10	0,0769	0,6140	0,4822
FACIT-F	BSA-Wert zu	$\geq 20\%$			RR	2,29	1,12	4,69	0,0235	0,8333	0,4822

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Baseline										
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	3,10	1,72	5,59	0,0002	0,9007	0,8962
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			OR	3,47	0,70	17,12	0,1266	0,6521	0,8962
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	2,06	1,37	3,08	0,0005	0,7141	0,8428
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	2,34	0,69	7,89	0,1704	0,7889	0,8428
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	3,69	1,91	7,10	0,0001	0,6781	0,7914
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	2,84	0,47	17,32	0,2567	0,8274	0,7914
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	2,41	1,49	3,90	0,0004	0,9268	0,6987
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	1,86	0,56	6,21	0,3120	0,8474	0,6987

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	2,94	1,48	5,84	0,0021	0,9759	0,7434
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	3,57	1,39	9,16	0,0081	0,5442	0,7434
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	1,95	1,23	3,09	0,0045	0,7479	0,5820
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,48	1,20	5,11	0,0140	0,7317	0,5820
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	3,16	1,82	5,49	0,0000	0,7609	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,12	1,44	3,13	0,0002	0,8719	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	2,95	1,48	5,89	0,0021	0,7083	0,8103
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	3,34	1,01	11,07	0,0489	0,7935	0,8103
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3			OR	6,54	0,64	66,64	0,1128	0,8412	0,8103

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Punkte											
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	1,90	1,23	2,94	0,0038	0,7256	0,7474
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	2,27	0,92	5,61	0,0750	0,9072	0,7474
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3			RR	3,65	0,64	20,76	0,1444	0,7909	0,7474
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	3,12	0,97	10,03	0,0565	0,9783	0,9217
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	3,33	1,76	6,31	0,0002	0,7136	0,9217
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	1,85	0,93	3,69	0,0780	0,8555	0,6346
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,27	1,42	3,63	0,0006	0,9463	0,6346
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	3,89	1,82	8,32	0,0005	0,5489	0,5106
FACIT-F	Begleitende	Therapie nicht			OR	2,65	1,14	6,18	0,0236	0,7846	0,5106

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Therapie mit NSAID zu Baseline	erhalten									
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	2,47	1,41	4,34	0,0016	0,6154	0,3389
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,71	1,04	2,83	0,0353	0,5580	0,3389
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,41	0,66	3,01	0,3677	0,1312	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,36	0,70	2,66	0,3634	0,1416	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Männlich			OR	2,03	0,66	6,25	0,2195	0,9571	0,4305
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Weiblich			OR	1,10	0,40	3,04	0,8530	0,1504	0,4305
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Männlich			RR	1,86	0,68	5,11	0,2293	0,9501	0,4507
SF-36 MCS Verschlech	Geschlecht	Weiblich			RR	1,11	0,46	2,68	0,8168	0,1730	0,4507

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
terung um ≥ 5 Punkte											
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65			OR	1,54	0,57	4,11	0,3938	0,2461	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65			RR	1,45	0,61	3,47	0,4008	0,2544	0,2162
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 65			RR	0,37	0,05	2,68	0,3266	0,3788	0,2162
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			OR	1,24	0,46	3,35	0,6740	0,1186	0,6925
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			OR	1,69	0,52	5,46	0,3816	0,9787	0,6925
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			RR	1,23	0,51	2,93	0,6452	0,1362	0,7213
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	1,57	0,55	4,45	0,3951	0,9346	0,7213
SF-36 MCS	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	1,24	0,42	3,68	0,7032	0,0901	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte											
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	1,17	0,46	3,00	0,7425	0,1017	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			OR	1,55	0,64	3,76	0,3341	0,2120	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			RR	1,48	0,66	3,28	0,3401	0,2214	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	0,47	0,15	1,45	0,1895	0,3627	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	0,54	0,21	1,37	0,1958	0,3966	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	2,25	0,81	6,31	0,1215	0,1562	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	2,03	0,80	5,17	0,1375	0,1641	0,0671

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	0,27	0,04	1,90	0,1864	0,8364	0,0671
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	3,55	0,87	14,47	0,0770	0,5536	0,1182
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	0,85	0,27	2,61	0,7700	0,2071	0,1182
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	2,87	0,83	9,90	0,0955	0,5730	0,1442
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	0,87	0,31	2,40	0,7861	0,2251	0,1442
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	0,62	0,17	2,31	0,4770	0,5120	0,1428
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			OR	2,59	0,91	7,33	0,0741	0,3234	0,1428
SF-36 MCS Verschlechterung um	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			OR	0,41	0,04	3,90	0,4390	0,6746	0,1428

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
≥ 5 Punkte											
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	0,66	0,22	2,05	0,4772	0,5218	0,1512
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			RR	2,31	0,89	5,96	0,0848	0,3406	0,1512
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			RR	0,55	0,11	2,75	0,4635	0,5634	0,1512
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	<1			OR	1,46	0,64	3,36	0,3672	0,2372	0,4590
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			OR	0,61	0,07	5,38	0,6532	0,9935	0,4590
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	<1			RR	1,37	0,67	2,77	0,3857	0,2299	0,5106
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			RR	0,69	0,10	4,63	0,7044	0,9239	0,5106
SF-36 MCS	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	1,30	0,40	4,23	0,6676	0,5949	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte											
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	1,24	0,44	3,49	0,6802	0,5947	0,7776
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	1,51	0,63	3,64	0,3577	0,0638	0,7776
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	1,40	0,60	3,29	0,4403	0,2460	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	1,33	0,64	2,78	0,4431	0,2592	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	1,37	0,57	3,28	0,4773	0,3016	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	1,32	0,62	2,80	0,4751	0,3122	0,9378
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥12 bis <20			RR	1,41	0,28	7,27	0,6782	0,1158	0,9378

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	<3%			OR	2,58	0,73	9,08	0,1410	0,3395	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	<3%			RR	2,14	0,73	6,25	0,1633	0,3461	0,3392
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 20\%$			RR	0,94	0,26	3,46	0,9282	0,1780	0,3392
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	1,62	0,71	3,70	0,2540	0,1314	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	1,53	0,73	3,19	0,2602	0,1419	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	1,42	0,62	3,25	0,4052	0,2702	0,6356
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	2,61	0,24	28,34	0,4294	0,9091	0,6356
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit	Mangelnde Wirksamkeit			RR	1,36	0,66	2,80	0,4026	0,2805	0,7109

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
≥ 5 Punkte	TNFα Antagonist										
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFα Antagonist	Andere			RR	2,04	0,27	15,24	0,4875	0,8231	0,7109
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	1,08	0,45	2,56	0,8699	0,8772	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	1,06	0,51	2,21	0,8668	0,8813	0,5861
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,75	0,34	8,98	0,5017	0,0458	0,5861
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,41	0,66	3,01	0,3677	0,1312	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,36	0,70	2,66	0,3634	0,1416	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	0,94	0,37	2,37	0,8979	0,5641	0,2997

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	4,51	0,73	28,00	0,1056	0,2508	0,2997
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			OR	0,83	0,11	6,42	0,8608	0,5466	0,2997
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	0,95	0,42	2,14	0,9081	0,5711	0,4150
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	3,16	0,62	16,19	0,1675	0,2210	0,4150
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			RR	0,91	0,18	4,52	0,9077	0,6063	0,4150
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	1,92	0,42	8,76	0,3974	0,3494	0,6450
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,28	0,54	3,00	0,5731	0,2641	0,6450
SF-36 MCS Verschlechterung um	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden	Therapie erhalten			RR	1,70	0,47	6,15	0,4161	0,3755	0,6815

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
≥ 5 Punkte	zu Baseline										
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,25	0,58	2,67	0,5703	0,2709	0,6815
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	2,08	0,53	8,16	0,2931	0,4199	0,5249
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,22	0,48	3,08	0,6763	0,2130	0,5249
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	1,95	0,54	7,04	0,3070	0,4231	0,5158
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,19	0,56	2,55	0,6534	0,2415	0,5158
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	2,40	1,31	4,39	0,0046	0,1579	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,95	1,20	3,16	0,0067	0,2600	NA
SF-36 MCS	Geschlecht	Männlich			OR	1,74	0,77	3,89	0,1801	0,6764	0,1533

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verbesserung um ≥ 5 Punkte											
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Weiblich			OR	4,39	1,64	11,75	0,0032	0,1766	0,1533
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Männlich			RR	1,50	0,81	2,77	0,1943	0,6928	0,1511
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Weiblich			RR	3,13	1,42	6,91	0,0048	0,4464	0,1511
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	2,19	0,79	6,12	0,1327	0,6397	0,9792
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65			OR	2,07	0,93	4,65	0,0763	0,0758	0,9792
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 65			OR	2,67	0,25	28,24	0,4135	0,2988	0,9792
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	1,79	0,81	3,95	0,1495	0,7686	0,9945

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65			RR	1,71	0,89	3,28	0,1055	0,1344	0,9945
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 65			RR	1,85	0,28	12,07	0,5208	0,3323	0,9945
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			OR	5,63	2,01	15,77	0,0010	0,4112	0,0530
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			OR	1,53	0,67	3,50	0,3093	0,9873	0,0530
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			RR	3,92	1,64	9,39	0,0022	0,7046	0,0464
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	1,35	0,75	2,42	0,3183	0,9573	0,0464
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	7,37	1,86	29,22	0,0045	0,7984	0,0455
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	1,42	0,62	3,29	0,4077	0,7298	0,0455

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Punkte											
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			RR	1,90	0,77	4,68	0,1623	0,1334	0,1512
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	5,08	1,47	17,47	0,0100	0,8773	0,1512
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	1,30	0,70	2,41	0,4062	0,7748	0,1512
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			OR	2,86	1,46	5,61	0,0021	0,1684	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			RR	2,24	1,32	3,79	0,0029	0,2908	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	8,47	1,76	40,86	0,0078	0,6884	0,0900
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			OR	1,52	0,51	4,54	0,4563	0,0777	0,0900
SF-36 MCS	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer			OR	1,04	0,36	3,04	0,9402	0,1929	0,0900

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verbesserung um ≥ 5 Punkte		Arthritis									
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			RR	5,39	1,35	21,43	0,0169	0,5737	0,1222
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			RR	1,45	0,61	3,45	0,3993	0,1493	0,1222
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			RR	1,05	0,50	2,19	0,8952	0,2041	0,1222
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	2,72	1,31	5,65	0,0070	0,2511	0,6940
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			OR	1,41	0,36	5,52	0,6259	0,5178	0,6940
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	2,78	0,46	16,79	0,2646	0,9508	0,6940
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	2,10	1,19	3,72	0,0106	0,3637	0,7755

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			RR	1,33	0,43	4,12	0,6245	0,5388	0,7755
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	> 15			RR	1,99	0,54	7,34	0,3022	0,8678	0,7755
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	< 10			OR	1,37	0,32	5,97	0,6722	0,4051	0,5065
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			OR	4,11	1,12	15,04	0,0329	0,8639	0,5065
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	> 15			OR	1,96	0,88	4,37	0,0981	0,1555	0,5065
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	< 10			RR	1,26	0,37	4,22	0,7112	0,5122	0,5480
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			RR	2,82	1,02	7,79	0,0453	0,6724	0,5480
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	> 15			RR	1,61	0,87	2,98	0,1259	0,2354	0,5480

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Punkte											
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	2,42	0,68	8,61	0,1709	0,6399	0,3996
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	≥ 1 bis ≤ 2			OR	1,84	0,90	3,76	0,0946	0,2943	0,3996
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			OR	11,08	0,88	138,79	0,0622	0,6200	0,3996
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	2,01	0,73	5,52	0,1775	0,8197	0,4166
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	≥ 1 bis ≤ 2			RR	1,58	0,91	2,75	0,1070	0,3751	0,4166
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			RR	5,69	0,90	36,06	0,0649	0,6273	0,4166
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	<1			OR	2,09	0,93	4,67	0,0733	0,8639	0,8969
SF-36 MCS	CRP-Wert zu Baseline	≥ 1 bis ≤ 2			OR	2,48	0,49	12,49	0,2720	0,4532	0,8969

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verbesserung um ≥ 5 Punkte											
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 2			OR	2,96	0,85	10,34	0,0888	0,2386	0,8969
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	< 1			RR	1,80	0,92	3,52	0,0838	0,9786	0,9713
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 1 bis < 2			RR	2,14	0,62	7,39	0,2306	0,4536	0,9713
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 2			RR	1,82	0,82	4,04	0,1396	0,3153	0,9713
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	2,00	0,71	5,69	0,1924	0,4054	0,8458
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	2,28	1,05	4,93	0,0367	0,0134	0,8458
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	1,73	0,72	4,12	0,2178	0,4116	0,9153

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	1,83	1,00	3,34	0,0488	0,0949	0,9153
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	2,08	0,95	4,52	0,0662	0,2656	0,6893
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	2,69	0,99	7,27	0,0517	0,6954	0,6893
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	1,77	0,94	3,36	0,0791	0,2871	0,8807
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	1,91	0,95	3,83	0,0697	0,9164	0,8807
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	1,74	0,83	3,66	0,1453	0,2284	0,3337
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 12 bis <20			OR	2,70	0,69	10,54	0,1529	0,5141	0,3337
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 20			OR	7,32	1,22	43,99	0,0295	0,8790	0,3337

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Punkte											
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	1,54	0,85	2,79	0,1559	0,2875	0,4963
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 12 bis <20			RR	2,08	0,72	6,02	0,1760	0,6507	0,4963
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 20			RR	3,59	0,97	13,25	0,0553	0,7744	0,4963
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	<3%			OR	1,17	0,36	3,82	0,7961	0,6330	0,4277
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 3\%$ bis <10%			OR	1,74	0,55	5,54	0,3499	0,4804	0,4277
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 10\%$ bis <20%			OR	3,67	0,79	16,98	0,0966	0,2067	0,4277
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 20\%$			OR	4,19	1,26	13,95	0,0198	0,6110	0,4277
SF-36 MCS	BSA-Wert zu Baseline	<3%			RR	1,13	0,42	3,02	0,8104	0,6448	0,5489

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verbesserung um ≥ 5 Punkte											
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 3\%$ bis $<10\%$			RR	1,55	0,70	3,40	0,2766	0,6844	0,5489
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 10\%$ bis $<20\%$			RR	2,50	0,74	8,47	0,1418	0,3658	0,5489
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 20\%$			RR	2,80	1,09	7,19	0,0330	0,8273	0,5489
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	2,19	1,17	4,07	0,0136	0,1319	0,5631
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			OR	4,40	0,45	43,35	0,2040	0,8734	0,5631
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	1,80	1,11	2,90	0,0166	0,2219	0,6021
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	3,06	0,44	21,40	0,2593	0,7442	0,6021

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	2,04	0,99	4,22	0,0534	0,0989	0,7679
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	1,54	0,27	8,82	0,6297	0,7914	0,7679
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	1,72	0,95	3,13	0,0736	0,1622	0,5736
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	1,23	0,44	3,40	0,6921	0,8092	0,5736
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	1,81	0,89	3,69	0,1020	0,1954	0,2045
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	4,48	1,34	14,96	0,0148	0,5600	0,2045
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	1,54	0,91	2,61	0,1078	0,2755	0,1842
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	3,45	1,19	9,98	0,0226	0,6739	0,1842

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Punkte											
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	2,40	1,31	4,39	0,0046	0,1579	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,95	1,20	3,16	0,0067	0,2600	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	2,61	1,22	5,55	0,0130	0,4208	0,7170
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	1,65	0,47	5,72	0,4336	0,4693	0,7170
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3			OR	4,45	0,43	46,23	0,2112	0,9303	0,7170
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	2,07	1,14	3,75	0,0161	0,5415	0,7107
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	1,42	0,53	3,80	0,4871	0,6084	0,7107

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3			RR	3,03	0,52	17,57	0,2161	0,9885	0,7107
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	1,88	0,51	6,97	0,3472	0,5042	0,7511
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	2,39	1,18	4,83	0,0156	0,0620	0,7511
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	1,53	0,57	4,08	0,4001	0,4743	0,6918
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,92	1,08	3,43	0,0268	0,1250	0,6918
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	2,42	1,10	5,36	0,0287	0,3820	0,9553
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	2,34	0,91	6,01	0,0774	0,2079	0,9553
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	1,93	1,04	3,58	0,0379	0,4723	0,9674

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Punkte											
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,97	0,91	4,24	0,0839	0,3302	0,9674
SF-36 PCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,33	0,08	1,37	0,1256	0,0555	NA
SF-36 PCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,34	0,08	1,37	0,1291	0,0575	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	4,77	2,61	8,74	0,0000	0,6730	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	3,03	1,88	4,88	0,0000	0,7983	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Männlich			OR	4,90	2,13	11,27	0,0002	0,8902	0,9007
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Weiblich			OR	5,30	2,14	13,10	0,0003	0,4968	0,9007
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Männlich			RR	2,95	1,57	5,54	0,0008	0,9322	0,7850
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Weiblich			RR	3,37	1,64	6,93	0,0010	0,7248	0,7850

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	4,99	1,87	13,32	0,0013	0,5933	0,8350
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65			OR	4,35	1,90	9,97	0,0005	0,9096	0,8350
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	2,73	1,34	5,59	0,0059	0,6048	0,9440
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65			RR	2,83	1,49	5,37	0,0015	0,6311	0,9440
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			OR	6,92	2,80	17,13	0,0000	0,6233	0,1970
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			OR	3,04	1,29	7,18	0,0111	0,5013	0,1970
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	≤ 90			RR	3,87	1,87	8,00	0,0003	0,4825	0,2279
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	2,14	1,13	4,02	0,0187	0,6042	0,2279
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			OR	5,14	1,48	17,83	0,0099	0,9050	0,6004
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	6,91	2,18	21,90	0,0010	0,9304	0,6004

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Punkte											
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	3,30	1,33	8,19	0,0102	0,3884	0,6004
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			RR	2,58	1,15	5,81	0,0218	0,7804	0,6580
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	4,06	1,56	10,55	0,0040	0,8112	0,6580
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	2,36	1,16	4,82	0,0180	0,4186	0,6580
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			OR	5,44	2,71	10,94	0,0000	0,8772	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3			RR	3,42	1,96	5,97	0,0000	0,9817	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten			OR	6,86	2,26	20,79	0,0007	0,6119	0,4054
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			OR	6,89	2,13	22,29	0,0013	0,9070	0,4054
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			OR	2,58	0,79	8,40	0,1168	0,4631	0,4054
SF-36 PCS	Subtyp der PsA	polyartikuläre			RR	3,75	1,55	9,09	0,0035	0,5607	0,5988

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Verbesserung um ≥ 5 Punkte		Arthritis ohne rheumatoide Knoten									
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis			RR	3,29	1,45	7,49	0,0045	0,4872	0,5988
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			RR	2,04	0,84	4,92	0,1140	0,5731	0,5988
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	6,83	3,01	15,50	0,0000	0,4369	0,1913
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			OR	3,68	1,02	13,26	0,0464	0,4165	0,1913
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	1,55	0,38	6,29	0,5362	0,6264	0,1913
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	4,08	2,07	8,05	0,0000	0,5175	0,1368
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			RR	2,39	0,89	6,38	0,0830	0,4028	0,1368
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	1,31	0,54	3,20	0,5470	0,6833	0,1368
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			OR	11,05	1,77	68,75	0,0100	0,8889	0,4711

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			OR	5,21	1,71	15,87	0,0037	0,8324	0,4711
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	> 15			OR	3,36	1,52	7,43	0,0028	0,7602	0,4711
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	< 10			RR	5,65	1,20	26,72	0,0289	0,6307	0,5185
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15			RR	3,17	1,33	7,52	0,0091	0,9578	0,5185
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	> 15			RR	2,28	1,26	4,11	0,0062	0,9310	0,5185
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	< 1			OR	8,83	2,13	36,51	0,0026	0,8176	0,2721
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	≥ 1 bis ≤ 2			OR	3,64	1,81	7,30	0,0003	0,8041	0,2721
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	< 1			RR	5,36	1,57	18,30	0,0074	0,9562	0,4957
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	≥ 1 bis ≤ 2			RR	2,42	1,43	4,08	0,0009	0,8390	0,4957
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	> 2			RR	3,11	0,97	10,01	0,0568	0,9016	0,4957

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Punkte											
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	<1			OR	4,63	2,21	9,70	0,0001	0,9580	0,4431
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 2			OR	9,56	1,75	52,27	0,0092	0,8329	0,4431
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	<1			RR	2,93	1,64	5,25	0,0003	0,9861	0,9896
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 1 bis <2			RR	3,17	1,12	8,96	0,0297	0,1904	0,9896
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	CRP-Wert zu Baseline	≥ 2			RR	3,10	1,14	8,43	0,0266	0,5465	0,9896
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	6,24	2,12	18,30	0,0009	0,4508	0,4862
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	3,92	1,86	8,24	0,0003	0,2773	0,4862
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	3,61	1,52	8,61	0,0037	0,4071	0,5232
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	2,58	1,45	4,56	0,0012	0,3876	0,5232
SF-36 PCS	Enthesitis zu	mit			OR	4,23	2,07	8,68	0,0001	0,5568	0,6051

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Baseline										
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	6,07	1,91	19,31	0,0023	0,8354	0,6051
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	2,73	1,58	4,71	0,0003	0,6057	0,5780
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	3,72	1,43	9,67	0,0069	0,6965	0,5780
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	3,67	1,75	7,68	0,0006	1,0000	0,5331
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 12 bis <20			OR	5,07	1,30	19,83	0,0195	0,3461	0,5331
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 20			OR	10,89	1,82	65,26	0,0090	0,8881	0,5331
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	2,58	1,44	4,63	0,0015	0,9923	0,8037
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 12 bis <20			RR	2,98	1,08	8,21	0,0344	0,6546	0,8037
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	PASI-Wert zu Baseline	≥ 20			RR	4,15	1,13	15,24	0,0319	0,6045	0,8037

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	<3%			OR	2,74	0,94	7,95	0,0643	0,9408	0,6306
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 3\%$ bis <10%			OR	8,09	1,97	33,27	0,0037	0,8450	0,6306
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 10\%$ bis <20%			OR	6,41	1,45	28,29	0,0142	0,6581	0,6306
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 20\%$			OR	4,21	1,39	12,69	0,0107	0,9681	0,6306
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	<3%			RR	2,09	0,92	4,74	0,0768	0,9791	0,6852
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 3\%$ bis <10%			RR	5,12	1,50	17,45	0,0091	0,8883	0,6852
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 10\%$ bis <20%			RR	3,14	1,10	8,98	0,0330	0,9781	0,6852
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	BSA-Wert zu Baseline	$\geq 20\%$			RR	2,60	1,13	5,97	0,0240	0,9643	0,6852
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	5,22	2,74	9,96	0,0000	0,3908	0,2889
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			OR	1,76	0,26	11,83	0,5624	0,4805	0,2889

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Punkte											
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	3,17	1,91	5,25	0,0000	0,4788	0,2132
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	1,28	0,34	4,86	0,7176	0,4182	0,2132
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	4,38	2,23	8,61	0,0000	0,9438	0,6619
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	7,06	0,93	53,74	0,0592	0,6600	0,6619
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	2,81	1,66	4,75	0,0001	0,9459	0,7854
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	3,52	0,76	16,22	0,1069	0,7012	0,7854
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	5,04	2,39	10,62	0,0000	0,4151	0,7960
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	4,25	1,47	12,27	0,0075	0,5639	0,7960
SF-36 PCS	Begleitende	Therapie erhalten			RR	2,96	1,68	5,22	0,0002	0,5294	0,9884

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Therapie mit Methotrexat zu Baseline										
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	2,99	1,24	7,21	0,0150	0,5453	0,9884
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	4,77	2,61	8,74	0,0000	0,6730	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	3,03	1,88	4,88	0,0000	0,7983	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	4,48	2,17	9,26	0,0001	0,4792	0,9332
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	5,51	1,30	23,45	0,0209	0,7555	0,9332
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3			OR	6,54	0,64	66,64	0,1128	0,8412	0,9332
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	2,76	1,60	4,74	0,0002	0,6477	0,9004
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	3,57	1,05	12,08	0,0409	0,6594	0,9004

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3			RR	3,65	0,64	20,76	0,1444	0,7909	0,9004
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	3,30	0,96	11,30	0,0575	0,5638	0,4869
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	5,46	2,69	11,08	0,0000	0,8064	0,4869
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	2,19	0,94	5,09	0,0685	0,6350	0,3894
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	3,43	1,93	6,10	0,0000	0,9093	0,3894
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	4,76	2,05	11,04	0,0003	0,4363	0,9579
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	4,92	2,01	12,07	0,0005	0,9888	0,9579
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	3,04	1,55	5,96	0,0012	0,4640	0,9276
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu	Therapie nicht erhalten			RR	2,91	1,49	5,68	0,0017	0,6981	0,9276

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Punkte	Baseline										
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,80	0,49	1,29	0,3531	0,6785	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,90	0,70	1,15	0,3894	0,5655	NA
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich			OR	0,66	0,32	1,33	0,2408	0,4950	0,5535
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich			OR	0,88	0,45	1,74	0,7160	0,8305	0,5535
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich			RR	0,83	0,58	1,20	0,3189	0,3429	0,6500
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich			RR	0,93	0,66	1,33	0,7008	0,8638	0,6500
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	0,44	0,18	1,05	0,0636	0,3797	0,0958
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			OR	1,10	0,58	2,08	0,7735	0,2850	0,0958
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	0,60	0,36	0,99	0,0468	0,4586	0,1049
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			RR	1,08	0,79	1,48	0,6207	0,3441	0,1049
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			RR	1,17	0,71	1,94	0,5365	0,4193	0,1049
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			OR	0,84	0,44	1,59	0,5898	0,3548	NA
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			RR	0,93	0,68	1,29	0,6795	0,3115	0,4235
Jegliche UE	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	0,77	0,54	1,09	0,1450	0,2961	0,4235
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			OR	0,76	0,44	1,30	0,3148	0,2848	NA
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			RR	0,91	0,69	1,18	0,4672	0,1902	NA
Jegliche UE	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	0,88	0,49	1,60	0,6823	0,9354	0,1483

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Jegliche UE	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	0,29	0,07	1,17	0,0819	0,4756	0,1483
Jegliche UE	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	0,94	0,70	1,26	0,6764	0,9649	0,1809
Jegliche UE	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	1,25	0,75	2,08	0,3951	0,5933	0,1809
Jegliche UE	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	0,55	0,27	1,11	0,0952	0,2399	0,1809
Jegliche UE	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	0,96	0,39	2,35	0,9278	0,5053	0,7568
Jegliche UE	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	0,80	0,41	1,58	0,5245	0,2497	0,7568
Jegliche UE	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	<10			RR	0,66	0,42	1,03	0,0643	0,7070	0,4320
Jegliche UE	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	0,97	0,60	1,55	0,8894	0,5308	0,4320
Jegliche UE	Anzahl druckschmerzemp- findlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	0,90	0,64	1,27	0,5618	0,2369	0,4320
Jegliche UE	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			OR	1,18	0,30	4,62	0,8092	0,9685	0,3066

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Jegliche UE	CRP-Wert zu Baseline	≥ 2			OR	0,46	0,14	1,51	0,2013	0,7066	0,3066
Jegliche UE	CRP-Wert zu Baseline	< 1			RR	0,80	0,63	1,01	0,0628	0,3268	0,6648
Jegliche UE	CRP-Wert zu Baseline	≥ 1 bis < 2			RR	1,11	0,48	2,57	0,8059	0,9851	0,6648
Jegliche UE	CRP-Wert zu Baseline	≥ 2			RR	0,69	0,38	1,25	0,2228	0,5010	0,6648
Jegliche UE	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	0,49	0,22	1,09	0,0808	0,6163	0,1349
Jegliche UE	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	1,06	0,57	1,95	0,8547	0,7463	0,1349
Jegliche UE	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	0,73	0,50	1,07	0,1030	0,3473	0,1676
Jegliche UE	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	1,04	0,75	1,44	0,8285	0,7670	0,1676
Jegliche UE	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	0,60	0,33	1,08	0,0904	0,7830	0,1135
Jegliche UE	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	1,38	0,59	3,22	0,4573	0,3111	0,1135
Jegliche UE	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	0,77	0,57	1,03	0,0813	0,9843	0,1311
Jegliche UE	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	1,21	0,73	2,01	0,4640	0,4300	0,1311
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	< 12			OR	1,07	0,59	1,95	0,8319	0,8082	0,2392
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	≥ 12 bis < 20			OR	0,64	0,21	2,00	0,4463	0,1477	0,2392
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	≥ 20			OR	0,33	0,09	1,18	0,0886	1,0000	0,2392
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	< 12			RR	1,02	0,76	1,38	0,8839	0,7751	0,2042
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	≥ 12 bis < 20			RR	0,75	0,41	1,37	0,3480	0,2194	0,2042
Jegliche UE	PASI-Wert zu Baseline	≥ 20			RR	0,56	0,30	1,05	0,0731	0,7279	0,2042
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	$< 3\%$			OR	1,15	0,45	2,96	0,7743	0,3282	0,4203

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			OR	1,52	0,51	4,52	0,4475	0,6385	0,4203
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			OR	0,76	0,22	2,60	0,6618	0,5704	0,4203
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			OR	0,49	0,19	1,26	0,1389	0,1177	0,4203
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	<3%			RR	1,03	0,75	1,43	0,8411	0,3061	0,4549
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			RR	1,12	0,64	1,95	0,6914	0,4395	0,4549
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			RR	0,87	0,43	1,76	0,7070	0,5300	0,4549
Jegliche UE	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			RR	0,67	0,41	1,09	0,1064	0,1080	0,4549
Jegliche UE	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	0,89	0,53	1,49	0,6544	0,8551	NA
Jegliche UE	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	0,94	0,71	1,24	0,6709	0,8099	0,3166
Jegliche UE	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	0,75	0,53	1,07	0,1080	0,3228	0,3166
Jegliche UE	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	0,88	0,51	1,52	0,6442	0,7709	0,9832
Jegliche UE	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	0,90	0,16	5,11	0,9013	0,5597	0,9832
Jegliche UE	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	0,93	0,69	1,24	0,6071	0,8409	0,9004

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Jegliche UE	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	0,98	0,46	2,09	0,9503	0,5242	0,9004
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	0,92	0,50	1,70	0,7895	0,6506	0,4442
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	0,62	0,28	1,37	0,2371	0,8712	0,4442
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	0,97	0,70	1,33	0,8333	0,6277	0,4213
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	0,79	0,53	1,16	0,2278	0,8497	0,4213
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	0,80	0,49	1,29	0,3531	0,6785	NA
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	0,90	0,70	1,15	0,3894	0,5655	NA
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	0,68	0,22	2,08	0,5007	0,2953	0,7770

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	0,81	0,47	1,40	0,4596	0,8070	0,7770
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	0,84	0,49	1,41	0,5013	0,2716	0,8187
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	0,90	0,68	1,18	0,4311	0,9506	0,8187
SUE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,06	0,34	3,33	0,9230	0,8025	NA
SUE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,05	0,36	3,09	0,9293	0,8004	NA
SUE	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	1,27	0,35	4,63	0,7169	0,6349	NA
SUE	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	1,22	0,37	4,01	0,7388	0,6223	NA
SUE	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	0,83	0,12	5,82	0,8551	0,3681	0,8494
SUE	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,05	0,27	4,12	0,9439	0,5105	0,8494
SUE	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	0,82	0,13	5,07	0,8283	0,3767	0,8256
SUE	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,05	0,30	3,65	0,9416	0,5237	0,8256

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
SUE	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	0,92	0,08	9,93	0,9439	0,5589	0,9068
SUE	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,08	0,31	3,70	0,9055	0,7531	0,9068
SUE	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	0,91	0,11	7,66	0,9277	0,5862	0,8895
SUE	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,08	0,33	3,46	0,9016	0,7559	0,8895
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,72	0,12	4,30	0,7211	0,1223	NA
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,73	0,13	4,17	0,7249	0,1334	NA
UE schwere Intensität	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,14	0,27	4,76	0,8620	0,8223	NA
UE schwere Intensität	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,13	0,28	4,53	0,8642	0,8209	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders		OR	0,85	0,42	1,75	0,6610	0,4672	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders		RR	0,90	0,49	1,63	0,7170	0,4413	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations		OR	1,09	0,60	1,99	0,7835	0,7026	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations		RR	1,07	0,66	1,74	0,7776	0,7094	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Investigations		OR	0,52	0,24	1,13	0,1000	0,1325	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Investigations		RR	0,55	0,27	1,11	0,0938	0,1403	NA
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders		OR	0,46	0,05	4,32	0,5008	0,3190	NA
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders		RR	0,47	0,05	4,16	0,4993	0,3329	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,02	0,57	1,83	0,9474	0,6346	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,02	0,64	1,61	0,9432	0,6371	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Geschlecht	Männlich			OR	0,63	0,27	1,48	0,2903	0,5445	0,1830
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Geschlecht	Weiblich			OR	1,44	0,61	3,40	0,4083	0,8717	0,1830
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Geschlecht	Männlich			RR	0,71	0,37	1,38	0,3129	0,4882	0,1989

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Geschlecht	Weiblich			RR	1,34	0,67	2,68	0,4159	0,8846	0,1989
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			OR	0,76	0,27	2,11	0,5986	0,2902	0,4853
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			OR	1,20	0,55	2,65	0,6455	0,6463	0,4853
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	<45			RR	0,79	0,35	1,75	0,5578	0,3287	0,5937
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65			RR	1,15	0,61	2,17	0,6562	0,6411	0,5937
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65			RR	1,46	0,57	3,70	0,4265	0,2333	0,5937
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			OR	1,17	0,55	2,51	0,6854	0,1969	NA
UE von besonderem Interesse:	Gewicht (kg) zu Baseline	<=90			RR	1,11	0,62	2,01	0,7185	0,2082	0,3696

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Infektionen											
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Gewicht (kg) zu Baseline	>90			RR	0,71	0,33	1,55	0,3939	0,1965	0,3696
UE von besondere m Interesse: Infektionen	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			OR	3,16	0,73	13,69	0,1248	0,3601	0,2404
UE von besondere m Interesse: Infektionen	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			OR	0,72	0,26	1,99	0,5331	0,8228	0,2404
UE von besondere m Interesse: Infektionen	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			OR	0,86	0,36	2,07	0,7429	0,8588	0,2404
UE von besondere m Interesse: Infektionen	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)			RR	2,54	0,73	8,84	0,1430	0,4114	0,2646
UE von besondere m Interesse: Infektionen	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)			RR	0,77	0,35	1,71	0,5238	0,8451	0,2646
UE von besondere m Interesse: Infektionen	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)			RR	0,89	0,45	1,76	0,7400	0,8631	0,2646
UE von besondere	Erkrankungsdauer der PSA (Jahre)	>=3			OR	0,81	0,42	1,57	0,5365	0,2371	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
m Interesse: Infektionen											
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3			RR	0,86	0,50	1,45	0,5643	0,2262	NA
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatiode Knoten			OR	1,57	0,51	4,84	0,4280	0,3963	0,4046
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			OR	0,61	0,23	1,65	0,3293	0,7165	0,4046
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			OR	1,34	0,41	4,42	0,6266	0,6772	0,4046
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatiode Knoten			RR	1,44	0,57	3,68	0,4438	0,4343	0,4242
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis			RR	0,68	0,32	1,48	0,3340	0,7091	0,4242
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis			RR	1,23	0,49	3,06	0,6580	0,6537	0,4242

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			OR	1,23	0,61	2,50	0,5650	0,2332	0,3698
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	1,08	0,16	7,07	0,9398	0,3114	0,3698
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			OR	0,36	0,08	1,70	0,1986	0,8294	0,3698
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	<10			RR	1,15	0,67	1,98	0,6100	0,2474	0,3625
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	0,88	0,22	3,46	0,8547	0,3367	0,3625
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15			RR	0,46	0,15	1,44	0,1842	0,8073	0,3625
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			OR	0,33	0,07	1,55	0,1589	0,1680	0,2929
UE von besonderem Interesse:	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			OR	1,36	0,43	4,33	0,5993	0,5859	0,2929

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppeninteraktion)
Infektionen											
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			OR	1,21	0,53	2,75	0,6564	0,9482	0,2929
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	<10			RR	0,41	0,11	1,50	0,1775	0,1926	0,3211
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15			RR	1,28	0,50	3,30	0,6065	0,5901	0,3211
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15			RR	1,16	0,60	2,22	0,6574	0,9606	0,3211
UE von besonderem Interesse: Infektionen	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			OR	0,35	0,12	1,06	0,0635	0,6131	0,0846
UE von besonderem Interesse: Infektionen	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			OR	1,63	0,74	3,60	0,2264	0,3546	0,0846
UE von besonderem Interesse: Infektionen	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			OR	1,26	0,12	13,55	0,8498	0,3471	0,0846
UE von besonderem Interesse: Infektionen	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1			RR	0,45	0,19	1,05	0,0645	0,6184	0,0931

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
m Interesse: Infektionen											
UE von besondere m Interesse: Infektionen	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>=1 bis <=2			RR	1,48	0,76	2,85	0,2459	0,3819	0,0931
UE von besondere m Interesse: Infektionen	HAQ-DI-Wert zu Baseline	>2			RR	1,11	0,19	6,60	0,9104	0,4578	0,0931
UE von besondere m Interesse: Infektionen	CRP-Wert zu Baseline	<1			OR	1,25	0,60	2,58	0,5499	0,7412	0,1547
UE von besondere m Interesse: Infektionen	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			OR	1,29	0,25	6,72	0,7658	0,9360	0,1547
UE von besondere m Interesse: Infektionen	CRP-Wert zu Baseline	>=2			OR	0,26	0,06	1,11	0,0688	0,8405	0,1547
UE von besondere m Interesse: Infektionen	CRP-Wert zu Baseline	<1			RR	1,19	0,67	2,11	0,5520	0,7723	0,1517
UE von besondere m Interesse: Infektionen	CRP-Wert zu Baseline	>=1 bis <2			RR	1,26	0,33	4,90	0,7348	0,9987	0,1517

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
UE von besondere m Interesse: Infektionen	CRP-Wert zu Baseline	>=2			RR	0,35	0,11	1,08	0,0681	0,8230	0,1517
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Daktylitis zu Baseline	mit			OR	1,04	0,37	2,91	0,9457	0,3580	0,9640
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Daktylitis zu Baseline	ohne			OR	1,01	0,49	2,06	0,9849	0,8072	0,9640
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Daktylitis zu Baseline	mit			RR	1,05	0,45	2,44	0,9101	0,3692	0,9341
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Daktylitis zu Baseline	ohne			RR	1,01	0,58	1,74	0,9823	0,8074	0,9341
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Enthesitis zu Baseline	mit			OR	1,02	0,50	2,09	0,9530	0,3850	0,9304
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Enthesitis zu Baseline	ohne			OR	1,08	0,39	2,99	0,8820	0,8773	0,9304
UE von besondere m Interesse:	Enthesitis zu Baseline	mit			RR	1,03	0,59	1,79	0,9289	0,3878	0,9430

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Infektionen											
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Enthesitis zu Baseline	ohne			RR	1,06	0,47	2,39	0,8820	0,8779	0,9430
UE von besondere m Interesse: Infektionen	PASI-Wert zu Baseline	<12			OR	1,08	0,55	2,12	0,8146	0,9596	0,4876
UE von besondere m Interesse: Infektionen	PASI-Wert zu Baseline	>=20			OR	0,55	0,09	3,31	0,5135	0,2022	0,4876
UE von besondere m Interesse: Infektionen	PASI-Wert zu Baseline	<12			RR	1,06	0,65	1,74	0,8137	0,9667	0,4889
UE von besondere m Interesse: Infektionen	PASI-Wert zu Baseline	>=20			RR	0,60	0,13	2,83	0,5149	0,2003	0,4889
UE von besondere m Interesse: Infektionen	BSA-Wert zu Baseline	<3%			OR	1,80	0,70	4,58	0,2199	0,3198	0,6888
UE von besondere m Interesse: Infektionen	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			OR	0,72	0,19	2,68	0,6211	0,3709	0,6888
UE von besondere	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			OR	1,31	0,20	8,39	0,7774	0,6683	0,6888

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
m Interesse: Infektionen											
UE von besondere m Interesse: Infektionen	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			OR	0,90	0,23	3,53	0,8849	0,4523	0,6888
UE von besondere m Interesse: Infektionen	BSA-Wert zu Baseline	<3%			RR	1,36	0,78	2,37	0,2785	0,3337	0,7585
UE von besondere m Interesse: Infektionen	BSA-Wert zu Baseline	>=3% bis <10%			RR	0,74	0,26	2,13	0,5743	0,4571	0,7585
UE von besondere m Interesse: Infektionen	BSA-Wert zu Baseline	>=10% bis <20%			RR	1,22	0,25	5,94	0,8076	0,6571	0,7585
UE von besondere m Interesse: Infektionen	BSA-Wert zu Baseline	>=20%			RR	0,91	0,28	2,97	0,8738	0,4635	0,7585
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			OR	1,01	0,54	1,90	0,9630	0,6619	0,8287
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			OR	0,83	0,15	4,52	0,8309	0,8784	0,8287

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	1			RR	1,01	0,62	1,66	0,9648	0,6627	0,8068
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Anzahl vorheriger TNFa Antagonisten	2			RR	0,86	0,26	2,83	0,8052	0,9111	0,8068
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			OR	1,31	0,66	2,58	0,4429	0,7856	0,8415
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			OR	1,64	0,20	13,63	0,6479	0,8067	0,8415
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Mangelnde Wirksamkeit			RR	1,23	0,72	2,10	0,4583	0,7558	0,8708
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Grund für Abbruch der vorherigen Therapie mit TNFa Antagonist	Andere			RR	1,43	0,25	8,06	0,6881	0,7603	0,8708
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			OR	0,97	0,46	2,05	0,9386	0,8348	0,9069
UE von besondere m Interesse:	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,04	0,41	2,67	0,9297	0,2705	0,9069

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Infektionen											
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten			RR	0,98	0,54	1,75	0,9325	0,8370	0,9324
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,02	0,48	2,13	0,9672	0,3033	0,9324
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,02	0,57	1,83	0,9474	0,6346	NA
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit anderen DMARD (außer Methotrexat) zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,02	0,64	1,61	0,9432	0,6371	NA
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			OR	1,37	0,61	3,06	0,4405	0,1209	0,1422
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			OR	0,21	0,03	1,28	0,0903	0,0217	0,1422
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			OR	2,11	0,27	16,58	0,4789	0,5502	0,1422

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	1			RR	1,31	0,68	2,54	0,4186	0,1496	0,1941
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	2			RR	0,30	0,06	1,47	0,1377	0,0346	0,1941
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3			RR	1,84	0,41	8,26	0,4270	0,5707	0,1941
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			OR	0,57	0,16	1,96	0,3693	0,4113	0,2847
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,23	0,62	2,41	0,5568	0,9301	0,2847
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten			RR	0,66	0,27	1,61	0,3611	0,4091	0,2781
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,18	0,68	2,04	0,5582	0,9419	0,2781
UE von besondere m Interesse:	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			OR	0,97	0,45	2,10	0,9376	0,4068	0,8958

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
Infektionen											
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			OR	1,05	0,43	2,59	0,9160	0,4900	0,8958
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten			RR	0,98	0,55	1,78	0,9589	0,4120	0,8958
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten			RR	1,05	0,50	2,18	0,8991	0,5029	0,8958
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations		OR	1,09	0,60	1,99	0,7835	0,7026	NA
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations		RR	1,07	0,66	1,74	0,7776	0,7094	NA
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Nasopharyngitis	OR	2,10	0,67	6,61	0,2042	0,3488	NA
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Nasopharyngitis	RR	2,01	0,68	5,95	0,2092	0,3899	NA
UE von besondere	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Rhinitis	OR	1,82	0,28	11,80	0,5281	0,7691	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
m Interesse: Infektionen											
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Rhinitis	RR	1,80	0,29	11,21	0,5286	0,7780	NA
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Urinary tract infection	OR	2,01	0,20	19,84	0,5484	0,7996	NA
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Urinary tract infection	RR	1,98	0,21	18,58	0,5498	0,8088	NA
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Sinusitis	OR	0,21	0,02	2,08	0,1830	0,8264	NA
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Sinusitis	RR	0,22	0,02	2,06	0,1850	0,8088	NA
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	OR	0,69	0,18	2,59	0,5780	0,5458	NA
UE von besondere m Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	RR	0,69	0,19	2,51	0,5785	0,5487	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Heterogenität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen-interaktion)
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Bronchitis	OR	0,65	0,07	6,40	0,7123	0,4657	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Bronchitis	RR	0,65	0,07	6,09	0,7053	0,4717	NA
Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI: Body Mass Index ; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; DSS: Dactylitis Severity Score; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; LSMDIFF: Differenz der Least Square Mittelwerte; MCS: Mental Component Score; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio ; PAP: Patient's Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PCS: Physical Component Score; PsA: Psoriasis-Arthritis; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; SJC66: Swollen Joint Count; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE ; TJC68: Tender Joint Count; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis											

Anhang 4-H Tabelle 4-2: Detaillierte Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Q-Statistik (Hetero- genität)	p-Wert Q-Statistik (Subgruppen- interaktion)
ACR 20	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	4,49	2,55	7,91	0,0000	0,7722	NA
ACR 20	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	2,70	1,78	4,10	0,0000	0,9266	NA
ACR 70	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	5,30	0,93	30,08	0,0596	0,6354	NA
ACR 70	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	4,95	0,91	27,06	0,0647	0,6328	NA
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	8,03	3,93	16,38	0,0000	0,6919	NA
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	4,79	2,60	8,83	0,0000	0,7452	NA
PASI 90	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	8,23	3,64	18,60	0,0000	0,3842	NA
PASI 90	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	4,45	2,26	8,79	0,0000	0,4678	NA
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	7,17	2,98	17,30	0,0000	0,8784	NA
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	5,30	2,37	11,87	0,0000	0,8886	NA
PASI 100	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	5,96	2,24	15,87	0,0004	0,8304	NA
PASI 100	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	4,41	1,82	10,66	0,0010	0,8619	NA
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	5,10	2,97	8,75	0,0000	0,4002	NA
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	2,61	1,80	3,76	0,0000	0,4024	NA
PASI ≤ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	8,86	3,96	19,82	0,0000	0,8178	NA
PASI ≤ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	4,64	2,38	9,05	0,0000	0,7165	NA
LEI	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	3,61	1,76	7,39	0,0005	0,3365	NA
LEI	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	2,43	1,41	4,19	0,0015	0,3249	NA
DSS	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	2,21	0,92	5,26	0,0747	0,2817	NA
DSS	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,69	0,90	3,16	0,1014	0,3111	NA
TJC68	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	LSMDIFF	-4,92	-6,96	-2,88	0,0000	0,7796	NA
TJC68	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	SMD	-0,58	-0,83	-0,34	0,0000	0,8054	NA
SJC66	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	LSMDIFF	-3,17	-4,31	-2,02	0,0000	0,6295	NA
SJC66	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	SMD	-0,67	-0,92	-0,42	0,0000	0,5613	NA
PatGA	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	LSMDIFF	-1,72	-2,21	-1,22	0,0000	0,6137	NA
PatGA	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	SMD	-0,84	-1,09	-0,58	0,0000	0,8516	NA
PAP	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	LSMDIFF	-1,23	-1,72	-0,75	0,0000	0,3040	NA
PAP	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	SMD	-0,62	-0,87	-0,37	0,0000	0,4175	NA
BASDAI 50	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,22	0,35	4,34	0,7547	0,3166	NA
BASDAI 50	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,18	0,42	3,33	0,7558	0,3170	NA

BASDAI Verbesserung um $\geq$ 2 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,85	0,61	5,66	0,2806	0,9601	NA
BASDAI Verbesserung um $\geq$ 2 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,55	0,68	3,54	0,2939	0,9512	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	3,59	1,97	6,53	0,0000	0,9440	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	2,52	1,58	4,02	0,0001	0,8929	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq$ 0,35 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,52	0,22	1,26	0,1492	0,4246	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq$ 0,35 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,55	0,25	1,24	0,1526	0,4266	NA
FACIT-F Verschlechterung um $\geq$ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,07	0,46	2,50	0,8720	0,4914	NA
FACIT-F Verschlechterung um $\geq$ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,07	0,50	2,31	0,8616	0,4979	NA
FACIT-F Verbesserung um $\geq$ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	3,82	2,20	6,64	0,0000	0,9888	NA
FACIT-F Verbesserung um $\geq$ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	2,33	1,58	3,42	0,0000	0,6525	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um $\geq$ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,47	0,69	3,12	0,3164	0,1230	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um $\geq$ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,41	0,72	2,74	0,3139	0,1337	NA
SF-36 MCS Verbesserung um $\geq$ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	2,81	1,54	5,12	0,0007	0,2375	NA
SF-36 MCS Verbesserung um $\geq$ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	2,17	1,35	3,49	0,0014	0,3616	NA
SF-36 PCS	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,33	0,08	1,37	0,1256	0,0555	NA

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

Verschlechterung um ≥ 5 Punkte											
SF-36 PCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,34	0,08	1,37	0,1291	0,0575	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	5,26	2,87	9,63	0,0000	0,7778	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	3,19	1,99	5,13	0,0000	0,8768	NA
Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DSS: Dactylitis Severity Score; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds Enthesitis Index; LSMDIFF: Differenz der Least Square Mittelwerte;; MCS: Mental Component Score; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio ; PAP: Patient's Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PCS: Physical Component Score; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; SJC66: Swollen Joint Count; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: System Organ Class nach MedDRA; TJC68: Tender Joint Count Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)											

Anhang 4-I: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Haupt- und Subgruppenanalyse)

In diesem Anhang 4-I werden die Haupt- und Subgruppenanalysen des indirekten Vergleichs der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab tabellarisch dargestellt.

Anhang 4-I Tabelle 4-1: Detaillierte Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studien COSMOS und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
ACR 20	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,03	0,26	4,07	0,9645	NA
ACR 20	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,05	0,40	2,76	0,9199	NA
ACR 20	Geschlecht	Männlich	NA	NA	OR	2,48	0,36	17,30	0,3585	0,1833
ACR 20	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	OR	0,31	0,03	3,37	0,3327	0,1833
ACR 20	Geschlecht	Männlich	NA	NA	RR	1,81	0,52	6,30	0,3511	0,2127
ACR 20	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	RR	0,40	0,05	3,01	0,3743	0,2127
ACR 20	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	OR	0,46	0,02	12,76	0,6465	0,5817
ACR 20	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65	NA	NA	OR	1,30	0,26	6,45	0,7512	0,5817
ACR 20	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	RR	0,50	0,03	8,12	0,6262	0,5545
ACR 20	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65	NA	NA	RR	1,23	0,44	3,43	0,6986	0,5545
ACR 20	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	OR	0,43	0,02	9,39	0,5887	0,8204
ACR 20	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	OR	1,50	0,09	24,64	0,7763	0,8204
ACR 20	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	OR	1,16	0,17	7,71	0,8801	0,8204
ACR 20	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	RR	0,61	0,09	4,23	0,6126	0,8312
ACR 20	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	RR	1,21	0,13	11,07	0,8657	0,8312
ACR 20	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	RR	1,22	0,33	4,48	0,7687	0,8312
ACR 20	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3	NA	NA	OR	0,13	0,00	4,88	0,2718	0,2047
ACR 20	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	OR	1,66	0,37	7,39	0,5087	0,2047
ACR 20	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3	NA	NA	RR	0,27	0,02	4,55	0,3653	0,2721
ACR 20	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	RR	1,46	0,53	4,03	0,4673	0,2721
ACR 20	Anzahl druckschmerzempfindl	>=10 bis <=15	NA	NA	OR	1,78	0,11	27,80	0,6826	0,5482

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
	icher Gelenke zu Baseline									
ACR 20	Anzahl druckschmerzempfindl icher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	0,64	0,10	4,26	0,6422	0,5482
ACR 20	Anzahl druckschmerzempfindl icher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	RR	1,47	0,25	8,51	0,6667	0,5207
ACR 20	Anzahl druckschmerzempfindl icher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	RR	0,70	0,17	2,95	0,6258	0,5207
ACR 20	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	OR	0,33	0,02	4,79	0,4161	NA
ACR 20	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	RR	0,48	0,06	3,63	0,4802	NA
ACR 20	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,03	0,25	4,31	0,9667	NA
ACR 20	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,00	0,37	2,71	0,9975	NA
ACR 20	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3	NA	NA	OR	9,76	0,19	508,72	0,2586	NA
ACR 20	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3	NA	NA	RR	4,87	0,26	90,68	0,2890	NA
ACR 20	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	2,83	0,22	35,90	0,4218	0,3588
ACR 20	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	0,68	0,13	3,67	0,6534	0,3588
ACR 20	Begleitende Therapie mit oralen	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,96	0,41	9,34	0,3975	0,3637

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
	Kortikosteroiden zu Baseline									
ACR 20	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	0,78	0,23	2,68	0,6935	0,3637
ACR 20	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	0,95	0,16	5,60	0,9545	0,6446
ACR 20	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	1,88	0,19	18,40	0,5892	0,6446
ACR 20	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,03	0,28	3,84	0,9595	0,6881
ACR 20	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	1,54	0,36	6,54	0,5562	0,6881
ACR 70	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,77	0,10	32,46	0,7013	NA
ACR 70	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,79	0,11	28,62	0,6810	NA
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,70	0,07	6,86	0,7593	NA
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,61	0,08	4,95	0,6435	NA
PASI 90	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,74	0,03	16,83	0,8489	NA
PASI 90	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,55	0,03	10,27	0,6923	NA
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,95	0,09	10,15	0,9634	NA
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,90	0,10	8,05	0,9213	NA
PASI 100	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,13	0,04	29,62	0,9399	NA
PASI 100	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,98	0,04	21,22	0,9874	NA
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,85	0,49	6,97	0,3614	NA
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,43	0,58	3,52	0,4351	NA
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Männlich	NA	NA	OR	1,24	0,14	10,85	0,8467	0,5947

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	OR	2,63	0,47	14,65	0,2709	0,5947
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Männlich	NA	NA	RR	1,08	0,22	5,39	0,9206	0,6283
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	RR	1,74	0,61	4,94	0,2982	0,6283
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	OR	3,53	0,20	63,48	0,3918	0,7296
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	$\geq$ 45 bis <65	NA	NA	OR	1,96	0,37	10,39	0,4282	0,7296
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	RR	2,58	0,33	20,17	0,3670	0,4489
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	$\geq$ 45 bis <65	NA	NA	RR	1,42	0,43	4,65	0,5610	0,4489
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	$\geq$ 65	NA	NA	RR	0,57	0,13	2,48	0,4489	0,4489
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	$\geq$ 1 bis <3	NA	NA	OR	0,90	0,02	34,33	0,9570	0,6754
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	$\geq$ 3	NA	NA	OR	2,09	0,49	8,89	0,3193	0,6754
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	$\geq$ 1 bis <3	NA	NA	RR	0,74	0,04	13,29	0,8374	0,6147
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	$\geq$ 3	NA	NA	RR	1,61	0,64	4,07	0,3135	0,6147
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	OR	0,56	0,06	5,38	0,6129	0,2698
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	OR	5,00	0,21	119,02	0,3198	0,2698
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	OR	34,22	0,00	#DIV/0!	1,0000	0,2698
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	RR	0,81	0,17	3,89	0,7891	0,2596
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	RR	2,79	0,22	36,19	0,4327	0,2596
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	RR	13,74	0,59	320,14	0,1028	0,2596

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	3,22	0,21	49,34	0,4003	NA
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	RR	2,08	0,44	9,98	0,3579	NA
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	OR	1,65	0,11	24,58	0,7179	0,6486
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	3,46	0,63	19,02	0,1533	0,6486
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	RR	1,06	0,21	5,46	0,9428	0,4246
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	RR	2,40	0,76	7,58	0,1360	0,4246
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	2,10	0,52	8,53	0,3009	NA
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,45	0,56	3,76	0,4438	NA
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3	NA	NA	RR	8,93	1,11	71,62	0,0394	NA
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	0,85	0,17	4,18	0,8436	NA
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	5,09	0,85	30,49	0,0749	0,1109
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	0,94	0,33	2,70	0,9049	0,1109

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
	Kortikosteroiden zu Baseline									
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,65	0,32	8,60	0,5529	0,8119
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	2,33	0,23	23,25	0,4723	0,8119
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,31	0,41	4,18	0,6509	0,7573
PASI $\leq$ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	1,74	0,43	7,03	0,4360	0,7573
PASI $\leq$ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,78	0,03	17,81	0,8781	NA
PASI $\leq$ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,57	0,03	10,60	0,7088	NA
DSS	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,23	0,01	5,67	0,3698	NA
DSS	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,30	0,02	4,90	0,4007	NA
TJC68	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	LSMD IFF	3,72	-3,34	10,77	0,3021	NA
TJC68	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	SMD	0,15	-0,48	0,78	0,6320	NA
TJC68	Geschlecht	Männlich	NA	NA	LSMD IFF	2,64	-7,50	12,79	0,6097	0,4938
TJC68	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	LSMD IFF	7,60	-2,32	17,51	0,1333	0,4938
TJC68	Geschlecht	Männlich	NA	NA	SMD	0,02	-0,95	0,98	0,9723	0,4662
TJC68	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	SMD	0,50	-0,37	1,37	0,2590	0,4662
TJC68	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	LSMD IFF	16,51	3,09	29,92	0,0159	0,0777
TJC68	Alter (Jahre) zu Baseline	$\geq$ 45 bis <65	NA	NA	LSMD IFF	-1,25	-9,47	6,97	0,7658	0,0777
TJC68	Alter (Jahre) zu Baseline	$\geq$ 65	NA	NA	LSMD IFF	10,01	-16,09	36,12	0,4522	0,0777
TJC68	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	SMD	1,19	-0,35	2,74	0,1305	0,2814
TJC68	Alter (Jahre) zu Baseline	$\geq$ 45 bis <65	NA	NA	SMD	-0,20	-0,96	0,55	0,5958	0,2814
TJC68	Alter (Jahre) zu Baseline	$\geq$ 65	NA	NA	SMD	0,00	-2,54	2,55	0,9986	0,2814

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
TJC68	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	LSMD IFF	1,11	-12,16	14,38	0,8698	0,7237
TJC68	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	LSMD IFF	8,21	-6,62	23,05	0,2779	0,7237
TJC68	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	LSMD IFF	1,45	-8,36	11,25	0,7725	0,7237
TJC68	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	SMD	0,09	-1,46	1,64	0,9121	0,9530
TJC68	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	SMD	0,31	-0,87	1,50	0,6029	0,9530
TJC68	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	SMD	0,09	-0,78	0,97	0,8358	0,9530
TJC68	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	LSMD IFF	1,56	-6,29	9,41	0,6974	NA
TJC68	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	SMD	-0,03	-0,72	0,67	0,9383	NA
TJC68	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	LSMD IFF	7,26	-0,14	14,65	0,0545	0,1303
TJC68	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	LSMD IFF	-3,53	-24,12	17,06	0,7368	0,1303
TJC68	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	LSMD IFF	-5,79	-16,83	5,26	0,3046	0,1303
TJC68	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	SMD	1,02	-0,02	2,06	0,0549	0,1056
TJC68	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	SMD	-0,42	-1,68	0,84	0,5153	0,1056
TJC68	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	SMD	-0,65	-2,17	0,87	0,4036	0,1056
TJC68	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	LSMD IFF	10,10	-7,37	27,57	0,2573	0,5385
TJC68	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	LSMD IFF	2,61	-13,66	18,87	0,7535	0,5385
TJC68	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	SMD	0,56	-1,19	2,32	0,5297	0,7600
TJC68	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	SMD	0,23	-1,04	1,49	0,7253	0,7600

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
TJC68	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	LSMD IFF	-9,90	-21,67	1,87	0,0994	0,0207
TJC68	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	LSMD IFF	8,07	-1,58	17,71	0,1011	0,0207
TJC68	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	SMD	-1,50	-2,82	-0,18	0,0258	0,0095
TJC68	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	SMD	0,57	-0,28	1,42	0,1852	0,0095
TJC68	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	LSMD IFF	13,53	2,99	24,07	0,0119	NA
TJC68	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	SMD	1,08	-0,24	2,39	0,1089	NA
TJC68	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	LSMD IFF	3,42	-3,83	10,67	0,3551	NA
TJC68	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	SMD	0,13	-0,54	0,79	0,7074	NA
TJC68	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3	NA	NA	LSMD IFF	-5,36	-22,65	11,94	0,5438	NA
TJC68	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3	NA	NA	SMD	-0,56	-2,36	1,24	0,5438	NA
TJC68	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	LSMD IFF	1,23	-12,59	15,05	0,8612	0,7121
TJC68	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	LSMD IFF	4,25	-3,85	12,35	0,3039	0,7121

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
TJC68	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	SMD	-0,05	-1,29	1,18	0,9307	0,7161
TJC68	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	SMD	0,21	-0,53	0,96	0,5741	0,7161
TJC68	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	LSMD IFF	2,97	-5,62	11,56	0,4976	0,9157
TJC68	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	LSMD IFF	2,17	-9,99	14,33	0,7268	0,9157
TJC68	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	SMD	-0,01	-0,77	0,75	0,9817	0,8301
TJC68	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	SMD	0,14	-1,03	1,32	0,8098	0,8301
SJC66	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	LSMD IFF	3,30	-0,85	7,45	0,1189	NA
SJC66	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	SMD	0,29	-0,35	0,92	0,3785	NA
SJC66	Geschlecht	Männlich	NA	NA	LSMD IFF	0,84	-5,60	7,27	0,7987	0,2563
SJC66	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	LSMD IFF	5,66	0,38	10,94	0,0358	0,2563
SJC66	Geschlecht	Männlich	NA	NA	SMD	-0,17	-1,13	0,78	0,7204	0,1726
SJC66	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	SMD	0,74	-0,16	1,65	0,1083	0,1726
SJC66	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	LSMD IFF	11,47	2,60	20,34	0,0113	0,0651
SJC66	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65	NA	NA	LSMD IFF	0,35	-3,74	4,44	0,8659	0,0651
SJC66	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65	NA	NA	LSMD IFF	-4,22	-22,06	13,61	0,6427	0,0651
SJC66	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	SMD	1,14	-0,41	2,69	0,1490	0,4173
SJC66	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65	NA	NA	SMD	-0,01	-0,77	0,76	0,9885	0,4173

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
SJC66	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65	NA	NA	SMD	-0,10	-2,66	2,46	0,9395	0,4173
SJC66	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	LSMD IFF	1,81	-6,33	9,95	0,6627	0,8718
SJC66	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	LSMD IFF	4,66	-2,59	11,90	0,2077	0,8718
SJC66	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	LSMD IFF	2,93	-3,09	8,95	0,3396	0,8718
SJC66	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	SMD	0,19	-1,36	1,73	0,8116	0,9538
SJC66	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	SMD	0,41	-0,79	1,62	0,5028	0,9538
SJC66	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	SMD	0,19	-0,70	1,07	0,6782	0,9538
SJC66	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	LSMD IFF	2,43	-1,89	6,76	0,2702	NA
SJC66	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	SMD	0,22	-0,49	0,93	0,5404	NA
SJC66	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	LSMD IFF	2,81	-1,04	6,66	0,1525	0,5473
SJC66	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	LSMD IFF	-4,58	-17,36	8,20	0,4822	0,5473
SJC66	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	LSMD IFF	1,53	-5,44	8,50	0,6673	0,5473
SJC66	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	SMD	0,85	-0,16	1,86	0,0984	0,1456
SJC66	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	SMD	-0,77	-2,04	0,50	0,2333	0,1456
SJC66	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	SMD	0,28	-1,35	1,91	0,7348	0,1456
SJC66	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	LSMD IFF	4,18	-4,58	12,94	0,3496	0,9847
SJC66	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	LSMD IFF	4,32	-6,76	15,40	0,4448	0,9847
SJC66	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	SMD	0,38	-1,41	2,18	0,6758	0,9428

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
SJC66	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	SMD	0,46	-0,80	1,72	0,4707	0,9428
SJC66	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	LSMD IFF	-0,88	-6,41	4,64	0,7541	0,1204
SJC66	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	LSMD IFF	5,48	-0,35	11,32	0,0654	0,1204
SJC66	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	SMD	-0,63	-1,97	0,72	0,3593	0,1248
SJC66	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	SMD	0,62	-0,23	1,46	0,1545	0,1248
SJC66	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	LSMD IFF	6,10	-2,08	14,28	0,1439	NA
SJC66	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	SMD	0,56	-0,61	1,74	0,3480	NA
SJC66	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	LSMD IFF	3,16	-1,11	7,44	0,1473	NA
SJC66	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	SMD	0,28	-0,38	0,95	0,4068	NA
SJC66	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3	NA	NA	LSMD IFF	-7,54	-17,53	2,46	0,1394	NA
SJC66	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3	NA	NA	SMD	-1,13	-3,01	0,75	0,2387	NA
SJC66	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	LSMD IFF	-0,80	-7,61	6,02	0,8189	0,2190
SJC66	Begleitende Therapie mit oralen	Therapie nicht erhalten	NA	NA	LSMD IFF	4,58	-0,62	9,77	0,0841	0,2190

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
	Kortikosteroiden zu Baseline									
SJC66	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	SMD	-0,21	-1,46	1,03	0,7365	0,4138
SJC66	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	SMD	0,39	-0,36	1,14	0,3063	0,4138
SJC66	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	LSMD IFF	4,50	-0,26	9,27	0,0639	0,2333
SJC66	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	LSMD IFF	-1,28	-9,50	6,95	0,7611	0,2333
SJC66	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	SMD	0,43	-0,36	1,22	0,2878	0,3010
SJC66	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	SMD	-0,31	-1,46	0,84	0,5998	0,3010
PatGA	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	LSMD IFF	-0,91	-2,32	0,51	0,2094	NA
PatGA	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	SMD	-0,48	-1,10	0,13	0,1243	NA
PatGA	Geschlecht	Männlich	NA	NA	LSMD IFF	-0,73	-2,81	1,36	0,4950	0,9279
PatGA	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	LSMD IFF	-0,86	-2,82	1,10	0,3908	0,9279
PatGA	Geschlecht	Männlich	NA	NA	SMD	-0,39	-1,34	0,56	0,4178	0,9039
PatGA	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	SMD	-0,47	-1,31	0,37	0,2730	0,9039
PatGA	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	LSMD IFF	2,72	-0,10	5,54	0,0584	0,0168
PatGA	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65	NA	NA	LSMD IFF	-1,87	-3,57	-0,18	0,0300	0,0168
PatGA	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65	NA	NA	LSMD IFF	-2,37	-6,24	1,50	0,2302	0,0168
PatGA	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	SMD	1,11	-0,38	2,60	0,1455	0,0546

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
PatGA	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65	NA	NA	SMD	-0,95	-1,71	-0,18	0,0149	0,0546
PatGA	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65	NA	NA	SMD	-0,76	-3,33	1,80	0,5597	0,0546
PatGA	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	LSMD IFF	-1,07	-4,46	2,32	0,5360	0,9390
PatGA	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	LSMD IFF	-0,51	-3,23	2,22	0,7162	0,9390
PatGA	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	LSMD IFF	-0,37	-2,21	1,47	0,6910	0,9390
PatGA	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	SMD	-0,41	-1,94	1,13	0,6018	0,9605
PatGA	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	SMD	-0,42	-1,56	0,71	0,4662	0,9605
PatGA	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	SMD	-0,23	-1,11	0,64	0,5991	0,9605
PatGA	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	LSMD IFF	-1,06	-2,57	0,45	0,1696	NA
PatGA	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	SMD	-0,53	-1,22	0,16	0,1298	NA
PatGA	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	LSMD IFF	-1,09	-3,10	0,93	0,2907	0,6277
PatGA	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	LSMD IFF	-1,78	-5,67	2,11	0,3694	0,6277
PatGA	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	LSMD IFF	0,36	-2,54	3,26	0,8101	0,6277
PatGA	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	SMD	-0,54	-1,47	0,38	0,2492	0,6649
PatGA	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	SMD	-0,79	-2,05	0,48	0,2219	0,6649
PatGA	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	SMD	0,13	-1,45	1,71	0,8722	0,6649
PatGA	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	LSMD IFF	-0,56	-4,19	3,06	0,7601	0,9793
PatGA	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	LSMD IFF	-0,63	-3,73	2,48	0,6923	0,9793

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
PatGA	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	SMD	-0,39	-1,95	1,17	0,6266	0,9584
PatGA	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	SMD	-0,33	-1,58	0,91	0,5992	0,9584
PatGA	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	LSMD IFF	-2,43	-5,60	0,74	0,1328	0,3170
PatGA	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	LSMD IFF	-0,58	-2,35	1,19	0,5222	0,3170
PatGA	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	SMD	-1,19	-2,50	0,11	0,0736	0,2527
PatGA	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	SMD	-0,29	-1,11	0,53	0,4848	0,2527
PatGA	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	LSMD IFF	2,08	-0,13	4,30	0,0656	NA
PatGA	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	SMD	1,00	-0,29	2,30	0,1274	NA
PatGA	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	LSMD IFF	-0,91	-2,39	0,57	0,2273	NA
PatGA	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	SMD	-0,46	-1,11	0,19	0,1618	NA
PatGA	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3	NA	NA	LSMD IFF	-3,18	-6,82	0,47	0,0874	NA
PatGA	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3	NA	NA	SMD	-1,50	-3,33	0,34	0,1101	NA
PatGA	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	LSMD IFF	-2,01	-4,52	0,49	0,1150	0,2803

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
PatGA	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	LSMD IFF	-0,34	-2,06	1,38	0,6977	0,2803
PatGA	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	SMD	-0,90	-2,15	0,35	0,1598	0,4232
PatGA	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	SMD	-0,30	-1,04	0,43	0,4150	0,4232
PatGA	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	LSMD IFF	-0,72	-2,37	0,94	0,3953	0,6616
PatGA	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	LSMD IFF	-1,44	-4,20	1,33	0,3083	0,6616
PatGA	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	SMD	-0,41	-1,16	0,34	0,2877	0,6620
PatGA	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	SMD	-0,72	-1,87	0,44	0,2253	0,6620
PAP	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	LSMD IFF	-0,82	-2,22	0,57	0,2470	NA
PAP	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	SMD	-0,43	-1,04	0,18	0,1690	NA
PAP	Geschlecht	Männlich	NA	NA	LSMD IFF	-1,18	-3,25	0,90	0,2667	0,6019
PAP	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	LSMD IFF	-0,42	-2,34	1,49	0,6640	0,6019
PAP	Geschlecht	Männlich	NA	NA	SMD	-0,60	-1,54	0,33	0,2066	0,5763
PAP	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	SMD	-0,25	-1,09	0,60	0,5691	0,5763
PAP	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	LSMD IFF	2,59	-0,37	5,55	0,0864	0,0163
PAP	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65	NA	NA	LSMD IFF	-1,68	-3,31	-0,05	0,0429	0,0163
PAP	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65	NA	NA	LSMD IFF	1,10	-0,86	3,05	0,2727	0,0163

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
PAP	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	SMD	0,95	-0,47	2,36	0,1901	0,0937
PAP	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65	NA	NA	SMD	-0,83	-1,60	-0,07	0,0321	0,0937
PAP	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65	NA	NA	SMD	-0,65	-3,22	1,91	0,6174	0,0937
PAP	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	LSMD IFF	-1,20	-4,28	1,89	0,4478	0,8585
PAP	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	LSMD IFF	-0,43	-2,91	2,04	0,7304	0,8585
PAP	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	LSMD IFF	-0,18	-2,06	1,70	0,8538	0,8585
PAP	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	SMD	-0,50	-2,04	1,04	0,5258	0,9330
PAP	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	SMD	-0,29	-1,42	0,83	0,6092	0,9330
PAP	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	SMD	-0,17	-1,03	0,69	0,7013	0,9330
PAP	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	LSMD IFF	-0,68	-2,15	0,79	0,3657	NA
PAP	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	SMD	-0,37	-1,06	0,32	0,2886	NA
PAP	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	LSMD IFF	-0,71	-2,82	1,40	0,5075	0,5235
PAP	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	LSMD IFF	-1,90	-5,50	1,69	0,2985	0,5235
PAP	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	LSMD IFF	0,65	-2,11	3,42	0,6434	0,5235
PAP	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	SMD	-0,38	-1,31	0,54	0,4175	0,5364
PAP	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	SMD	-0,83	-2,09	0,44	0,2022	0,5364
PAP	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	SMD	0,31	-1,23	1,86	0,6909	0,5364
PAP	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	LSMD IFF	-1,73	-4,83	1,36	0,2729	0,5531

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
PAP	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	LSMD IFF	-0,44	-3,37	2,48	0,7663	0,5531
PAP	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	SMD	-0,87	-2,41	0,66	0,2647	0,5490
PAP	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	SMD	-0,27	-1,51	0,97	0,6680	0,5490
PAP	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	LSMD IFF	-2,32	-5,57	0,92	0,1610	0,2869
PAP	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	LSMD IFF	-0,32	-2,05	1,40	0,7117	0,2869
PAP	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	SMD	-1,06	-2,37	0,24	0,1106	0,2407
PAP	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	SMD	-0,14	-0,96	0,67	0,7312	0,2407
PAP	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	LSMD IFF	1,34	-1,04	3,72	0,2689	NA
PAP	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	SMD	0,59	-0,60	1,78	0,3336	NA
PAP	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	LSMD IFF	-0,92	-2,38	0,53	0,2132	NA
PAP	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	SMD	-0,46	-1,11	0,18	0,1602	NA
PAP	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3	NA	NA	LSMD IFF	-2,91	-6,37	0,54	0,0987	NA
PAP	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3	NA	NA	SMD	-1,62	-3,48	0,24	0,0882	NA
PAP	Begleitende Therapie mit oralen	Therapie erhalten	NA	NA	LSMD IFF	-2,69	-5,23	-0,15	0,0376	0,0829

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
	Kortikosteroiden zu Baseline									
PAP	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	LSMD IFF	-0,01	-1,67	1,66	0,9947	0,0829
PAP	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	SMD	-1,19	-2,47	0,09	0,0686	0,1590
PAP	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	SMD	-0,13	-0,86	0,59	0,7219	0,1590
PAP	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	LSMD IFF	-0,80	-2,37	0,76	0,3143	0,7549
PAP	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	LSMD IFF	-1,33	-4,24	1,58	0,3695	0,7549
PAP	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	SMD	-0,44	-1,18	0,31	0,2530	0,7941
PAP	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	SMD	-0,62	-1,78	0,54	0,2932	0,7941
BASDAI 50	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,53	0,01	21,70	0,7345	NA
BASDAI 50	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,59	0,03	13,08	0,7384	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,02	0,04	24,63	0,9887	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,05	0,13	8,77	0,9631	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,44	0,38	5,56	0,5925	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,39	0,54	3,59	0,5009	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Geschlecht	Männlich	NA	NA	OR	1,63	0,21	12,58	0,6398	0,8492
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	OR	1,25	0,20	7,88	0,8142	0,8492
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Geschlecht	Männlich	NA	NA	RR	1,39	0,34	5,68	0,6446	0,9184
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	RR	1,26	0,34	4,62	0,7275	0,9184
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	OR	0,34	0,01	9,94	0,5287	0,2505
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	$\geq$ 45 bis <65	NA	NA	OR	3,08	0,58	16,36	0,1867	0,2505
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	RR	0,52	0,03	8,70	0,6502	0,3624
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	$\geq$ 45 bis <65	NA	NA	RR	2,15	0,67	6,89	0,1987	0,3624
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	$\geq$ 3	NA	NA	OR	1,01	0,21	4,84	0,9867	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	$\geq$ 3	NA	NA	RR	1,07	0,35	3,27	0,9044	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	$\geq$ 10 bis $\leq$ 15	NA	NA	OR	1,93	0,13	28,82	0,6322	0,6036
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	0,80	0,12	5,53	0,8234	0,6036

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15	NA	NA	RR	1,81	0,34	9,56	0,4849	0,4991
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	> 15	NA	NA	RR	0,84	0,19	3,75	0,8145	0,4991
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,95	0,46	8,18	0,3629	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,66	0,60	4,61	0,3327	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3	NA	NA	OR	3,90	0,08	187,04	0,4912	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3	NA	NA	RR	2,61	0,20	33,59	0,4614	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,37	0,26	7,40	0,7110	0,8387
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	1,85	0,18	18,87	0,6029	0,8387
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,32	0,39	4,45	0,6558	0,8202
HAQ-DI Verbesserung um $\geq$ 0,35 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	1,65	0,36	7,50	0,5156	0,8202
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq$ 0,35 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,17	0,01	2,11	0,1700	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq$ 0,35 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,20	0,02	2,07	0,1769	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,11	0,19	6,29	0,9102	NA
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,10	0,25	4,87	0,9007	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,66	0,17	2,50	0,5393	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,86	0,37	2,02	0,7322	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Geschlecht	Männlich	NA	NA	OR	0,35	0,05	2,65	0,3066	0,3331
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	OR	1,35	0,21	8,71	0,7518	0,3331
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Geschlecht	Männlich	NA	NA	RR	0,59	0,18	1,97	0,3923	0,3681
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	RR	1,30	0,39	4,35	0,6754	0,3681
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	OR	0,19	0,01	5,80	0,3439	0,3341
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65	NA	NA	OR	1,22	0,26	5,86	0,7995	0,3341
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	RR	0,37	0,02	5,77	0,4781	0,5221
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65	NA	NA	RR	1,22	0,47	3,21	0,6806	0,5221
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 65	NA	NA	RR	0,29	0,01	6,07	0,4260	0,5221

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	OR	0,26	0,01	7,66	0,4331	0,4192
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	OR	2,75	0,22	35,05	0,4369	0,4192
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	OR	0,42	0,07	2,65	0,3529	0,4192
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	RR	0,66	0,09	4,60	0,6746	0,4122
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	RR	2,42	0,42	13,94	0,3209	0,4122
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	RR	0,60	0,18	1,96	0,3988	0,4122
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3	NA	NA	OR	0,62	0,13	2,92	0,5435	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3	NA	NA	RR	0,76	0,27	2,16	0,6048	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15	NA	NA	OR	2,85	0,08	96,91	0,5613	0,2971
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	> 15	NA	NA	OR	0,25	0,01	4,43	0,3474	0,2971
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15	NA	NA	RR	1,71	0,12	23,79	0,6908	0,3707
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	> 15	NA	NA	RR	0,38	0,05	2,76	0,3377	0,3707
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindl icher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15	NA	NA	OR	0,49	0,02	9,90	0,6418	0,8354

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	0,71	0,12	4,05	0,6981	0,8354
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15	NA	NA	RR	0,95	0,19	4,70	0,9529	0,8395
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	RR	0,78	0,24	2,48	0,6706	0,8395
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	OR	0,04	0,00	1,09	0,0565	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	RR	0,12	0,01	1,96	0,1373	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	0,61	0,15	2,48	0,4914	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	0,79	0,33	1,92	0,6047	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3	NA	NA	OR	3,27	0,07	157,23	0,5487	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3	NA	NA	RR	2,43	0,19	31,40	0,4956	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,04	0,08	13,30	0,9765	0,7380
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	0,62	0,13	3,07	0,5599	0,7380

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,11	0,29	4,30	0,8794	0,7233
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	0,81	0,28	2,37	0,7046	0,7233
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,05	0,21	5,23	0,9542	0,3903
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	0,27	0,02	3,91	0,3338	0,3903
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,17	0,42	3,22	0,7660	0,3646
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	0,43	0,06	2,91	0,3852	0,3646
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	3,37	0,48	23,55	0,2208	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	2,96	0,51	17,10	0,2244	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,86	0,21	3,47	0,8311	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,96	0,35	2,66	0,9380	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Männlich	NA	NA	OR	0,39	0,05	3,40	0,3973	0,2252
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	OR	2,35	0,35	15,95	0,3825	0,2252

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Männlich	NA	NA	RR	0,52	0,11	2,54	0,4192	0,1968
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	RR	2,07	0,52	8,19	0,2988	0,1968
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	OR	0,45	0,02	12,94	0,6430	0,7625
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65	NA	NA	OR	1,03	0,20	5,32	0,9748	0,7625
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 65	NA	NA	OR	0,18	0,00	26,64	0,4996	0,7625
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	RR	0,51	0,03	9,06	0,6473	0,7860
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65	NA	NA	RR	1,09	0,35	3,39	0,8825	0,7860
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 65	NA	NA	RR	0,41	0,02	10,55	0,5912	0,7860
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3	NA	NA	OR	1,23	0,25	6,03	0,7992	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3	NA	NA	RR	1,21	0,37	3,96	0,7467	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindl icher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15	NA	NA	OR	14,16	0,40	497,85	0,1444	0,0907
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindl icher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	0,43	0,06	2,94	0,3911	0,0907

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15	NA	NA	RR	7,84	0,38	163,33	0,1839	0,1265
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	> 15	NA	NA	RR	0,56	0,13	2,46	0,4464	0,1265
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	0,65	0,15	2,75	0,5574	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	0,76	0,27	2,15	0,6045	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3	NA	NA	RR	4,04	0,64	25,57	0,1378	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,00	0,08	13,26	0,9988	0,9019
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	0,82	0,15	4,64	0,8229	0,9019
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,10	0,23	5,27	0,9072	0,8189
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	0,86	0,22	3,33	0,8293	0,8189
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	0,69	0,12	4,02	0,6822	0,6165
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	1,46	0,14	15,15	0,7500	0,6165

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	0,78	0,21	2,95	0,7147	0,5390
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	1,48	0,32	6,94	0,6199	0,5390
SF-36 PCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,11	0,01	1,68	0,1123	NA
SF-36 PCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,12	0,01	1,65	0,1133	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,95	0,22	4,09	0,9498	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,01	0,34	2,99	0,9843	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Männlich	NA	NA	OR	1,11	0,13	9,69	0,9220	0,9675
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	OR	1,05	0,14	7,90	0,9640	0,9675
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Männlich	NA	NA	RR	1,02	0,21	5,03	0,9805	0,9102
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	RR	1,16	0,25	5,26	0,8495	0,9102
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3	NA	NA	OR	1,07	0,20	5,70	0,9394	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3	NA	NA	RR	1,08	0,30	3,87	0,9043	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15	NA	NA	OR	1,74	0,11	27,49	0,6958	0,3753

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	0,34	0,03	3,54	0,3639	0,3753
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15	NA	NA	RR	1,58	0,27	9,38	0,6132	0,3157
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	RR	0,40	0,05	3,00	0,3724	0,3157
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,01	0,22	4,60	0,9912	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	0,99	0,32	3,05	0,9834	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3	NA	NA	OR	9,76	0,19	508,72	0,2586	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3	NA	NA	RR	4,87	0,26	90,68	0,2890	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	6,22	0,50	77,61	0,1555	0,0737
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	0,27	0,03	2,79	0,2719	0,0737
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	2,96	0,79	11,09	0,1072	0,0815
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	0,34	0,04	2,63	0,3018	0,0815

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	0,67	0,10	4,68	0,6862	0,4862
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	1,97	0,19	20,24	0,5688	0,4862
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	0,72	0,15	3,40	0,6752	0,4110
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	1,74	0,41	7,32	0,4483	0,4110
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,86	0,23	3,13	0,8135	0,6162
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,92	0,59	1,42	0,6944	0,5800
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich	NA	NA	OR	0,84	0,13	5,41	0,8556	0,9503
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	OR	1,22	0,16	9,12	0,8432	0,9503
Jegliche UE	Geschlecht	Männlich	NA	NA	RR	0,92	0,41	2,07	0,8454	0,9183
Jegliche UE	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	RR	0,99	0,59	1,67	0,9796	0,9183
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	OR	0,65	0,04	10,37	0,7634	0,9505
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65	NA	NA	OR	1,00	0,21	4,84	0,9987	0,9505
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	RR	0,67	0,28	1,63	0,3814	0,8899
Jegliche UE	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65	NA	NA	RR	1,05	0,60	1,84	0,8619	0,8899
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	OR	4,88	0,20	117,77	0,3296	0,6857
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	OR	0,83	0,09	7,75	0,8670	0,6857
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	OR	0,45	0,05	3,74	0,4581	0,6857
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	RR	2,00	0,53	7,51	0,3048	0,7624
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	RR	0,91	0,36	2,32	0,8388	0,7624
Jegliche UE	BMI (kg/m ²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	RR	0,83	0,49	1,42	0,4956	0,7624

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	OR	1,05	0,24	4,70	0,9462	0,9339
Jegliche UE	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	RR	0,99	0,61	1,61	0,9826	0,9599
Jegliche UE	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	OR	0,86	0,13	5,70	0,8767	0,3385
Jegliche UE	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	OR	0,08	0,00	1,48	0,0901	0,3385
Jegliche UE	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	RR	0,89	0,44	1,81	0,7495	0,2472
Jegliche UE	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	RR	0,38	0,11	1,25	0,1111	0,2472
Jegliche UE	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	RR	2,17	0,88	5,36	0,0937	0,2472
Jegliche UE	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	0,16	0,01	2,00	0,1536	0,6440
Jegliche UE	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	RR	1,86	0,29	12,04	0,5140	0,6548
Jegliche UE	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	RR	0,45	0,16	1,29	0,1372	0,6548
Jegliche UE	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	OR	0,96	0,05	18,03	0,9779	0,9032
Jegliche UE	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	0,64	0,12	3,42	0,6043	0,9032
Jegliche UE	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	RR	0,97	0,42	2,23	0,9378	0,9227
Jegliche UE	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	RR	0,84	0,47	1,53	0,5764	0,9227
Jegliche UE	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	OR	0,41	0,04	4,24	0,4551	0,9328

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
Jegliche UE	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	RR	0,63	0,29	1,37	0,2415	0,8901
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	0,99	0,26	3,82	0,9869	0,7493
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	0,99	0,61	1,60	0,9553	0,8138
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	0,29	0,02	4,02	0,3578	0,5638
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	1,23	0,27	5,63	0,7853	0,5638
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	0,64	0,25	1,67	0,3645	0,6019
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	1,02	0,60	1,72	0,9492	0,6019
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,31	0,26	6,67	0,7450	0,6408
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	0,94	0,55	1,61	0,8219	0,8468
Jegliche UE	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	0,63	0,24	1,64	0,3460	0,8468
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	6,02	0,23	157,57	0,2811	0,6062
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	5,63	0,22	145,63	0,2979	0,6166
UE schwere Intensität	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	0,79	0,07	8,38	0,8438	NA
UE schwere Intensität	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	0,81	0,09	7,33	0,8530	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Muskuloskeletal and	NA	OR	1,31	0,22	7,65	0,7642	NA

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
			connective tissue disorders							
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	NA	RR	1,30	0,28	5,93	0,7367	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	NA	OR	1,73	0,48	6,22	0,4032	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	NA	RR	1,39	0,63	3,08	0,4131	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Investigations	NA	OR	0,41	0,07	2,47	0,3285	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Investigations	NA	RR	0,45	0,09	2,11	0,3083	NA
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	NA	OR	1,55	0,03	84,37	0,8300	NA
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	NA	RR	1,52	0,03	78,80	0,8343	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,17	0,33	4,16	0,8057	0,8344
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,11	0,51	2,41	0,8016	0,8433
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Geschlecht	Männlich	NA	NA	OR	0,79	0,11	5,59	0,8135	0,5021
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	OR	1,94	0,34	11,20	0,4577	0,5021
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Geschlecht	Männlich	NA	NA	RR	0,82	0,22	3,10	0,7682	0,4540
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	RR	1,55	0,56	4,29	0,3961	0,4540
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	OR	0,61	0,05	7,90	0,7037	0,5280
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65	NA	NA	OR	1,60	0,33	7,82	0,5584	0,5280
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	RR	0,71	0,17	2,88	0,6302	0,6042
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	>=45 bis <65	NA	NA	RR	1,37	0,49	3,87	0,5475	0,6042

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Alter (Jahre) zu Baseline	>=65	NA	NA	RR	2,92	0,19	45,74	0,4456	0,6042
UE von besonderem Interesse: Infektionen	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	OR	14,34	0,51	402,10	0,1174	0,2628
UE von besonderem Interesse: Infektionen	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	OR	1,08	0,10	11,63	0,9484	0,2628
UE von besonderem Interesse: Infektionen	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	OR	0,62	0,10	3,65	0,5944	0,2628
UE von besonderem Interesse: Infektionen	BMI (kg/m²) zu Baseline	Normal (<25)	NA	NA	RR	4,79	0,84	27,19	0,0769	0,1994
UE von besonderem Interesse: Infektionen	BMI (kg/m²) zu Baseline	Übergewicht (=25 bis <30)	NA	NA	RR	1,01	0,19	5,49	0,9864	0,1994
UE von besonderem Interesse: Infektionen	BMI (kg/m²) zu Baseline	Adipös (=30)	NA	NA	RR	0,74	0,25	2,21	0,5931	0,1994
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	OR	0,91	0,22	3,81	0,8990	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	RR	0,91	0,37	2,21	0,8367	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatische Knoten	NA	NA	OR	1,42	0,20	9,88	0,7239	0,9219
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis	NA	NA	OR	0,81	0,06	11,94	0,8805	0,9219
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	OR	1,79	0,07	43,66	0,7203	0,9219
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatische Knoten	NA	NA	RR	1,36	0,38	4,93	0,6392	0,8843
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Subtyp der PsA	asymmetrische periphere Arthritis	NA	NA	RR	0,82	0,14	4,75	0,8275	0,8843
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	RR	1,37	0,33	5,57	0,6641	0,8843
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	OR	2,07	0,04	98,00	0,7121	0,3963
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	0,28	0,02	3,61	0,3282	0,3963
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	RR	1,52	0,06	39,61	0,8022	0,4714

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	RR	0,40	0,08	2,07	0,2722	0,4714
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	OR	4,13	0,21	80,34	0,3490	0,5114
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	1,33	0,26	6,85	0,7366	0,5114
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	RR	2,56	0,33	20,16	0,3710	0,5234
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	RR	1,22	0,46	3,23	0,6893	0,5234
UE von besonderem Interesse: Infektionen	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	OR	0,09	0,01	0,98	0,0482	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	HAQ-DI-Wert zu Baseline	<1	NA	NA	RR	0,21	0,05	0,99	0,0479	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,12	0,29	4,30	0,8732	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,06	0,45	2,51	0,8948	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3	NA	NA	RR	3,68	0,61	22,02	0,1539	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	0,47	0,04	6,01	0,5637	0,4237
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	1,57	0,36	6,89	0,5495	0,4237

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	0,59	0,12	2,89	0,5188	0,3783
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	1,35	0,54	3,41	0,5210	0,3783
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,39	0,29	6,54	0,6807	0,6001
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	0,66	0,06	6,69	0,7221	0,6001
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,20	0,47	3,06	0,7017	0,6453
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	0,79	0,17	3,63	0,7603	0,6453
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	NA	OR	1,47	0,41	5,27	0,5539	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	NA	RR	1,28	0,57	2,87	0,5544	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Nasopharyngitis	OR	2,28	0,22	23,69	0,4888	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Nasopharyngitis	RR	2,18	0,25	19,19	0,4820	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Urinary tract infection	OR	6,71	0,12	377,53	0,3543	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Urinary tract infection	RR	6,39	0,12	342,16	0,3612	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Sinusitis	OR	1,24	0,03	52,36	0,9091	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Sinusitis	RR	1,16	0,03	47,10	0,9381	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	OR	0,14	0,00	3,94	0,2462	NA

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

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	RR	0,15	0,01	3,90	0,2539	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Bronchitis	OR	0,71	0,03	15,14	0,8244	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Bronchitis	RR	0,71	0,04	13,16	0,8154	NA
Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI: Body Mass Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; DSS: Dactylitis Severity Score; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LSMDIFF: Differenz der Least Square Mittelwerte; MCS: Mental Component Score; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PAP: Patient's Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PCS: Physical Component Score; PsA: Psoriasis-Arthritis; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; SJC66: Swollen Joint Count; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: System Organ Class nach MedDRA; TJC68: Tender Joint Count; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-I Tabelle 4-2: Detaillierte Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studien COSMOS zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	2,50	0,51	12,19	0,2569	NA
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	2,75	0,79	9,61	0,1122	NA
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Männlich	NA	NA	OR	3,95	0,35	44,67	0,2675	0,7063
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Männlich	NA	NA	RR	3,70	0,52	26,40	0,1917	0,7547
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	OR	2,11	0,24	18,39	0,4985	0,7063
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	RR	2,45	0,46	13,12	0,2945	0,7547
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3	NA	NA	OR	0,75	0,03	22,03	0,8675	0,3772
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=1 bis <3	NA	NA	RR	0,93	0,09	9,48	0,9535	0,2621
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	OR	4,37	0,61	31,35	0,1423	0,3772
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	>=3	NA	NA	RR	4,72	0,93	24,07	0,0618	0,2621
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	NA	NA	OR	4,06	0,03	518,47	0,5711	0,4881
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	distale interphalangeale Gelenkbeteiligung,	NA	NA	RR	2,62	0,06	112,45	0,6155	0,8784
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	OR	0,57	0,03	10,16	0,7010	0,4881
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	polyartikuläre Arthritis ohne rheumatoide Knoten	NA	NA	RR	1,86	0,20	17,21	0,5863	0,8784
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	OR	9,38	0,24	372,37	0,2335	0,4881
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	asymetrische periphere Arthritis	NA	NA	RR	7,47	0,31	181,79	0,2169	0,8784

DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	OR	13,54	0,48	383,64	0,1267	0,4881
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Subtyp der PsA	Spondylitis mit peripherer Arthritis	NA	NA	RR	5,50	0,46	66,16	0,1792	0,8784
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	OR	0,91	0,01	55,53	0,9627	0,7066
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	RR	1,02	0,03	35,78	0,9909	0,6672
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	2,60	0,07	98,69	0,6061	0,7066
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl geschwollener Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	RR	2,85	0,14	59,60	0,4996	0,6672
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindl icher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	OR	5,56	0,23	137,45	0,2943	0,9241
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindl icher Gelenke zu Baseline	>=10 bis <=15	NA	NA	RR	5,25	0,48	57,16	0,1736	0,9685
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindl icher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	4,56	0,35	59,70	0,2481	0,9241
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl druckschmerzempfindl icher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	RR	4,91	0,51	47,00	0,1671	0,9685
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,57	0,31	7,95	0,5842	NA
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,75	0,50	6,13	0,3836	NA
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	>=3	NA	NA	RR	12,92	0,50	331,07	0,1221	NA
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	7,76	0,34	177,65	0,1996	0,4002
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen	Therapie erhalten	NA	NA	RR	5,46	0,47	63,04	0,1740	0,5230

	Kortikosteroiden zu Baseline									
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	1,63	0,25	10,44	0,6088	0,4002
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	2,16	0,51	9,23	0,2989	0,5230
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	9,01	0,37	217,19	0,1759	0,5016
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	10,16	0,53	194,70	0,1238	0,3255
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	2,30	0,21	25,16	0,4950	0,5016
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	1,92	0,42	8,76	0,3988	0,3255
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	OR	1,08	0,05	22,83	0,9593	0,7043
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	RR	1,50	0,15	14,64	0,7272	0,7977
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	≥45 bis <65	NA	NA	OR	2,22	0,27	18,38	0,4594	0,7043
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	≥45 bis <65	NA	NA	RR	2,56	0,44	14,79	0,2940	0,7977
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	≥65	NA	NA	OR	30,57	0,00	#DIV/0!	1,0000	0,7043
DLQI ≤1 (Sensitivitätsanalyse)	Alter (Jahre) zu Baseline	≥65	NA	NA	RR	6,67	0,16	286,26	0,3227	0,7977
DLQI ≤1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	2,38	0,11	49,26	0,5757	NA
DLQI ≤1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	2,67	0,16	44,07	0,4924	NA
DLQI Verschlechterung um ≥5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,18	0,09	15,81	0,8995	NA
DLQI Verschlechterung um ≥5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,20	0,10	14,98	0,8898	NA

DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	1,13	0,22	5,78	0,8868	NA
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	1,21	0,33	4,47	0,7738	NA
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Männlich	NA	NA	OR	0,74	0,08	7,23	0,7953	0,9468
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Männlich	NA	NA	RR	1,41	0,36	5,48	0,6178	0,6152
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	OR	0,65	0,03	16,38	0,7913	0,9468
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Geschlecht	Weiblich	NA	NA	RR	0,61	0,03	12,00	0,7451	0,6152
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	<1	NA	NA	OR	0,24	0,00	75,60	0,6251	0,5870
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	<1	NA	NA	RR	0,56	0,02	20,41	0,7499	0,8099
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 1 bis <3	NA	NA	OR	0,32	0,01	11,04	0,5290	0,5870
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 1 bis <3	NA	NA	RR	0,87	0,12	6,23	0,8914	0,8099
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3	NA	NA	OR	1,96	0,27	14,13	0,5042	0,5870
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Erkrankungsdauer der PsA (Jahre)	≥ 3	NA	NA	RR	1,66	0,32	8,73	0,5479	0,8099
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15	NA	NA	OR	1,00	0,04	23,72	1,0000	0,9134
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	≥ 10 bis ≤ 15	NA	NA	RR	1,02	0,10	10,71	0,9885	0,9076
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	OR	0,80	0,07	9,53	0,8599	0,9134
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke zu Baseline	>15	NA	NA	RR	0,84	0,10	7,19	0,8756	0,9076

DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	0,70	0,13	3,76	0,6740	NA
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit Methotrexat zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	0,80	0,21	3,00	0,7357	NA
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3	NA	NA	OR	2,69	0,02	292,87	0,6792	NA
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARD	≥ 3	NA	NA	RR	2,12	0,04	115,09	0,7130	NA
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,81	0,14	24,17	0,6542	0,5704
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,53	0,30	7,74	0,6061	0,6241
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	0,64	0,05	7,59	0,7244	0,5704
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit oralen Kortikosteroiden zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	0,78	0,09	6,84	0,8204	0,6241
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	OR	1,21	0,15	9,61	0,8572	0,9141
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie erhalten	NA	NA	RR	1,20	0,22	6,56	0,8331	0,9339
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	OR	1,00	0,06	16,23	0,9994	0,9141
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Begleitende Therapie mit NSAID zu Baseline	Therapie nicht erhalten	NA	NA	RR	1,35	0,17	10,77	0,7801	0,9339
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	OR	1,18	0,03	40,94	0,9261	0,9530

DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	<45	NA	NA	RR	1,30	0,07	25,86	0,8641	0,9992
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65	NA	NA	OR	1,45	0,23	9,16	0,6945	0,9530
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 45 bis <65	NA	NA	RR	1,38	0,34	5,69	0,6522	0,9992
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 65	NA	NA	OR	0,60	0,00	125,01	0,8513	0,9530
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Alter (Jahre) zu Baseline	≥ 65	NA	NA	RR	1,33	0,03	60,18	0,8823	0,9992
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	OR	15,30	0,18	1289,59	0,2279	0,9258
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	NA	NA	RR	14,52	0,18	1167,32	0,2320	0,9273
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	NA	OR	1,23	0,14	10,69	0,8520	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	NA	RR	1,35	0,19	9,55	0,7663	NA
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	NA	OR	2,88	0,05	168,66	0,6101	NA
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	NA	RR	2,63	0,05	152,24	0,6402	NA
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Psoriatic arthropathy	OR	8,82	0,11	698,01	0,3289	NA
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Psoriatic arthropathy	RR	7,89	0,10	616,25	0,3527	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Influenza	OR	0,70	0,01	35,74	0,8579	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Influenza	RR	0,72	0,02	32,69	0,8639	NA

UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Lower respiratory tract infection	OR	5,00	0,05	507,79	0,4948	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Lower respiratory tract infection	RR	4,84	0,05	478,47	0,5012	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Pharyngitis	OR	1,63	0,02	124,85	0,8245	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Pharyngitis	RR	1,61	0,02	120,17	0,8279	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Tooth infection	OR	0,53	0,01	29,23	0,7579	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Tooth infection	RR	0,54	0,01	26,71	0,7590	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Respiratory tract infection viral	OR	0,53	0,01	46,85	0,7831	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Respiratory tract infection viral	RR	0,55	0,01	47,19	0,7915	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Furuncle	OR	0,53	0,01	46,85	0,7831	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Furuncle	RR	0,55	0,01	47,19	0,7915	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	NA	OR	0,17	0,00	6,42	0,3390	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	NA	RR	0,18	0,01	6,12	0,3404	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Oropharyngeal pain	OR	0,26	0,01	10,69	0,4750	NA
UE von besonderem Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Oropharyngeal pain	RR	0,27	0,01	9,93	0,4764	NA
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	General disorders and	NA	OR	15,30	0,18	1289,59	0,2279	NA

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

			administration site conditions							
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	NA	RR	14,52	0,18	1167,32	0,2320	NA
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Injection site erythema	OR	5,00	0,05	507,79	0,4948	NA
UE von besonderem Interesse: Reaktionen an der Einstichstelle	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Injection site erythema	RR	4,84	0,05	478,47	0,5012	NA
Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; KI: Konfidenzintervall; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds Ratio; PsA: Psoriasis-Arthritis; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-I Tabelle 4-3: Detaillierte Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studien COSMOS zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppeninteraktion
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Nasopharyngitis	OR	9,12	0,49	170,23	0,1388	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Nasopharyngitis	RR	7,08	0,49	103,00	0,1518	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	NA	OR	7,47	0,25	223,44	0,2460	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	NA	RR	6,37	0,27	152,38	0,2533	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications	NA	OR	0,98	0,04	21,90	0,9879	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications	NA	RR	0,93	0,05	16,24	0,9631	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	NA	OR	0,10	0,00	4,24	0,2309	NA
Jegliche UE	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	NA	RR	0,13	0,00	4,61	0,2591	NA
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Psoriasis	OR	0,53	0,01	44,34	0,7805	NA
UE Therapieabbruch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Psoriasis	RR	0,55	0,01	44,56	0,7889	NA
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-I Tabelle 4-4: Detaillierte Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) und DISCOVER 1 zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenkategorie	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppeninteraktion
ACR 20	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,18	0,30	4,66	0,8119	NA

ACR 20	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,12	0,43	2,95	0,8116	NA
ACR 70	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,77	0,10	32,46	0,7013	NA
ACR 70	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,79	0,11	28,62	0,6810	NA
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,79	0,08	7,70	0,8358	NA
PASI 90 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,65	0,08	5,26	0,6860	NA
PASI 90	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,85	0,04	19,42	0,9197	NA
PASI 90	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,59	0,03	10,99	0,7262	NA
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,04	0,10	11,15	0,9744	NA
PASI 100 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,96	0,11	8,59	0,9688	NA
PASI 100	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,27	0,05	33,24	0,8846	NA
PASI 100	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,06	0,05	22,97	0,9720	NA
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,98	0,53	7,43	0,3091	NA
PASI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,41	0,58	3,43	0,4505	NA
PASI ≤ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,92	0,04	20,84	0,9562	NA
PASI ≤ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,62	0,03	11,42	0,7468	NA
DSS	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,23	0,01	5,67	0,3698	NA
DSS	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,30	0,02	4,90	0,4007	NA
TJC68	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			LSMDIFF	2,93	-4,12	9,99	0,4153	NA
TJC68	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			SMD	0,07	-0,56	0,70	0,8333	NA
SJC66	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			LSMDIFF	2,60	-1,55	6,75	0,2195	NA
SJC66	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			SMD	0,14	-0,50	0,78	0,6650	NA
PatGA	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			LSMDIFF	-1,06	-2,47	0,36	0,1435	NA
PatGA	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			SMD	-0,56	-1,18	0,06	0,0745	NA
PAP	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			LSMDIFF	-0,93	-2,33	0,46	0,1879	NA
PAP	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			SMD	-0,49	-1,10	0,12	0,1165	NA
BASDAI 50	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,53	0,01	21,70	0,7345	NA
BASDAI 50	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,59	0,03	13,08	0,7384	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,39	0,06	33,24	0,8385	NA
BASDAI Verbesserung um ≥ 2 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,30	0,16	10,67	0,8097	NA

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

HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,63	0,42	6,27	0,4769	NA
HAQ-DI Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,49	0,58	3,85	0,4108	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,17	0,01	2,11	0,1700	NA
HAQ-DI Verschlechterung um $\geq 0,35$ Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,20	0,02	2,07	0,1769	NA
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,18	0,21	6,68	0,8530	NA
FACIT-F Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,16	0,26	5,14	0,8411	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,80	0,21	3,03	0,7387	NA
FACIT-F Verbesserung um ≥ 4 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,95	0,41	2,21	0,8968	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	3,50	0,50	24,44	0,2066	NA
SF-36 MCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	3,06	0,53	17,64	0,2108	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,01	0,25	4,06	0,9918	NA
SF-36 MCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,07	0,39	2,95	0,8976	NA
SF-36 PCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	0,11	0,01	1,68	0,1123	NA
SF-36 PCS Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	0,12	0,01	1,65	0,1133	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,05	0,25	4,50	0,9457	NA
SF-36 PCS Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,06	0,36	3,15	0,9107	NA
Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DSS: Dactylitis Severity Score; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; KI: Konfidenzintervall; LSMDIFF: Differenz der Least Square Mittelwerte;; MCS: Mental Component Score; OR: Odds Ratio; PAP: Patient's Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PCS: Physical Component Score; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument; SJC66: Swollen Joint Count; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: System Organ Class nach MedDRA; TJC68: Tender Joint Count Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										

Anhang 4-I Tabelle 4-5: Detaillierte Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studien COSMOS (Sensitivitätsanalyse) zu Guselkumab und PSUMMIT 2 zu Ustekinumab

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppen-kategorie	SOC	PT	Effekt-maß	Punkt-schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert Subgruppen-interaktion
DLQI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	2,87	0,59	13,93	0,1908	NA
DLQI ≤ 1 (Sensitivitätsanalyse)	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	3,07	0,88	10,67	0,0776	NA
DLQI ≤ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	2,79	0,14	57,75	0,5064	NA
DLQI ≤ 1	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	3,01	0,18	49,58	0,4400	NA
DLQI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,18	0,09	15,81	0,8995	NA
DLQI Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,20	0,10	14,98	0,8898	NA
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			OR	1,39	0,27	7,11	0,6951	NA
DLQI Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation			RR	1,34	0,36	4,95	0,6594	NA
Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA Quelle: Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2020 (87)										