Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risankizumab (Skyrizi®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.11.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 9
Abkürzungsverzeichnis 10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 16
4.2 Methodik 30
4.2.1 Fragestellung 30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 32
4.2.3 Informationsbeschaffung 35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 42
4.2.5.3 Meta-Analysen 69
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 72
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 73
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 85
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 86
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 88
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 118
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 119
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT 119
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT 122

4.3.1.3.1.2 Remission und Krankheitsaktivität – RCT ... 124
4.3.1.3.1.2.1 DAS28-CRP – RCT ... 124
4.3.1.3.1.2.2 MDA – RCT ... 128
4.3.1.3.1.2.3 DAPSA – RCT ... 133
4.3.1.3.1.2.4 PASDAS – RCT ... 137
4.3.1.3.1.3 Hautsymptomatik – RCT ... 141
4.3.1.3.1.3.1 PASI75/90/100 – RCT ... 141
4.3.1.3.1.3.2 BSA-PsO – RCT ... 150
4.3.1.3.1.3.3 mNAPSI – RCT ... 154
4.3.1.3.1.3.4 Gelenksymptomatik (TJC28/SJC28) – RCT ... 157
4.3.1.3.1.3.5 Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) – RCT ... 163
4.3.1.3.1.3.6 Schmerz (Pain VAS) – RCT ... 167
4.3.1.3.1.4 Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA) – RCT ... 171
4.3.1.3.1.5 Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT ... 175
4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 179
4.3.1.3.1.6.1 SF-36 PCS/MCS – RCT ... 179
4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit – RCT ... 184
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 195
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT ... 197
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 199
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 199
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 199
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 199
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 200
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 200
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 203
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 203
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 203
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 203
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 203
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 204
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 205
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 206
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 206
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 206
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 206
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 207
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 207
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 207
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 208
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 208
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 209
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 209

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 213
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 225
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 226
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 226
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 226
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 227
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 227
4.6 Referenzliste ... 228
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 241
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 244
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 246
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 247
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 273
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 296

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen 16
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 18
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sowie für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 22
Tabelle 4-4 Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen 31
Tabelle 4-5: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 33
Tabelle 4-6: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Risankizumab 45
Tabelle 4-7: Domänen und Summenskalen des SF-36-Fragebogens 62
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UltIMMa-1, UltIMMa-2, KEEPsAKE 1, KEEPsAKE 2) 97
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PsA-Teilpopulation) 99
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PsA-Teilpopulation) 100
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation – medizinische Vorgeschichte und Begleitbehandlung nach Behandlungsarm in der RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-20: Patientenstatus in der RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation – medizinische Vorgeschichte und Begleitbehandlung nach Behandlungsarm in der RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-24: Patientenstatus in der RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Mortalität 122
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-29: Operationalisierung von DAS28-CRP 124
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DAS28-CRP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-31: Ergebnisse für DAS28-CRP aus RCT UltIMMa-1 und RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-32: Operationalisierung von MDA 128
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MDA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-34: Ergebnisse für MDA aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 130
Tabelle 4-35: Ergebnisse für MDA aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 131
Tabelle 4-36: Operationalisierung von DAPSA 133
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DAPSA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-38: Ergebnisse für DAPSA aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 134

Tabelle 4-39: Ergebnisse für DAPSA aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 135
Tabelle 4-40: Operationalisierung von PASDAS 137
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASDAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-42: Ergebnisse für PASDAS aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 138
Tabelle 4-43: Ergebnisse für PASDAS aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 139
Tabelle 4-44: Operationalisierung von PASI75/90/100 141
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI75/90/100 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-46: Ergebnisse für PASI75/90/100 aus RCT UltIMMa-1 und RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-47: Ergebnisse für PASI75/90/100 aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 145
Tabelle 4-48: Ergebnisse für PASI75/90/100 aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 146
Tabelle 4-49: Operationalisierung von BSA-PsO 150
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BSA-PsO in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-51: Ergebnisse für BSA-PsO aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 152
Tabelle 4-52: Ergebnisse für BSA-PsO aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Dartsellung) 152
Tabelle 4-53: Operationalisierung von mNAPSI 154
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für mNAPSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Tabelle 4-55: Ergebnisse für mNAPSI aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 155
Tabelle 4-56: Operationalisierung von TJC28/SJC28 157
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TJC28/SJC28 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
Tabelle 4-58: Ergebnisse für TJC28/SJC28 aus RCT UltIMMa-1 und RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-59: Operationalisierung von HAQ-DI 163
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAQ-DI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-61: Rücklaufquote für den HAQ-DI in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164

Tabelle 4-62: Ergebnisse für HAQ-DI aus RCT UltIMMa-1 und RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Schmerz 167
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerz (Pain VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4-65: Rücklaufquote für Schmerz (Pain VAS) in den RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Schmerz (Pain VAS) aus RCT UltIMMa-1 und RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-67: Operationalisierung von PtGADA 171
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PtGADA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-69: Rücklaufquote für den PtGADA in den RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-70: Ergebnisse für PtGADA aus RCT UltIMMa-1 und RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173
Tabelle 4-71: Operationalisierung von EQ-5D VAS 175
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den EQ-5D VAS aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 177
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den EQ-5D VAS aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 177
Tabelle 4-75: Operationalisierung von SF-36 PCS/MCS 179
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 PCS/MCS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-77: Ergebnisse für SF-36 PCS und MCS aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 181
Tabelle 4-78: Ergebnisse für SF-36 PCS und MCS aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung) 182
Tabelle 4-79: Operationalisierung von Verträglichkeit 184
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190
Tabelle 4-83: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192
Tabelle 4-85: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193
Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 196
Tabelle 4-87: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 196
Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 200
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 200
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 201
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 201
Tabelle 4-92: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 202
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 204
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 204
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 205
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 205
Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 207
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 208
Tabelle 4-99: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen 215
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sowie für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 216
Tabelle 4-101: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Ustekinumab aus den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 225
Tabelle 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 226
Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UltIMMa-1 274
Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UltIMMa-2 285
Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UltIMMa-1 297
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UltIMMa-2 306

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84

Abbildung 4-3: Forest-Plot für DAS28-CRP zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und -2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab 127

Abbildung 4-4: Forest-Plot für PASI75 zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab 147

Abbildung 4-5: Forest-Plot für PASI90 zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab 148

Abbildung 4-6: Forest-Plot für PASI100 zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab 148

Abbildung 4-7: Forest-Plot für TJC28 zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab 161

Abbildung 4-8: Forest-Plot für SJC28 zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab 161

Abbildung 4-9: Forest-Plot für HAQ-DI zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab 166

Abbildung 4-10: Forest-Plot für Schmerz zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab 170

Abbildung 4-11: Forest-Plot für PtGADA zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab 174

Abbildung 4-12: Flow-Chart der Studie UltIMMa-1 284

Abbildung 4-13: Flow-Chart der Studie UltIMMa-2 295

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
bDMARD	biologisches DMARD
BL	Baseline
BMI	body mass index
BSA	body surface area
BSA-PsO	body surface area-psoriasis
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	coronavirus disease 2019
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelles synthetisches DMARD (conventional synthetic DMARD)
CSR	clinical study report
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
DAPSA	disease activity in psoriatic arthritis
DAREA	disease activity index for reactive arthritis
DAS	disease activity score
DAS28-CRP	disease activity score mit 28 Gelenken – C-reaktives Protein
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	dermatology life quality index
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug)
DMC	Data Monitoring Committee
eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D	EuroQoL-5 dimensions
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 dimensions 5 levels
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EULAR	European League Against Rheumatism
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLM	generalisiertes lineares Modell
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HADS	hospital anxiety and depression scale
HAQ-DI	health assessment questionnaire – disability index
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HOMA	homeostasis model assessment
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgG1	Immunglobulin G1
IL	Interleukin
IPD	individuelle Patientendaten (individual patient data)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	interaktives Response Technologie System (Interactive Response Technology)
ITT	Intention-to-Treat
JAK	Januskinase
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LDI	Leeds dactylitis index
LEI	Leeds enthesitis index
LOCF	last observation carried forward
LS MW	Least-Squares-Mittelwert
MACE	major adverse cardiovascular events
MCS	mental health component summary score
MDA	minimal disease activity

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	multiple Imputation
MMRM	mixed model for repeated measures
mNAPSI	modified nail psoriasis severity index
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTSS	modified total sharp score
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NAPSI	nail psoriasis severity index
NE	nicht erhoben
ND	nicht dargestellt
NMSC	nicht melanomer Hautkrebs (non-melanoma skin cancer)
NRI	Non-Responder-Imputation
NRI-C	Non-Responder-Imputation (NRI) incorporating multiple Imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19
NRS	numerical rating scale
NSAID	nicht steroidales Antirheumatikum (non-steroidal antiinflammatory drug)
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
OR	Odds-Ratio
PAP	Schmerzbeurteilung durch den Patienten (patient’s assessment of pain)
PASDAS	psoriatic arthritis disease activity score
PASI	psoriasis area and severity index
PCS	physical health component summary score
PhysGADA	Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt (physician’s global assessment of disease activity)
PP	per Protokoll
PPASI	palmoplantar PASI
PPD	purified protein derivative
PRO	patient reported outcome
PsA	Psoriasis-Arthritis

Abkürzung	Bedeutung
PsO	Plaque-Psoriasis
PSS	psoriasis symptoms scale
PSSI	psoriasis scalp severity index;
PT	preferred terms nach MedDRA
PtGADA	patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (patient's global assessment of disease activity)
RA	rheumatoide Arthritis
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RCTC	Rheumatology Common Toxicity Criteria
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
RZB	Risankizumab
SAP	statistischer Analyseplan
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SF-36	short form – 36
SJC28/66	Anzahl geschwollener Gelenke (swollen joint count) basierend auf 28/66 Gelenken
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
sPGA	static physician's global assessment
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TJC28/68	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (tender joint count) basierend auf 28/68 Gelenken
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Abkürzung	Bedeutung
tsDMARD	zielgerichtetes synthetisches DMARD (targetic synthetic DMARD)
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
UST	Ustekinumab
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
WHO	World Health Organization
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Für die frühe Nutzenbewertung von Risankizumab wurde die Gesamtpopulation, welche sich aus dem Anwendungsgebiet in der Fachinformation ergibt, durch Vorgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in die folgenden zwei Populationen aufgeteilt (Tabelle 4-1 sowie Modul 3, Abschnitt 3.1.1):

Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
Gesamtpopulation			
Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.			
Population A			
1	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).	Risankizumab als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX
Population B			
2	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).	Risankizumab als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX
bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Für das vorliegende Dossier ergeben sich für Risankizumab für die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT):

- Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (biologisches DMARD (bDMARD)-naive Patienten):
    - Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder Interleukin (IL)-Inhibitor (Ixekizumab, Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat (MTX)
- Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten):
    - Der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane central register of controlled trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO) (http://apps.who.int/trialsearch/) und im European Union Clinical Trials Registry (EU-CTR) (www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (https://clinicaldata.ema.europa.eu), im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) sowie auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen und Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, werden anhand von prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	E1	andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungs-gebietes gemäß Fach-information
Intervention	Behandlung mit Risankizumab (150 mg) als Monotherapie oder in Kombination mit MTX gemäß Fachinformation	E2	• Behandlung mit Risankizumab abweichend von der Fach-information • andere Interventionen	A2	zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab, ggf. in Kombination mit MTX	E3	andere Therapien oder fehlende Übereinstimmung der Vergleichstherapie mit dem deutschen Label	A3	Therapien der ZVT gemäß Modul 3, Abschnitt 3.1.1
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Endpunktkate-gorien nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	RCT	E5	nicht RCT	A5	RCTs bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnis-sicherheit.
Studiendauer	≥ 24 Wochen	E6	< 24 Wochen		Mindestdauer in der Indikation PsA gemäß G-BA-Beratung[a]
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt. Studien, deren Ergebnisse auf der	E7	• Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnis	A6	Ausreichende Datenver-fügbarkeit ist zur Bewertung von

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
	Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.		sen (z. B. kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen). • Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen[b]		Ergebnissen erforderlich.
a: G-BA-Beratung zum Wirkstoff Upadacitinib in der Indikation PsA (Beratungsanforderung 2020-B-079). Aufgrund der gleichen Indikation geht AbbVie von der Übertragbarkeit der Inhalte aus. b: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

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

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Risankizumab wurden zwei Fragestellungen formuliert. Für Fragestellung 1 (bDMARD-naive Patienten) und Fragestellung 2 (bDMARD-erfahrene Patienten) liegen zwei für die Nutzenbewertung relevante Studien aus der Indikation Plaque-Psoriasis (PsO) vor, die jeweils eine relevante Teilpopulation von PsA-Patienten und einen direkten Vergleich beinhalten und somit eine Aussage zu einem Zusatznutzen gegenüber der ZVT ermöglichen. Dementsprechend wird ein Zusatznutzen beansprucht.

Insgesamt liegen aus der Indikation PsO vier direkt vergleichende Studien vor, die jeweils eine Teilpopulation von PsA-Patienten beinhalten. Diese Studien werden im vorliegenden Dossier als „PsO-Studien“ bezeichnet. Bei den PsO-Studien UltIMMa-1 (M16-008), UltIMMa-2 (M15-995), IMMerge (M16-766) und IMMvent (M16-010) handelt es sich um direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studien der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA). Für die Nutzenbewertung wird aus den PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 jeweils die PsA-Teilpopulation mit Patienten mit einer aktiven PsA nach Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) herangezogen. Diese Population wird im vorliegenden Dossier als „PsA-Teilpopulation“ bezeichnet. Die PsA-

Teilpopulation ist durch die Anwendung der CASPAR-Kriterien ausreichend klassifiziert, um die Übertragbarkeit aus den PsO-Studien in die Indikation der PsA zu gewährleisten und somit einen Zusatznutzen für Patienten mit aktiver PsA und gleichzeitig mittelschwerer bis schwerer PsO abzuleiten. Darüber hinaus liegen für die PsA-Teilpopulation verschiedene PsA-spezifische Endpunkte vor, die in der Indikation der PsA bereits als patientenrelevante Endpunkte anerkannt wurden. Die Intervention im Vergleichsarm der PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 entspricht der vom G-BA festgelegten ZVT Ustekinumab. Somit erfolgt ein direkter Vergleich von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Die PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 basieren auf einem identischen Protokoll (Replikationsstudien) und die Charakteristika der jeweiligen PsA-Teilpopulation sind vergleichbar. Daher wurde eine Meta-Analyse auf Basis von patientenindividuellen Daten vorgenommen (Evidenzstufe Ia).

Das Verzerrungspotenzial für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden Daten aus den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der entsprechenden Kategorie wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation für alle dargestellten Endpunkte als hoch eingestuft.

Bei den Studien IMMvent (ZVT Adalimumab) und IMMerge (ZVT Secukinumab) war eine Klassifizierung der Teilpopulation der PsA-Patienten nach CASPAR aufgrund von nicht erhobenen Parametern nicht möglich. Dementsprechend werden die Studien IMMvent und IMMerge nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Es werden jedoch Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Patienten mit einer diagnostizierten oder vermuteten PsA, in denen die Wirksamkeit von Risankizumab gegenüber Adalimumab und Secukinumab verglichen wurden, unterstützend dargestellt.

Zur Beschreibung der Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab in der Indikation PsA liegen zwei zulassungsrelevante placebokontrollierte Studien vor, die im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt werden. Die Studien wurden speziell für die PsA aufgesetzt. Daher besteht die komplette Studienpopulation im Gegensatz zu den PsO-Studien aus PsA-Patienten. Die beiden Studien werden nachfolgend als „PsA-Studien“ bezeichnet. Bei den beiden PsA-Studien KEEPsAKE 1 (M16-011) und KEEPsAKE 2 (M15-998) handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA). Da in den beiden pivotalen placebokontrollierten PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 kein Vergleich mit einer ZVT stattfindet und aus diesen Studien kein Zusatznutzen abgeleitet wird, werden keine Aussagen zur Aussagekraft der Ergebnisse für diese Studien getroffen.

Mit den vier direkt vergleichenden PsO-Studien (UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMerge und IMMvent) und den zwei placebokontrollierten PsA-Studien (KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2) liegen insgesamt sechs randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trial, RCT) vor. In den vier direkt vergleichenden Studien wird jeweils eine PsA-Teilpopulation gegenüber drei ZVT (Ustekinumab, Adalimumab und Secukinumab) verglichen. Alle vier direkt

vergleichenden Studien sowie die zwei placebokontrollierten Studien zeigen die zahlreichen Vorteile von Risankizumab gegenüber den Vergleichstherapien beziehungsweise Placebo. Die Vorteile zeigen sich in verschiedenen Krankheitsdomänen wie der Remission oder der Verbesserung der Haut- und der Gelenksymptomatik.

Bei den PsO-Studien, vor allem der UltIMMa-1 und UltIMMa-2, muss beachtet werden, dass diese für die Indikation PsO durchgeführt wurden, nicht für die PsA. Daher sind verschiedene Rahmenbedingungen wie das Studiendesign, die Durchführung durch Dermatologen sowie die Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien nicht komplett deckungsgleich mit denen der im Dossier ergänzend dargestellten PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2. Dennoch lassen sich aus allen vier PsO-Studien für die jeweils verfügbare PsA-Teilpopulation anhand verschiedener Morbiditätsendpunkte trotz des Heranziehens dieser kleineren Patientenpopulation die deutlichen Vorteile einer Behandlung mit Risankizumab gegenüber den ZVT Ustekinumab, Adalimumab und Secukinumab erkennen.

In den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2, die zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen sich statistisch signifikante Vorteile sowohl für die Remission (disease activity score mit 28 Gelenken – C-reaktives Protein (DAS28-CRP)), die Haut- (psoriasis area and severity index (PASI)75 und PASI90) als auch für die Gelenksymptomatik (Anzahl geschwollener Gelenke (swollen joint count) basierend auf 28 Gelenken (SJC28)). Die Darstellung der Ergebnisse auf Endpunktebene der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 findet für die Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR statt, die im vorliegenden Dossier genannte PsA-Teilpopulation. Für die Darstellung im Dossier werden hierfür Analysen aus den Studiendokumenten herangezogen.

Von einer weiteren Anpassung der PsA-Teilpopulation im Rahmen des Dossiers wird abgesehen, da die Aufteilung der Patienten nach Vortherapie zu einer weiteren Reduktion der betrachteten Patientenpopulation führen würde, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt dementsprechend für Fragestellung 1 und 2. Durch die Fokusierung auf PsA-Patienten, bei denen gleichzeititg eine mittelschwere bis schwere PsO vorliegt, wird die in den UltIMMa-Studien gegebene Vortherapie als adäquat und labelkonform betrachtet. Weiterhin ist anzumerken, dass die UltIMMa-Studien für PsO-Patienten ausgelegt wurden, was sich auch in den Baseline (BL)-Charakteristika widerspiegelt. Die PsA-Teilpopulation der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ist durch die Anwendung der CASPAR-Kriterien hinreichend klassifiziert, um die Übertragbarkeit aus den PsO-Studien in die Indikation der PsA zu gewährleisten und somit einen Zusatznutzen für Patienten mit aktiver PsA und gleichzeitig mittelschwerer bis schwerer PsO ableiten zu können. Anhand der Evidenz der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird unter Berücksichtigung der aufgeführten methodischen Limitationen ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet, der die zahlreichen beobachteten Vorteile von Risankizumab in der PsA abbildet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die PsA ist eine chronische, entzündliche, rheumatische Multisystemerkrankung. Das heterogene Krankheitsbild ist durch Entzündungen der Haut (Psoriasis), der Nägel

(Nagelpsoriasis), der Gelenke (Arthritis), der Wirbelsäule (Spondylitis), der Finger oder Zehen (Daktylitis) sowie der Sehnen beziehungsweise Sehnenansätzen (Enthesitis) gekennzeichnet. Unbehandelt oder unzureichend behandelt führt die multifaktoriell bedingte Erkrankung zu einer erheblichen gesundheitlichen Belastung der Patienten.

Als primäres Therapieziel ist die Remission bzw. eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität anzustreben. Neben den muskuloskelettalen Manifestationen sollten im Rahmen der multidisziplinären Behandlung auch extraartikuläre Manifestationen adressiert werden, um die Symptomatik auf den verschiedenen betroffenen Ebenen zu kontrollieren und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Die Hautsymptomatik ist hierbei von besonderer Bedeutung, da ein Großteil der PsA-Patienten kutane Manifestationen aufweist und diese für den Patienten mit erheblichen psychischen Belastungen und funktionellen Einschränkungen verbunden sind.

In Tabelle 4-3 sind die statistisch signifikanten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und der daraus abgeleitete Zusatznutzen aus der Meta-Analyse sowie im Falle eines statistisch signifikanten Interaktionsterms zwischen Studie und Behandlung die Einzelergebnisse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zusammengefasst. Des Weiteren werden die statistisch signifikanten Ergebnisse aus den Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 dargestellt.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sowie für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2

Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Baseline MW (Δ MW)**		**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	Risanki-zumab	**Vergleichs therapie**		
Meta-Analyse UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (Vergleichstherapie: Ustekinumab, Woche 52) – PsA-Teilpopulation[a,b]				
DAS28-CRP[c]	4,51 (-1,88)	4,39 (-1,05)	MWD: -0,83 [-1,54; -0,13] 0,022	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen[f]
Anteil der Patienten mit PASI75[d]	89/94 (94,7)	20/26 (76,9)	RD: 19,7 [4,4; 34,9] 0,012	
Anteil der Patienten mit PASI90[d]	74/94 (78,7)	12/26 (46,2)	RD: 34,1 [14,7; 53,5] < 0,001	
SUE – Gesamtraten[e]	3/94 (3,2)	4/26 (15,4)	RR: 0,21 [0,05; 0,87] 0,031	
UltIMMa-1 (Vergleichstherapie: Ustekinumab, Woche 52) – PsA-Teilpopulation[a,b,g]				
SJC28[c]	6,8 (-4,4)	7,2 (0,7)	MWD: -5,1 [-9,9; -0,4] 0,036	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen[f]

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Baseline MW (Δ MW)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Vergleichstherapie		
Ergänzende Darstellung: KEEPsAKE 1 (Vergleichstherapie: Placebo, Woche 24) – FAS[h,i]				
Anteil der Patienten mit MDA[j]	121/483 (25,0)	49/481 (10,2)	RD: 14,8 [10,2; 19,4] < 0,001	Studie wird nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen
DAPSA[k]	45,44 (-24,37)	44,35 (-14,82)	MWD: -9,55 [-11,75; -7,35] < 0,001	
PASDAS[k]	6,48 (-2,16)	6,32 (-1,05)	MWD: -1,11 [-1,40; -0,82] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI75[j]	185/273 (67,8)	45/272 (16,6)	RD: 51,3 [44,2; 58,3] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI90[j]	143/273 (52,3)	27/272 (9,9)	RD: 42,5 [35,6; 49,3] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI100[j]	89/273 (32,6)	20/272 (7,4)	RD: 25,3 [19,1; 31,6] < 0,001	
BSA-PsO[k]	16,7 (-13,0)	16,6 (-3,6)	MWD: -9,5 [-11,5; -7,5] < 0,001	
mNAPSI[k]	18,31 (-9,76)	16,70 (-5,57)	MWD: -4,19 [-5,70; -2,68] < 0,001	
EQ-5D VAS[k]	52,8 (13,4)	53,3 (7,7)	MWD: 5,8 [3,1; 8,4] < 0,001	
SF-36 PCS[k]	35,3 (6,52)	35,5 (3,20)	MWD: 3,32 [2,42; 4,22] < 0,001	
SF-36 MCS[k]	44,8 (3,78)	45,6 (1,92)	MWD: 1,86 [0,82; 2,90] < 0,001	
Ergänzende Darstellung: KEEPsAKE 2 (Vergleichstherapie: Placebo, Woche 24) – FAS[h,l]				
Anteil der Patienten mit MDA[j]	57/224 (25,6)	25/219 (11,4)	RD: 14,0 [7,0; 21,0] < 0,001	
DAPSA[k]	47,70 (-23,07)	46,60 (-13,51)	MWD: -9,56 [-13,20; -5,92] < 0,001	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Baseline MW (Δ MW)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Vergleichstherapie		
PASDAS[k]	6,29 (-1,97)	6,21 (-0,73)	MWD: -1,24 [-1,76; -0,72] < 0,001	Studie wird nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen
Anteil der Patienten mit PASI75[j]	87/123 (70,7)	19/119 (16,2)	RD: 55,0 [44,6; 65,4] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI90[j]	68/123 (55,0)	12/119 (10,2)	RD: 44,3 [33,9; 54,6] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI100[j]	46/123 (37,4)	9/119 (7,6)	RD: 29,2 [19,6; 38,7] < 0,001	
BSA-PsO[k]	12,1 (-10,5)	9,3 (-1,8)	MWD: -8,7 [-11,0; -6,5] < 0,001	
EQ-5D VAS[k]	56,6 (7,6)	56,0 (1,7)	MWD: 5,9 [1,9; 9,8] 0,004	
SF-36 PCS[k]	36,0 (5,87)	36,3 (2,01)	MWD: 3,86 [2,41; 5,31] < 0,001	

a: Population: Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR

b: Adjustierung: Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1)

c: MWD basieren auf einer ANCOVA mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Als Imputationsmethode wurde LOCF verwendet.

d: Die RD ist die Differenz der Ereignisraten. RD, 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariablen mit NRI als Imputationsmethode. Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab dar.

e: RR, 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable mit einem Log-Link zur Berechnung des RR. Ein RR kleiner Eins stellt einen Vorteil von Risankizumab dar. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt in das Modell eingeschlossen.

f: für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer PsO

g: Statistisch signifikanter Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung; deshalb werden die Einzelergebnisse und nicht die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen.

h: Population: Full Analysis Set; für PASI und BSA-PsO eingeschränkt auf Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 %; für mNAPSI eingeschränkt auf Patienten mit einer Nagelpsoriasis zu Baseline.

i: Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline.

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Baseline MW (Δ MW)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risanki-zumab	Vergleichs therapie		
j: Die RD ist die Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-KI wird basierend auf einer Approximation der Binomialverteilung durch die Normalverteilung berechnet. RD, 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariablen mit NRI-C als Imputationsmethode. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab dar. k: MWD basieren auf einem MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar. l: Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit mindestens einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA oder < 3 % BSA) zu Baseline. ANCOVA: Kovarianzanalyse; BSA: body surface area; BSA-PsO: body surface area-psoriasis; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: coronavirus disease 2019; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DAS28-CRP: disease activity score mit 28 Gelenken – C-reaktives Protein; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MCS: mental health component summary score; MDA: minimal disease activity; MI: multiple imputation; MMRM: mixed model for repeated measures; mNAPSI: modified nail psoriasis severity index; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsO: Plaque-Psoriasis; RD:Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: short form – 36; SJC28: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 28 Gelenken; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNF: Tumornekrosefaktor; VAS: visuelle Analogskala				

Morbidität

Remission und Krankheitsaktivität

In der PsA-Teilpopulation der PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigte sich hinsichtlich der Krankheitsaktivität gemessen anhand des DAS28 ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Zu Woche 52 wurde in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 unter Risankizumab eine signifikant stärkere Verbesserung als unter Ustekinumab erreicht.

In den PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 wurde die Krankheitsaktivität anhand des Anteils an Patienten mit minimal disease activity (MDA), der mittleren Veränderung des disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA) und der mittleren Veränderung des psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) abgebildet. Hier konnten durchweg eine stringente Kontrolle der Krankheitssymptomatik durch Risankizumab und statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zu Placebo beobachtet werden.

Hautsymptomatik

Bezogen auf die Hautsymptomatik gemessen anhand des PASI75/90/100-Ansprechens werden Vorteile einer Risankizumab-Behandlung gegenüber der Ustekinumab-Behandlung in der PsA-Teilpopulation der PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 beobachtet. Der Anteil der Patienten, die in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zu Woche 52 einen PASI90 aufwiesen, war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm. Für den PASI75 zeigt sich ebenfalls eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate zugunsten von Risankizumab.

Auch in den PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Risankizumab hinsichtlich der Hautsymptomatik. So wurden in beiden Studien zu Woche 24 unter der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo signifikant höhere Ansprechraten bezüglich des PASI75/90/100 erreicht. Auch im Hinblick auf die mittlere Veränderung der Hautsymptomatik gemessen mit der body surface area-psoriasis (BSA-PsO) zu Woche 24 gegenüber Baseline ergab sich sowohl in der Studie KEEPsAKE 1 als auch in der Studie KEEPsAKE 2 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Placebo. Eine statistisch signifikante Verringerung der Ausprägung der Nagelpsoriasis unter Risankizumab im Vergleich zu Placebo konnte anhand der mittleren Veränderung des modified nail psoriasis severity index (mNAPSI) zwischen Baseline und Woche 24 in der Studie KEEPsAKE 1 gezeigt werden.

Des Weiteren unterstützen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Patienten mit einer diagnostizierten oder vermuteten PsA aus den Studien IMMerge und IMMvent das positive Wirksamkeitsprofil von Risankizumab. So erreichen in der Studie IMMerge in der PsA-Teilpopulation statistisch signifikant mehr Patienten unter Risankizumab zu Woche 52 ein PASI90-Ansprechen als unter Secukinumab. Auch in der Studie IMMvent ist in der PsA-Teilpopulation im Vergleich von Risankizumab gegenüber Adalimumab zu Woche 16 ein numerischer Vorteil im PASI90-Ansprechen zugunsten von Risankizumab zu erkennen. Über die Hautsymptomatik hinaus zeigt sich anhand des static physician's global assessment (sPGA) in der PsA-Teilpopulation der Studie IMMvent zu Woche 16 eine statistisch signifikante Verbesserung der Schwere der Erkrankung zugunsten von Risankizumab.

Gelenksymptomatik

Für die Gelenksymptomatik gemessen anhand des SJC28 findet aufgrund des statistisch signifikanten Interaktionsterms ($p = 0,044$) von Behandlung und Studie keine Interpretation der Meta-Analyse statt. Es wird daher das jeweilige Ergebnis der Einzelstudien betrachtet. Hier zeigt sich für die PsA-Teilpopulation der Studie UltIMMa-1 ein statistisch signifikanter Vorteil einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung bei Betrachtung der mittleren Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline. Die statistische Signifikanz der Ergebnisse aus der Studie UltIMMa-1 werden durch die Ergebnisse der Studie UltIMMa-2 unterstützt. Für die Studie UltIMMa-2 zeigt sich ein numerischer Vorteil der Risankizumab-Behandlung gegenüber Ustekinumab.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands wurde sowohl in der Studie KEEPsAKE 1 als auch in der Studie KEEPsAKE 2 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Placebo festgestellt. 24 Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich in beiden Studien in der Betrachtung der mittleren Veränderung der EuroQoL-5 dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS) gegenüber Baseline unter Risankizumab eine größere Verbesserung als unter Placebo.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 zeigten sich unter der Behandlung mit Risankizumab zu Woche 24 positive Effekte hinsichtlich der physischen und der mentalen Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des short form – 36 (SF-36) physical health component summary score (PCS)/mental health component summary score (MCS). In der Studie KEEPsAKE 1 wurde eine statistische Signifikanz zugunsten von Risankizumab, sowohl für den PCS als auch für den MCS erreicht; in der Studie KEEPsAKE 2 wurde für den PCS eine statistische Signifikanz zugunsten von Risankizumab erreicht.

Verträglichkeit

In der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 war der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) und der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm. Im Hinblick auf die SUE-Gesamtraten zeigte dieser Unterschied in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risankizumab.

Für alle weiteren Kategorien der Gesamtraten zur Verträglichkeit und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) wurde aufgrund der zu geringen Anzahl an beobachteten Events in der PsA-Teilpopulation der PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 auf eine Angabe von Effektschätzern und zugehörigen p-Werten verzichtet. So wurde in den zwei Studien einzig im Ustekinumab-Arm ein UE beobachtet, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Des Weiteren wurde in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nur ein UESI berichtet (eine schwerwiegende Infektion im Risankizumab-Arm) und in keinem der beiden Behandlungsarme wurden zum Tod führende UE beobachtet. Die Häufigkeit des Auftretens schwerer UE war in beiden Behandlungsarmen für die PsA-Teilpopulation der PsO-Studien vergleichbar.

Sowohl in der Studie KEEPsAKE 1 als auch in der Studie KEEPsAKE 2 zeigten sich hinsichtlich der Gesamtraten der UE nur minimale Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Gesamtrate jeglicher UE war im Risankizumab-Arm geringfügig höher als im Placebo-Arm. Die Gesamtraten der SUE, der schweren UE und auch der coronavirus disease 2019 (COVID-19) bedingten UE sind im Risankizumab-Arm und im Placebo-Arm annähernd gleich. In der Studie KEEPsAKE 1 waren die Gesamtraten der UE, die zu einem Therapieabbruch führten, für beide Behandlungsarme ausgeglichen; in der Studie KEEPsAKE 2 waren die Gesamtraten der UE, die zu einem Therapieabbruch führten, unter Risankizumab geringer als unter Placebo. In der Studie KEEPsAKE 1 trat im

Risankizumab-Arm ein Todesfall auf, im Placebo-Arm trat kein Todesfall auf; es konnte kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen werden. In der Studie KEEPsAKE 2 traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf. Schwerwiegende UESI wurden sowohl in der Studie KEEPsAKE 1 als auch in der Studie KEEPsAKE 2 unter der Behandlung mit Risankizumab insgesamt seltener berichtet als unter der Behandlung mit Placebo. Die aufgetretenen UESI waren größtenteils mild und moderat. Die Daten zur Verträglichkeit von Risankizumab entsprechen dem gut charakterisierten und konsistenten Sicherheitsprofil in der PsO; es wurden keine unerwarteten UE detektiert. Die Ergebnisse der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 bestätigen das gute Verträglichkeitsprofil von Risankizumab.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergibt sich aus der PsA-Teilpopulation der PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 für die Risankizumab-Therapie bei Patienten mit aktiver PsA im Vergleich zur ZVT Ustekinumab ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer PsO. Wie in Tabelle 4-3 beschrieben, ergeben sich statistisch signifikante Vorteile für eine Risankizumab-Therapie gegenüber einer Ustekinumab-Therapie aus folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten: Krankheitsaktivität gemessen anhand des DAS28, Hautsymptomatik gemessen anhand des Anteils der Patienten mit PASI75- bzw. PASI90-Ansprechen sowie für die Gelenksymptomatik gemessen anhand des SJC28. Die positiven Effekte von Risankizumab auf patientenrelevante Morbiditätsendpunkte werden zudem durch die Ergebnisse der PsA-Teilpopulationen der Studie IMMerge gegenüber Secukinumab sowie der Studie IMMvent gegenüber Adalimumab untermauert.

Zudem konnten in den Zulassungsstudien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 in den Wirksamkeitsendpunkten zur Remission und Krankheitsaktivität, zur Hautsymptomatik und zum allgemeinen Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutliche Vorteile einer Risankizumab-Behandlung gegenüber Placebo bei bDMARD-naiven und bDMARD-erfahrenen PsA-Patienten gezeigt werden. Die Evidenz aus den beiden pivotalen placebokontrollierten PsA-Studien in Kombination mit den vier direkt vergleichenden PsO-Studien lässt auf eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität sowie einer Verbesserung über alle PsA-relevanten Krankheitsdomänen schließen und trägt gemäß den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) zum Erreichen des übergeordneten Therapieziels der langfristigen Verbesserung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten bei.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sowie der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 bestätigen zudem das gute Verträglichkeitsprofil von Risankizumab. So war das Auftreten der UE unter Risankizumab und Ustekinumab bzw. Placebo ähnlich. Im Vergleich zu der bereits zugelassenen Indikation der PsO wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen detektiert und das Gesamtsicherheitsprofil von Risankizumab ist über die beiden zugelassenen Indikationen PsO und PsA konsistent und gut charakterisiert.

Somit wird mit Risankizumab eine umfassende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht; dies zeigt sich auch anhand der signifikant höheren Ansprechraten über unterschiedliche Krankheitsdomänen wie der Remission, der Haut und der Gelenke hinweg.

Mit Risankizumab steht ein weiterer Vertreter der Wirkstoffgruppe der IL-23-Inhibitoren zur Therapie der PsA zur Verfügung, um den ungedeckten therapeutischen Bedarf mit einer neuen Behandlungsmöglichkeit zu decken. Risankizumab adressiert sowohl die muskuloskelettale Symptomatik als auch die Hautbeteiligung und ist aufgrund seines guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils sowie seiner patientenfreundlichen Anwendung eine Bereicherung der Therapielandschaft in Deutschland.

Da mit den PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 direkt vergleichende Studien mit der ZVT Ustekinumab identifiziert wurden, die eine PsA-Teilpopulation enthalten, wird für Patienten mit aktiver PsA und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer PsO ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht.

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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

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

Tabelle 4-4 Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
Gesamtpopulation			
Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.			
Population A			
1	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).	Risankizumab als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX
Population B			
2	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).	Risankizumab als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation

Der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen von Risankizumab wird anhand der in Tabelle 4-4 definierten Patientenpopulationen untersucht.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Risankizumab, ein humanisierter monoklonaler anti-Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an die p19-Untereinheit des Zytokins IL-23 bindet. Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg zu Woche 0 und Woche 4, danach alle 12 Wochen; appliziert in zwei subkutanen Injektionen à 75 mg gemäß SKYRIZI-Fachinformation (1).

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Dossier ergeben sich für Risankizumab für die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen folgende ZVT (Modul 3, Abschnitt 3.1.1):

- Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD)-naive Patienten):
    - TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-Inhibitor (Ixekizumab, Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
- Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten):
    - Der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Risankizumab erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Um die höchste Ergebnissicherheit zu bieten, wird der medizinische Nutzen in diesem Dossier auf Basis von RCTs mit einer Mindestdauer von ≥ 24 Wochen bewertet.

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.

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wird eine Suche nach RCTs durchgeführt, in welchen das zu bewertende Arzneimittel direkt mit der ZVT verglichen wird. Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, werden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-5.

Tabelle 4-5: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	**Einschluss**		**Ausschluss**		**Begründung**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	E1	andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungs-gebietes gemäß Fach-information
Intervention	Behandlung mit Risankizumab (150 mg) als Monotherapie oder in Kombination mit MTX gemäß Fachinformation	E2	• Behandlung mit Risankizumab abweichend von der Fach-information • andere Interventionen	A2	zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab, ggf. in Kombination mit MTX	E3	andere Therapien oder fehlende Übereinstimmung der Vergleichstherapie mit dem deutschen Label	A3	Therapien der ZVT gemäß Modul 3, Abschnitt 3.1.1
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Endpunktkate-gorien nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	RCT	E5	nicht RCT	A5	RCTs bieten aufgrund ihres Designs die

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
					höchste Ergebnis-sicherheit
Studiendauer	≥ 24 Wochen	E6	< 24 Wochen		Mindestdauer in der Indikation PsA gemäß G-BA-Beratung[a]
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt. Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.	E7	• Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen). • Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen[b]	A6	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

a: G-BA-Beratung zum Wirkstoff Upadacitinib in der Indikation PsA (Beratungsanforderung 2020-B-079). Aufgrund der gleichen Indikation geht AbbVie von der Übertragbarkeit der Inhalte aus.

b: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (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.

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

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ 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 (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.

Die Studienregistersuche wird in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (http://apps.who.int/trialsearch/) und im EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) und dem Arzneimittel-Informationssystem AMIce (https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCTs werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

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

Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

4.2.3.4 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 –ergebnissen[1]. 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 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.

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

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche, der Studienregistersuche und der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und

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

Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung wurden durch Diskussion gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Da die Studien KEEPsAKE 1 und 2 keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird das Verzerrungspotenzial nicht dargestellt.

Die für die Fragestellungen relevanten Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und den vorliegenden statistischen Analyseplänen oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

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

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

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

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

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

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene wird zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Liegt ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor, so muss für alle Endpunkte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene der betreffenden Studie vor diesem Hintergrund geprüft werden und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene gegebenenfalls auf „hoch“ gesetzt werden.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials jedes einzelnen Aspekts auf Endpunkt- und Studienebene richtet sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

Generell erfolgte die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen, direkt vergleichenden Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 unter Berücksichtigung des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14). Entsprechend werden gemäß Dossiervorlage für RCTs die Items 2b bis 14 (CONSORT) in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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.

Patientencharakteristika

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

- Alter (stetig: Mittelwert mit Standardabweichung)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Body mass index (BMI) (Mittelwert mit Standardabweichung)

Als krankheitsbeschreibende Faktoren wurden, soweit vorhanden, folgende Charakteristika dargestellt:

- PsA-Klassifizierungskriterien (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, (CASPAR) total score) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Psoriasis area and severity index (PASI) (für Patienten mit BSA ≥ 3 %) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Prozentualer Anteil betroffener Körperoberfläche (body surface area, BSA) mit Psoriasis (< 3 %, ≥ 3 %) (Mittelwert mit Standardabweichung für alle Patienten/für Patienten mit BSA ≥ 3 %)
- Health assessment questionnaire – disability index (HAQ-DI) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (TJC) basierend auf 28 Gelenken (TJC28) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Anzahl geschwollener Gelenke (SJC) basierend auf 28 Gelenken (SJC28) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (patient's global assessment of disease activity, PtGADA) (VAS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Schmerzbeurteilung durch den Patienten (patient's assessment of pain, PAP) (VAS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Disease activity score mit 28 Gelenken – C-reaktives Protein (DAS28-CRP) (Mittelwert mit Standardabweichung)

Zusätzlich wurden für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 folgende weitere krankheitsbeschreibende Faktoren dargestellt:

- Dauer der PsA-Symptome (Jahre) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Dauer der PsA-Diagnose (Jahre) (≤ 5 Jahre, > 5 – ≤ 10 Jahre, > 10 Jahre)
- Minimal disease activity (MDA) (ja, nein)
- Nagelpsoriasis zu Baseline (ja, nein)
- Psoriatische Spondylitis zu Baseline (ja, nein)
- Daktylitis zu Baseline (Leeds dactylitis index, LDI) (> 0, 0)
- Daktylitis zu Baseline (Leeds dactylitis index, bei Patienten mit LDI > 0) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS)
- Disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA)
- Modified total sharp score (PsA-mTSS) (Mittelwert mit Standardabweichung)

- Modified nail psoriasis severity index (mNAPSI) (bei Patienten mit vorhandener Nagelpsoriasis) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Short form – 36 (SF-36)
    - Mental health component summary score (MCS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
    - Physical health component summary score (PCS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- EuroQol-5 dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Aktuelle konventionelle synthetische DMARD (conventional synthetic DMARD, csDMARD)-Therapie (ja, nein)
- Behandlung mit nicht steroidalen Antirheumatika (non-steroidal antiinflammatory drug, NSAID) zu Baseline (ja, nein)
- Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja, nein)
- Begleitende Behandlung mit einem nicht-biologischen csDMARD zu Baseline (ja, nein)
    - Bei Patienten mit einer begleitenden Behandlung mit einem nicht-biologischen csDMARD zu Baseline (MTX, MTX und andere nicht-biologische csDMARDs, andere nicht-biologische csDMARDs außer MTX)
- MTX als Begleittherapie zu Baseline (ja, nein)
- Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0, ≥ 1)

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Risankizumab

Nutzendimension	**Patientenrelevante Endpunkte**
Mortalität	• Anzahl der Todesfälle (Betrachtung im Rahmen der UE)[a,b]
Morbidität	• Mittlere Veränderung des PtGADA[a] • Mittlere Veränderung des DAS28-CRP[a] • Anteil der Patienten mit MDA[b] • Mittlere Veränderung des DAPSA[b] • Mittlere Veränderung des PASDAS[b] • Anteil der Patienten mit einem PASI75/90/100-Ansprechen[a,b] • Mittlere Veränderung der BSA-PsO[b] • Mittlere Veränderung des mNAPSI[b] • Mittlere Veränderung des TJC28[a] • Mittlere Veränderung des SJC28[a] • Anteil der Patienten mit einem HAQ-DI ≥ 0,3[a] • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Schmerzes (Pain VAS) um ≥ 10[a] • Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS[b]
Lebensqualität	• Mittlere Veränderung des SF-36 PCS[b] • Mittlere Veränderung des SF-36 MCS[b]
Verträglichkeit	• UE o Alle UE[a,b] o Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)[a,b] o Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)[a,b] o COVID-19 bedingte UE[b] o UE, die zum Therapieabbruch führten[a,b] o UE, die zum Tod führten[a,b] o UE von besonderem Interesse[a,b]

a: Endpunkt wird für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 dargestellt.

b: Endpunkt wird für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 dargestellt (die mittlere Veränderung des mNAPSI wird nur für die Studie KEEPsAKE 1 dargestellt).

BSA-PsO: body surface area-psoriasis; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; COVID-19: coronavirus disease 2019; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DAS28-CRP: disease activity score mit 28 Gelenken – C-reaktives Protein; EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; MCS: mental health component summary score; MDA: minimal disease activity; mNAPSI: modified nail psoriasis severity index; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary score; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; SF-36: short form – 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 28 Gelenken; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC28: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 28 Gelenken; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Bei der PsA handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit Mortalitätsraten, die sich nicht wesentlich von derjenigen in der Gesamtbevölkerung unterscheiden (2). Daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt in dieser Indikation nicht üblich. Die Ergebnisse zur Mortalität werden somit im Rahmen der Darstellung der UE berichtet.

Operationalisierung

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf der Anzahl aller Todesfälle, die während der Beobachtungsdauer aufgetreten sind. Es erfolgt zusätzlich eine narrative Beschreibung der Todesfälle.

Morbidität

Die PsA ist eine heterogene und multifaktorielle Erkrankung, deren Ursachen noch nicht vollständig geklärt sind (3, 4). Charakteristisch für die Erkrankung ist der Befall der Gelenke (Arthritis), wobei Gelenkentzündungen typischerweise asymmetrisch an peripheren Gelenken auftreten und sich in Form von Schmerz und Schwellung äußern (5). Die PsA ist eng mit der Schuppenflechte (Plaque-Psoriasis oder Psoriasis vulgaris) verknüpft, sodass bei einem Großteil der Patienten behandlungsbedürftige psoriatische Manifestationen an Haut und/oder Nägeln vorliegen (2, 5, 6). Als weitere Symptome der PsA sind Daktylitis, eine axiale Gelenkbeteiligung und der entzündliche Befall von Enthesen (Enthesitis) zu nennen (5, 7-12). Gemäß den Therapieempfehlungen der EULAR und der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) ist das primäre Therapieziel bei der Behandlung der PsA die Remission; wenn diese nicht erreicht werden kann, ist eine niedrige Krankheitsaktivität das alternative Behandlungsziel. Dies gilt insbesondere für Patienten mit etablierter Erkrankung, die den Zustand der Remission nicht mehr erreichen können, z. B. aufgrund von irreversiblen Gelenkschädigungen (13, 14). Durch Symptomkontrolle, Hemmung der radiologischen Progression, Normalisierung der Funktionalität und sozialen Teilhabe soll somit das übergeordnete Prinzip beziehungsweise Hauptziel der Behandlung, die Maximierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erreicht werden (13).

Daher werden zur Bewertung der Morbidität im vorliegenden Dossier Messinstrumente der Krankheitsaktivität (DAS28, MDA, DAPSA, PASDAS) betrachtet und zudem wichtige Messinstrumente zur Erfassung der Hautsymptomatik (PASI, prozentualer Anteil betroffener Körperoberfläche mit Psoriasis (BSA-PsO), mNAPSI), der Gelenksymptomatik (TJC28/SJC28), des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI), des Schmerzes (Pain VAS), der patientenberichteten Krankheitsaktivität (PtGADA) sowie des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) dargestellt.

Die Messinstrumente zur Erfassung der Hautsymptomatik wurden für die Psoriasis entwickelt. Die Abgrenzung einer PsA von einer Psoriasis ist jedoch schwierig, da bei Patienten mit PsA häufig eine Hautmanifestation vorliegt und viele Patienten mit Psoriasis im weiteren Verlauf

eine PsA entwickeln (2, 6, 15-17). Zunehmend werden PsA und Psoriasis aufgrund der Überschneidungen in der Symptomatik und der gemeinsamen pathophysiologischen Grundlagen als unterschiedliche Ausprägungen einer „Psoriatic disease“ und nicht als getrennte Erkrankungen angesehen (6, 18). Zudem wird die Erfassung der Hautsymptomatik von Orbai und Kollegen als eine der Kerndomänen an Endpunkten beschrieben, die möglichst in jeder RCT in der Indikation PsA erhoben werden sollten (19). Eine Übertragbarkeit der Validität von relevanten Endpunkten aus der Psoriasis auf die PsA ist somit sehr plausibel. Darüber hinaus wurden bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren Endpunkte zur Erfassung der Hautsyptomatik wie z. B. der PASI75/90/100 und der dermatology life quality index (DLQI) als patientenrelevante Endpunkte in der Indikation PsA vom G-BA herangezogen (20, 21).

Remission und Krankheitsaktivität

Unbehandelt oder unzureichend behandelt kann die PsA zu einer erheblichen gesundheitlichen Belastung der Patienten führen. Mit zunehmender Entzündung und mit einer steigenden Krankheitsaktivität nimmt die körperliche Funktionsfähigkeit immer stärker ab (22, 23). Auch ist eine aktive Erkrankung mit einer Verschlechterung der Lebensqualität verbunden (23). Eine niedrige Krankheitsaktivität gilt daher insbesondere für Patienten, die den Zustand einer Remission nicht erreichen können, als erstrebenswertes Therapieziel (13, 14). Die Erhebung der Krankheitsaktivität gehört in klinischen PsA-Studien zu den Hauptdomänen, die für die Bestimmung der Wirksamkeit betrachtet werden sollten (24). Der G-BA sieht für die Indikation PsA die Krankheitsaktivität als patientenrelevanten krankheitsbedingten Endpunkt an (25, 26).

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung, die von Patient zu Patient sehr stark variiert und unterschiedliche Krankheitsdomänen betreffen kann, existieren verschiedenste Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität. Diese erfassen auch gelenkübergreifend die verschiedenen Krankheitsdomänen der PsA und erlauben somit eine adäquate Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie. Daher werden für die Bewertung der Morbidität auch kombinierte Scores herangezogen. Zu den gängigen Messinstrumenten für die Erhebung der Krankheitsaktivität gehören u. a. der DAS28, die MDA, der DAPSA und der PASDAS (27, 28).

Krankheitsaktivität – Disease activity score (DAS28)

Der DAS28 wurde 1995 entwickelt und ist ein zusammengesetzter Score zur Erfassung der Krankheitsaktivität. Es existieren zwei unterschiedliche Varianten, der DAS28-CRP und der DAS28-Erythrozytensedimentationsrate (ESR), die neben der Gelenkbeteiligung (Druckschmerz und Schwellung) und der patientenberichteten Krankheitsaktivität entweder die Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) (DAS28-CRP) oder die ESR (DAS28-ESR) als Entzündungsparameter mit einbeziehen (29, 30).

<u>Operationalisierung</u>

Der in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 verwendete DAS28-CRP wird anhand folgender Formel berechnet (29-32):

- DAS28-CRP= $0{,}56 \cdot \sqrt{TJC28} + 0{,}28 \cdot \sqrt{SJC28} + 0{,}36 \cdot (\ln(CRP + 1)) +$ $0{,}014$ PtGADA VAS + 0,96

Mittels der Formel wird aus Einzelwerten ein kontinuierlicher Wert in einem Bereich von 0 bis 9,4 berechnet (29); wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität abbilden (29).

Im vorliegenden Dossier wird für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 die mittlere Veränderung des DAS28-CRP gegenüber Baseline berichtet.

Patientenrelevanz

Der DAS28 ist ein in der PsA gebräuchliches Messinstrument für die Krankheitsaktivität, welches mehrere verschiedene Aspekte der PsA umfasst, die von Patienten und Ärzten priorisierte Therapieergebnisse darstellen. So wurde mittels Befragung und Konsens-Meetings eine Reihe von PsA-Kerndomänen definiert, von denen sich im DAS28 beispielsweise die muskuloskelettale Krankheitsaktivität und die systemische Entzündung wiederfinden (19). Eine Verbesserung dieser Parameter, wie sie mit dem DAS28 gemessen werden, ist somit prinzipiell von hoher Patientenrelevanz. Der DAS28 bildet das aktuelle Ausmaß der Krankheitssymptomatik ab und ist daher besser geeignet, um den tatsächlichen absoluten Gesundheitszustand eines Patienten zu beurteilen als andere Messinstrumente, die lediglich Aussagen über die Veränderung der Krankheitsaktivität machen (33).

Validität

Der DAS28 wurde für die Messung der Krankheitsaktivität bei rheumatoide Arthritis (RA)-Patienten entwickelt und in entsprechenden Studien mehrfach validiert (30, 34, 35). In der Indikation PsA konnte für den DAS28 und weitere Messinstrumente der Krankheitsaktivität eine gute Konstruktvalidität gezeigt werden (36). Zudem wurde die Eignung des DAS28 in der Indikation PsA anhand von zwei placebokontrollierten Studien gezeigt (37). Der DAS28 ist somit auch in der Indikation PsA als valider Endpunkt anzusehen.

Minimale Krankheitsaktivität PsA – Minimal disease activity (MDA) (ergänzende Darstellung)

Um die verschiedenen Krankheitsmanifestationen der PsA in einem gemeinsamen Endpunkt erfassen zu können, wurden von Coates et al. 2010 sieben Kriterien zur Bestimmung einer MDA entwickelt. Diese beinhalten die periphere Gelenkbeteiligung (Schwellung und Druckschmerz), die Hautsymptomatik und die patientenberichtete Beurteilung von Schmerzen, Krankheitsaktivität sowie körperlicher Funktionsfähigkeit. Zudem wird das Vorliegen entzündlicher Sehnenansätze (Enthesitis) bewertet. Eine MDA gilt als erreicht, wenn fünf der sieben Kriterien erfüllt sind (38). Dieses Messinstrument umfasst die wichtigsten Endpunkte für die PsA und ist daher gemäß G-BA geeignet das Therapieziel niedrige Krankheitsaktivität abzubilden (26).

Operationalisierung

Eine MDA gilt als erreicht, wenn fünf der folgenden sieben Kriterien gegeben sind (39, 40):

- TJC68 ≤ 1
- SJC66 ≤ 1
- PASI ≤ 1 oder BSA ≤ 3 %
- Patientenberichtete Schmerzbeurteilung (gemessen mittels VAS mit einem Wertebereich von 0 bis 100 mm) ≤ 15
- PtGADA (gemessen mittels VAS mit einem Wertebereich von 0 bis 100 mm) ≤ 20
- HAQ-DI ≤ 0,5
- Leeds enthesitis index (LEI) ≤ 1

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einer MDA für die Studien KEEPsAKE 1 und 2 ergänzend dargestellt. Die MDA war in dieser Operationalisierung in den Studien KEEPsAKE 1 und 2 präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Die MDA-Kriterien sind für die Erhebung der Krankheitsaktivität bei PsA-Patienten im Allgemeinen ein anerkanntes Messinstrument (27). Die Kriterien sind geeignet das Therapieziel einer möglichst niedrigen Krankheitsaktivität abzubilden, da sie mehrere der aus Sicht von Patienten und Ärzten wichtigsten Krankheitsdomänen umfassen (19). Das Erreichen einer MDA entspricht einer direkt vom Patienten wahrnehmbaren Verbesserung der Krankheitsaktivität in Bezug auf verschiedene Domänen der Erkrankung. Die Patientenrelevanz einer MDA wird zudem dadurch unterstrichen, dass drei der Kriterien (Schmerzbeurteilung durch den Patienten, Krankheitsaktivität gemäß PtGADA, körperlicher Funktionsstatus gemäß HAQ-DI) vom Patienten selbst berichtet werden. In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde das Erreichen der MDA-Kriterien bereits vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation PsA anerkannt (20, 21, 41, 42). Die Patientenrelevanz der MDA im Anwendungsgebiet PsA wurde zudem vom G-BA im Beratungsgespräch vom 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) erneut bestätigt (26). Im Gegensatz zu anderen Messinstrumenten, bildet die MDA den aktuellen Grad der Krankheitsaktivität und nicht eine Veränderung gegenüber einem früheren Zeitpunkt ab, wodurch der Endpunkt besser geeignet ist den tatsächlichen absoluten Gesundheitszustand eines Patienten zu beurteilen.

Validität

Die MDA-Kriterien wurden in der Indikation PsA zunächst in zwei Infliximab-Studien und einer Beobachtungsstudie validiert. Diese zeigten, dass das Erreichen einer MDA mit einer signifikanten Reduktion der radiografischen Progression von Gelenkschäden einherging (43-45). Der prognostische Wert der MDA wurde durch eine weitere Studie in der Indikation PsA bestätigt, in der diejenigen Patienten, die eine anhaltende MDA erreichten, weniger radiologische Progression sowie eine stärkere Verbesserung der physischen Funktionsfähigkeit

und der selbstberichteten Krankheitsaktivität zeigten (46). Im Anwendungsgebiet der PsA erachtet der G-BA die krankheitsspezifische MDA als geeignet (26).

Disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA) (ergänzende Darstellung)

Der DAPSA wurde 2010 von einem Score adaptiert, der für die Bestimmung der Krankheitsaktivität von Arthritis entwickelt und validiert wurde, dem disease activity index for reactive arthritis (DAREA) (45, 47). Der DAPSA enthält die gleichen Elemente wie der DAREA (48) mit folgenden Einzelkomponenten (49, 50):

- TJC68
- SJC66
- PtGADA
- Patientenberichtete Schmerzbeurteilung
- CRP

Die einzelnen Komponenten werden ohne Gewichtung addiert (49).

Operationalisierung

Der Summenscore aus den fünf Einzelkomponenten des DAPSA wird wie folgt erhoben (39, 40):

- DAPSA = SJC66 + TJC68 + patientenberichtete Schmerzbeurteilung (gemessen mittels VAS mit einem Wertebereich von 0 bis 100 mm) + PtGADA (gemessen mittels VAS mit einem Wertebereich von 0 bis 100 mm) + CRP (in mg/dl)

Der DAPSA ist eine bei 0 beginnende und nach oben offene Skala, wobei höhere Werte eine schwerere Krankheitsaktivität widerspiegeln, so repräsentieren z. B. DAPSA > 28 eine hohe Krankheitsaktivität (45, 49, 50).

Im vorliegenden Dossier wird die Veränderung der Krankheitsaktivität gemessen mit dem DAPSA in den Studien KEEPsAKE 1 und 2 ergänzend dargestellt.

Patientenrelevanz

Der DAPSA wurde zur Messung der Krankheitsaktivität bei PsA-Patienten entwickelt (47) und stellt gemäß den Empfehlungen einer internationalen Task Force aus Ärzten und Patienten ein bevorzugtes Messinstrument in der Spondyloarthritis dar (27). Er umfasst vier Kriterien zur Gelenksymptomatik, Schmerzen und der globalen Krankheitsaktivität, die vom Patienten selbst beurteilt werden, sowie einen Entzündungsparameter. Eine Verbesserung des DAPSA spiegelt somit eine direkt vom Patienten wahrnehmbare Linderung der Symptomatik und Verringerung der Krankheitsaktivität wider, woraus sich die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ergibt. Es wurde zudem gezeigt, dass der DAPSA mit dem im Ultraschall sichtbaren Ausmaß von

Gelenkentzündungen (Synovitis) korreliert (51). In früheren Nutzenbewertungsverfahren in der PsA wurde der DAPSA vom G-BA bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (42).

Validität

Der DAPSA ist ein in der PsA validiertes und geeignetes Messinstrument (36, 47, 50). Es konnte gezeigt werden, dass sich der DAPSA eignet, um Änderungen in der Krankheitsaktivität abzubilden (52). Die Validität des DAPSA in der PsA wird durch die Korrelation des Scores mit der radiologischen Progression und dem Ausmaß funktioneller Einschränkungen bestätigt (53, 54).

Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) (ergänzende Darstellung)

Ein weiterer Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität in der PsA ist der PASDAS. Er wurde im Rahmen des GRACE-Projekts entwickelt, das 2013 publiziert wurde. Ziel des Projekts war es, neue zusammengesetzte Messinstrumente für die PsA zu entwickeln. Beim PASDAS wurde mittels multipler linearer Regression ein neues Messinstrument erschaffen, das sich insbesondere durch die Fähigkeit auszeichnet, zwischen hoher und niedriger Krankheitsaktivität unterscheiden zu können (55).

Operationalisierung

Der PASDAS wird anhand der acht Einzelkomponenten TJC68, SJC66, PhysGADA (Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt (physician's global assessment of disease activity)) (gemessen mittels VAS mit einem Wertebereich von 0 bis 100 mm), PtGADA (gemessen mittels VAS mit einem Wertebereich von 0 bis 100 mm), SF-36 PCS, tender dactylitis count (Wertebereich von 0 bis 60), LEI (Wertebereich von 0 bis 6) und CRP (mg/l) mit folgender Formel berechnet (39, 40, 55, 56):

- $PASDAS = ([(0{,}18 \cdot \sqrt{PhysGADA}) + (0{,}159 \cdot \sqrt{PtGADA}) - (0{,}253 \cdot \sqrt{SF\text{-}36\text{–}PCS}) + (0{,}101 \cdot \ln(SJC66 + 1)] + [0{,}048 \cdot \ln(TJC68 + 1)] + [0{,}23 \cdot \ln(LEI + 1)] + [0{,}37 \cdot \ln(\text{tender dactylitis count} + 1)] + [0{,}102 \cdot \ln(CRP + 1)] + 2) \cdot 1{,}5$

Es können Werte zwischen 0 und 10 erreicht werden, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bedeuten (56).

Im vorliegenden Dossier wird die Veränderung der Krankheitsaktivität gemessen mit dem PASDAS in den Studien KEEPsAKE 1 und 2 ergänzend dargestellt.

Patientenrelevanz

Der PASDAS beinhaltet Komponenten zur Messung der Gelenkbeteiligung (Druckschmerz und Schwellung), der Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt und durch den Patienten, der Lebensqualität, der Messung von Daktylitis und Enthesitis sowie als Entzündungsmarker die Serumkonzentration des CRP (48). Damit werden verschiedene Aspekte der PsA erfasst, die von Patienten und Ärzten priorisierte Zielgrößen darstellen (19). Die mit dem PASDAS gemessene Verbesserung dieser Parameter ist somit prinzipiell von

hoher Patientenrelevanz und entspricht einer direkt wahrnehmbaren Linderung von Symptomen, einer Verringerung der Krankheitsaktivität und Verbesserung der Lebensqualität.

Validität

Der PASDAS wurde spezifisch für die PsA entwickelt und validiert (36, 55). Die Validität des PASDAS in der PsA wird durch die Korrelation des Scores mit anderen Messinstrumenten zur Bestimmung der Krankheitsaktivität sowie der radiologischen Progression bestätigt (36, 53).

Hautsymptomatik

Psoriasis area and severity index (PASI75/90/100)

Mithilfe des 1978 entwickelten PASI kann die Ausbreitung und Ausprägung der Psoriasis anhand der vier Kriterien Anteil der befallenen Körperfläche, Erythem (Rötung), Induration (Verdickung) und Desquamation (Schuppung) für Kopf, Rumpf sowie untere und obere Extremitäten beurteilt und in einem gemeinsamen Score zusammengefasst werden (49, 57). Die Veränderung des PASI im zeitlichen Verlauf wird außerdem als Maß für das erfolgreiche Ansprechen auf eine Behandlung herangezogen (58).

Operationalisierung

Der Schweregrad der Psoriasis wird anhand des PASI auf einer fünfstufigen Skala mit den Kategorien 0 = „keine Symptome“, 1 = „leichte Symptome“, 2 = „moderate Symptome“, 3 = „schwere Symptome“, 4 = „sehr schwere Symptome“ erhoben. Der Prozentsatz der befallenen Körperoberfläche wird in eine siebenstufige Skala mit den Kategorien 0 = 0 %, 1 = < 10 %, 2 = 10 % – 29 %, 3 = 30 % – 49 %, 4 = 50 % – 69 %, 5 = 70 % – 89 %, 6 = 90 % – 100 % übertragen. Der prozentuale Anteil der jeweiligen Körperregion an der gesamten Körperoberfläche wird durch einen Gewichtungsfaktor berücksichtigt (Kopf: 0,1; Arme: 0,2; Rumpf: 0,3; Beine: 0,4). Für die Berechnung des absoluten PASI wird folgende Formel verwendet (39, 40):

- $PASI = 0{,}1\cdot(Eh + Ih + Dh)\cdot Ah + 0{,}2\cdot(Eu + Iu + Du)\cdot Au + 0{,}3\cdot(Et + It + Dt)\cdot At + 0{,}4\cdot(El + Il + Dl)\cdot Al$

E: Erythem, I: Induration, D: Desquamation, A: Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche, h: Kopf, u: Arme, t: Rumpf, l: Beine.

Der PASI kann Werte von 0 bis 72 annehmen, wobei höhere Werte einen schwerwiegenderen Hautbefall beschreiben. Eine mindestens 75 %ige bzw. 90 %ige Reduktion des PASI im Vergleich zum Ausgangswert wird als PASI75- bzw. PASI90-Ansprechen bezeichnet. Ein PASI100 entspricht einer vollkommenen Erscheinungsfreiheit der Haut (vollständige Freiheit von Hautläsionen) (39, 40).

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einem PASI75/90/100-Ansprechen beschrieben. Der PASI war in dieser Operationalisierung in den Studien KEEPsAKE 1 und 2 sowie in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Die Psoriasis ist eine wesentliche Komponente der PsA, die zur Krankheitslast beitragen kann. Daher sollten neben den muskuloskelettalen Symptomen auch die Hautmanifestationen beurteilt und beobachtet werden (59). Die Psoriasis kann Schmerzen verursachen und zu funktionellen Einschränkungen führen. Zudem leiden Patienten aufgrund der Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild häufig unter einem geringen Selbstwertgefühl sowie unter Einschränkungen ihrer sozialen Aktivitäten (60, 61). Die in den Empfehlungen von EULAR und GRAPPA formulierten Therapieziele schließen ausdrücklich die Reduktion der psoriatischen Hautmanifestationen mit ein (13, 14). Dies deckt sich mit den durch Befragung von Ärzten und Patienten definierten wichtigsten Zielgrößen in der PsA, die ebenfalls die Krankheitsaktivität bezogen auf die Haut mit einschließen (19). Auch die Leitlinie des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) empfiehlt für klinische Studien die Untersuchung von Therapieeffekten auf Hautläsionen mittels valider Messinstrumente (24). Die durch den PASI erfasste Hautsymptomatik stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Der PASI gehört zu den am häufigsten verwendeten Parametern in klinischen Studien mit Psoriasis-Patienten. Da eine vollständige Freiheit von Hautsymptomen selten erreicht wird, benennt die deutsche S3-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis als Therapieziel eine Reduktion des PASI um 75 % (PASI75). Zudem wurde gezeigt, dass sich eine Verbesserung im PASI häufig in einer Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt (62-64). In früheren Nutzenbewertungsverfahren, sowohl in der Indikation Psoriasis als auch in der PsA, wurde der PASI vom G-BA bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (20, 21, 42, 65-67). Auch im Beratungsgespräch am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) bestätigte der G-BA die Patientenrelevanz des PASI, sowie der Responseschwellen PASI75, PASI90 und PASI100, in der Indikation PsA (26).

Validität

Der PASI wurde im Rahmen einer klinischen Studie für die Beurteilung der Psoriasis entwickelt (57). Er gehört zu den am häufigsten verwendeten Messinstrumenten zur Beurteilung der Psoriasis in klinischen Studien und ist umfassend untersucht und validiert worden (45, 68). Auch im Anwendungsgebiet der PsA erachtet der G-BA den PASI als geeignet (26).

Body surface area (BSA)-PsO (ergänzende Darstellung)

Die BSA ist neben dem PASI der am häufigsten eingesetzte Parameter zur Bestimmung des klinischen Schweregrads der Psoriasis (58). Die BSA bildet den geschätzten Prozentsatz der von Psoriasis betroffenen Körperoberfläche und somit den generellen Schweregrad der Erkrankung ab (69).

Operationalisierung

Der prozentuale Anteil der durch die Psoriasis-Erkrankung betroffenen Hautstellen wird auf einer kontinuierlichen Skala von 0 % (keine Hautstelle betroffen) bis 100 % (Haut vollständig

betroffen) geschätzt. Als Maß hierfür gilt die Handinnenfläche des Patienten (inklusive Finger und Daumen), da sie ca. 1 % der Körperoberfläche darstellt (70), wobei die Flächen mehrerer betroffener Areale addiert werden. Eine BSA von > 10 % betroffener Hautoberfläche gilt als ein Merkmal für eine mittelschwere bis schwere Psoriasis. Eine Abnahme der BSA entspricht einer Verringerung der betroffenen Körperoberfläche.

Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung der BSA von Baseline in den Studien KEEPsAKE 1 und 2 ergänzend dargestellt.

Patientenrelevanz

Die Verbesserung des klinischen Schweregrads, der auch über die BSA definiert wird, ist das Ziel jeder Psoriasis-Therapie (58). Eine Reduktion der betroffenen Hautstellen, gemessen an einer Verringerung der BSA, stellt eine Verbesserung der Symptomatik dar und kann eine Verringerung der Krankheitsschwere bedeuten. Insbesondere eine Erscheinungsfreiheit kann für den Patienten als relevant betrachtet werden. Der G-BA erkennt Endpunkte zur BSA bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung als patientenrelevant an (67).

Validität

Gemäß den deutschen und europäischen Leitlinien wird die BSA – neben dem PASI und dem DLQI – zur Bestimmung des klinischen Schweregrads der Psoriasis herangezogen (58, 71). In PsA-Studien ist die BSA ein häufig verwendetes Messinstrument zur Bestimmung der Hautsymptomatik (49).

Modified nail psoriasis severity index (mNAPSI) (ergänzende Darstellung)

Der nail psoriasis severity index (NAPSI) ist ein krankheitsspezifisches Bewertungsinstrument, um den Schweregrad der Nagelpsoriasis an Fingern und Zehen zu beurteilen (72). Um die Beurteilung zu vereinfachen und die Reproduzierbarkeit zu erhöhen, wurde das Instrument zum mNAPSI weiterentwickelt (49, 73).

Operationalisierung

Zur Ermittlung des mNAPSI wird der Grad der psoriatischen Veränderungen an allen zehn Fingernägeln beurteilt. Hierfür wird die Ausprägung von drei Merkmalen bzw. Gruppen von Merkmalen (Tüpfel, Onycholyse und Ölflecken, Onychodystrophie) auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet. Zusätzlich werden vier weitere Merkmale (Leukonychie, Splitterhämorrhagien, Hyperkeratose, rote Pünktchen im Bereich der Lunula) beurteilt und jeweils ein Score von 1 für deren Anwesenheit bzw. ein Score von 0 für deren Abwesenheit vergeben. Der mNAPSI ergibt sich aus der Summe der Punkte aller Nägel, somit bewegt sich der Wertebereich zwischen 0 und 130. Niedrigere Werte spiegeln eine geringere Ausprägung wider (39, 40, 73).

Im vorliegenden Dossier wird die Veränderung des mNAPSI in der Studie KEEPsAKE 1 ergänzend dargestellt.

Patientenrelevanz

Psoriatische Veränderungen an den Nägeln treten bei einem Großteil der Patienten mit PsA auf (74). Die Manifestation an einer sichtbaren Körperregion, wie den Nägeln, stellt für die Patienten eine besondere Belastung dar, da sie zur Stigmatisierung der Betroffenen führen kann. Zudem kann die Nagelpsoriasis aufgrund der erhöhten Brüchigkeit funktionelle Einschränkungen nach sich ziehen (75). Etwa die Hälfte aller Patienten mit Nagelpsoriasis leiden unter Schmerzen und berichten von Einschränkungen in alltäglichen Aktivitäten, Haushalt und/oder Beruf (76). Zudem ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels DLQI) von Patienten mit Nagelpsoriasis gegenüber Patienten ohne Befall der Nägel deutlich eingeschränkt (77). Laut europäischem Konsensus ist der schwere Nagelbefall ein Kriterium zur Hochstufung einer leichten Psoriasis zu einer mittelschweren bis schweren Psoriasis, welche dann eine systemische Therapie rechtfertigt (69).

Da der Nagelbefall für die Patienten mit einem großen Leidensdruck einhergeht, ist die Verbesserung der Nagelpsoriasis, gemessen mittels NAPSI, als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Der NAPSI wird auch im Rahmen von Nutzenbewertungen in der Indikation Psoriasis vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (67, 78).

Validität

Der NAPSI wurde im Jahr 2003 als erstes quantitatives Bewertungsinstrument für die Nagelpsoriasis vorgestellt. Seither wurde der NAPSI in beinahe allen großen pharmazeutischen Studien, in denen die Nagelpsoriasis erfasst wurde, angewendet (79). Der NAPSI stellt ein sehr gut reproduzierbares und leicht anzuwendendes Instrument zur Bewertung der Nagelbeteiligung dar. Zudem ist der NAPSI eine Skala, die sensitiv auf Verbesserungen und Verschlechterungen reagiert (72). Der NAPSI wurde zum mNAPSI weiterentwickelt und im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis validiert (73). Im Vergleich zum NAPSI weist der mNAPSI eine geringere Variabilität zwischen verschiedenen Beurteilern auf (73). Da der mNAPSI sämtliche klinisch relevanten Aspekte der Nagelpsoriasis berücksichtigt, bleibt die Inhaltsvalidität des ursprünglichen NAPSI gewahrt (49). Die Konstruktvalidität wird durch die Korrelation des mNAPSI mit verschiedenen klinischen Messinstrumenten der PsA wie PhysGADA, SJC und TJC bestätigt (49, 73).

Gelenksymptomatik

Druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke – TJC/SJC

Die Krankheitsaktivität bezogen auf die Gelenke wird in klinischen Studien üblicherweise erhoben, indem die Anzahl der druckschmerzhaften beziehungsweise geschwollenen Gelenke bestimmt wird. Ein häufig verwendetes System ist der 1949 vom American College of Rheumatology (ACR) entwickelte joint count, der 68 Gelenke auf Druckschmerz und 66 Gelenke auf Schwellungen untersucht (24, 33). Alternativ hat sich für den TJC und den SJC eine vereinfachte Zählweise basierend auf 28 Gelenken etabliert, die auch als Komponente in den DAS28 einfließt (80, 81).

Operationalisierung

Zur Auswertung des TJC und des SJC basierend auf 28 Gelenken werden die Fingergrund-, Fingermittel-, Schulter-, Ellbogen-, Hand- und Kniegelenke betrachtet (80, 81). Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung werden wie folgt dichotom erfasst (31, 32):

- 0: Kein Druckschmerz beziehungsweise keine Schwellung
- 1: Vorhandensein von Druckschmerz beziehungsweise Schwellung

Durch Aufsummierung der Ergebnisse der einzelnen Gelenke können anhand des TJC28/SJC28 Werte von 0 bis 28 erreicht werden, wobei höhere Werte einer höheren Anzahl betroffener Gelenke entsprechen (31, 32).

Im vorliegenden Dossier wird für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 die mittlere Veränderung des TJC28 und des SJC28 gegenüber Baseline berichtet. Der TJC28 und der SJC28 waren in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Zu den klinischen Manifestationen der PsA gehört die Entzündung der Gelenke, die mit Symptomen wie Schwellung und Schmerz einhergeht (49, 82). Diese Symptome werden vom Patienten direkt wahrgenommen und stellen für ihn eine maßgebliche Beeinträchtigung dar. Dies entspricht auch der generellen Einschätzung des G-BA, wonach Endpunkte immer dann patientenrelevant sind, wenn diese u. a. Schmerzen und/oder die Bewegungs- bzw. Funktionseinschränkungen des Patienten abbilden (26). Daher ist der ACR joint count als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Die Krankheitsaktivität bezogen auf die peripheren Gelenke gehört zudem zu den Kerndomänen der PsA, die von Ärzten und Patienten als wichtigste Outcomes bewertet werden (19). Dementsprechend wird in der CHMP-Guideline für klinische Studien in der PsA die Verwendung des ACR joint counts zur Erfassung von Gelenkentzündungen empfohlen (24). Auch in früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde der ACR joint count vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert (21, 41).

Validität

Der ACR joint count mit 66/68 untersuchten Gelenken wurde ursprünglich für die Indikation RA entwickelt und validiert (83, 84). Die Validität des TJC sowie des SJC basierend auf 28 Gelenken wurde gegenüber der Zählweise anhand von 66/68 Gelenken demonstriert (81, 85). Die Untersuchung der Gelenke auf Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit gilt auch für die PsA als zuverlässiges Messinstrument für die Erhebung der Krankheitsaktivität bezogen auf die Gelenke (24, 37, 45, 86). Der ACR joint count ist somit auch in der Indikation PsA als valider Endpunkt anzusehen.

Körperlicher Funktionsstatus

Health assessment questionnaire – disability index (HAQ-DI)

Die körperliche Funktionsfähigkeit von PsA-Patienten ist aufgrund der muskuloskelettalen Symptome häufig beeinträchtigt (87). Normale körperliche Aktivitäten können häufig nur eingeschränkt ausgeführt werden, die Patienten erfahren beispielsweise Probleme beim Treppensteigen oder ggf. sogar bei einfacheren Bewegungsabläufen wie dem Anziehen (88). Diese krankheitsbedingten Einschränkungen des körperlichen Funktionsstatus können mit dem 1980 entwickelten patientenberichteten HAQ-DI-Fragebogen erfasst werden (89).

Operationalisierung

Der HAQ-DI bildet die acht funktionellen Kategorien Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Erreichen von Gegenständen, Greifen und andere tägliche Aktivitäten ab. Für jede Kategorie wird auf einer Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 3 (vollständige Einschränkung) erfasst, wie schwierig die Verrichtung der jeweiligen Aktivität ist. Zusätzlich wird erfragt, ob zur Verrichtung der Aktivitäten ein Hilfsmittel oder Hilfe von anderen Personen benötigt wird. Werden solche Hilfsmittel und/oder die Hilfe einer anderen Person für eine Aktivität genutzt, wird die Punktzahl der jeweiligen Kategorie auf 2 (große Einschränkung) erhöht, wenn die ursprüngliche Punktzahl bei 0 oder 1 lag. Der Gesamtscore für den HAQ-DI ist ein Mittelwertscore (von 0 bis 3) über alle funktionellen Kategorien, wobei ein höherer Score eine größere Einschränkung widerspiegelt (31, 32). Im vorliegenden Dossier wird für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0{,}3$ Punkte berichtet. Der HAQ-DI war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Die durch den HAQ-DI erfassten Funktionseinschränkungen sind wichtig für den Patienten, zumal sie einen direkten negativen Einfluss auf die Fähigkeit der Patienten nehmen, Alltagstätigkeiten zu bewältigen (90). Mit zunehmender Krankheitsdauer, anhaltender Krankheitsaktivität und einer fortschreitenden Gelenkdestruktion nimmt die körperliche Funktionsfähigkeit immer weiter ab und die Lebensqualität wird stark eingeschränkt (22, 23, 91). Die körperliche Funktionsfähigkeit gehört zu den von Patienten und Ärzten definierten wichtigsten Zielgrößen in der PsA (19). Einer Verbesserung des HAQ-DI bildet eine für die Patienten direkt spürbare Verbesserung ihrer Funktionsfähigkeit ab, und ist damit von hoher Patientenrelevanz. Dies entspricht auch der generellen Einschätzung des G-BA, wonach Endpunkte immer dann patientenrelevant sind, wenn diese u. a. Schmerzen und/oder die Bewegungs- bzw. Funktionseinschränkungen des Patienten abbilden (26). Dementsprechend empfiehlt auch die CHMP-Leitlinie für die PsA die Erhebung der körperlichen Funktion mittels eines patientenberichteten Fragebogens und benennt den HAQ-DI als häufig eingesetztes und validiertes Messinstrument (24). In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde der HAQ-DI vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (21, 41, 92). Im Beratungsgespräch am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) bestätigte der G-BA, dass der HAQ-DI in der Indikation PsA ein geeignetes Instrument zur Erfassung des patientenrelevanten Endpunkts körperlicher Funktionsstatus darstellt (26).

Validität

Der HAQ-DI wurde ursprünglich zur Beurteilung der körperlichen Funktionsfähigkeit von RA-Patienten entwickelt und validiert, stellt aber eher ein generisches als ein krankheitsspezifisches Messinstrument dar (89, 93). Er wird neben anderen Indikationen auch in der PsA eingesetzt und ist auch dort ein verlässliches und valides Messinstrument (33, 93, 94). Eine Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,35 Punkte wurde in Studien als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung validiert (95). Dieser Wert wurde auch in vorangegangenen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung in der Indikation PsA vom G-BA herangezogen (21, 41, 42). Zudem wurde im Beratungsgespräch am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) vom G-BA bestätigt, dass ein Responsekriterium von ≥ 0,35 Punkten zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Indikation PsA herangezogen werden kann (26).

Schmerz

Das von den Patienten am meisten wahrgenommene Symptom stellt der Schmerz dar (96-98). Im NOR-DMARD-Register gaben 88,5 % der PsA-Patienten an, dass Schmerzreduktion unter ihren wichtigsten drei Prioritäten liegt, bei der Hälfte der Patienten hatte der Schmerz oberste Priorität (99).

Pain VAS

Der Endpunkt Schmerz wird in der Regel entweder durch eine 100 mm VAS oder eine 11 Punkte numerical rating scale (NRS) (0 – 10) erfasst (48). Entsprechende Messinstrumente werden bereits seit den 1970er Jahren verwendet, um die Wirksamkeit von Therapien bei rheumatoiden Erkrankungen zu bewerten (100).

Operationalisierung

Die patientenerfasste Schmerzbeurteilung wird mit einer VAS von 0 (keine Schmerzen) bis 100 (schwerste vorstellbare Schmerzen) erhoben (31, 32). Im vorliegenden Dossier wird für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 der Anteil der Patienten mit einer mittleren Veränderung ≥ 10 gegenüber Baseline berichtet. Die Pain VAS war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Schmerzen sind ein wichtiges Symptom in der PsA, das vielfältige Auswirkungen auf den Patienten hat (96-99, 101-104). Chronische Schmerzen beeinflussen auf vielschichtige Art und Weise den Alltag der Patienten und können die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen. So können Schmerzen zu Schlafstörungen und eingeschränkten Aktivitäten in der Freizeit und im Haushalt führen (105-109). Des Weiteren kann Schmerz soziale (z. B. Familienleben), ökonomische (z. B. Arbeitsproduktivität) und psychologische Konsequenzen (wie Angst und Depression) für die Patienten haben (101, 105). Patienten erachten daher die Reduktion von Schmerzen als eines der Hauptziele ihrer Behandlung (97). Die Erfassung der Schmerzen ist auch ein fester Bestandteil des „Outcome measures in rheumatology clinical trials (OMERACT) core domain set“ (48). Der Endpunkt Schmerz ist ein unmittelbar vom

Patienten wahrgenommener und somit ein generell patientenrelevanter Endpunkt. Auch der G-BA sieht Schmerzen als einen patientenrelevanten krankheitsbedingten Endpunkt für die PsA an (26).

Validität

Die Pain VAS ist eine valide und verlässliche Skala zur Messung der Schmerzintensität (110).

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität

Patient's global assessment of disease activity (PtGADA VAS)

Der PtGADA wurde in den späten 1970ern zunächst zur Messung von Schmerzen in der Indikation RA entwickelt, wird aber mittlerweile als Messinstrument zur Erfassung der globalen Krankheitsaktivität eines Patienten eingesetzt (111). Die Einschätzung erfolgt anhand einer einzelnen Frage, die vom Patienten selbst beantwortet wird. Dabei sollen in die Bewertung alle Domänen der Erkrankung mit einbezogen werden, sodass sich ein Gesamtbild der Beeinträchtigungen sowohl durch die muskuloskelettale als auch die dermatologische Symptomatik ergibt. Der PtGADA ist Bestandteil mehrerer zusammengesetzter Endpunkte, die ebenfalls in PsA-Studien verwendet werden, so z. B. des DAS28 (112).

Operationalisierung

Der PtGADA wird mit einer VAS von 0 (keine Krankheitsaktivität) bis 100 (schwerste mögliche Krankheitsaktivität) erfasst (31, 32). Im vorliegenden Dossier wird für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 die mittlere Veränderung des PtGADA gegenüber Baseline berichtet. Der PtGADA war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Der PtGADA erfasst die Veränderung der Krankheitsaktivität eines Patienten auf Basis einer direkten Auskunft durch den Patienten selbst und ist daher als patientenrelevant anzusehen. Die patientenberichtete Beurteilung des eigenen Gesundheitsstatus gehört zu der Reihe von Kerndomänen, die von Patienten und Ärzten priorisierte Outcomes in der PsA darstellen (19). Auch aus Sicht des CHMP ist die subjektive Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Patienten selbst eine wichtige Variable in der PsA (24). In früheren Nutzenbewertungsverfahren in der PsA wurde der PtGADA vom G-BA bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (21, 41).

Validität

Der PtGADA wurde für den Einsatz in RA-Studien entwickelt, wird vom ACR und der Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) empfohlen und ist eines der am häufigsten berichteten patient reported outcomes (PRO) in der RA (111, 113). Er gehört zu den zentralen Endpunkten in RA-Studien und gilt als zuverlässig und änderungssensitiv (111). Die Validität konnte sowohl unter Verwendung einer NRS als auch einer VAS gezeigt werden (114). Für die PsA wurden in einer multizentrischen Studie der GRAPPA die Reliabilität und Reagibilität der

PtGADA VAS gezeigt (112). Der PtGADA ist somit auch in der Indikation PsA als valider Endpunkt anzusehen.

Allgemeiner Gesundheitszustand

EQ-5D VAS (ergänzende Darstellung)

Der EQ-5D ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument, welches 1990 von der EuroQoL-Forschungsgruppe zur Erfassung des Gesundheitsstatus entwickelt wurde (115, 116). Er kann bei einer Vielzahl an Indikationen im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen eingesetzt werden und hat sich weltweit als Instrument für die klinische Forschung etabliert (117). Der EQ-5D besteht aus einem deskriptiven Teil in Form eines Fragebogens und einer VAS. Der Fragebogen dient der Selbsteinschätzung des aktuellen Gesundheitsstatus durch den Patienten in den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Ängste/Depressionen. Die VAS kann als quantitatives Maß für den Gesundheitszustand verwendet werden, das die eigene Einschätzung des Patienten widerspiegelt.

Operationalisierung

Bei der EQ-5D VAS schätzen die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer in der Regel 20 cm langen Skala im Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) ein. Höhere Werte entsprechen hier einem besseren Gesundheitszustand (39, 40, 116, 117).

Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline ergänzend dargestellt. Die EQ-5D VAS war in dieser Operationalisierung in den Studien KEEPsAKE 1 und 2 präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Der EQ-5D wird indikationsunabhängig eingesetzt und die VAS gilt als verlässliches Messinstrument für die Erfassung und insbesondere für die Veränderung des Gesundheitszustands. Die Erhebung des patientenrelevanten allgemeinen Gesundheitszustands durch die EQ-5D VAS ist adäquat, da der Patient hierbei direkt selbst über diesen Auskunft erteilt; entsprechend ist die Patientenrelevanz von Endpunkten, die mittels der EQ-5D VAS erhoben wurden, auch durch den G-BA anerkannt (21, 41, 42).

Validität

Der EQ-5D ist ein häufig verwendetes generisches Messinstrument zur Bestimmung des Gesundheitszustands (118). Der EQ-5D wurde bereits in vielen PsA-Studien verwendet und ist für unterschiedliche Erkrankungen validiert (48).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die PsA kann weitreichende und schwerwiegende Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten haben (19, 61, 119). Bei vielen PsA-Patienten vergehen Jahre, bevor ihre Erkrankung korrekt diagnostiziert wird; diese Patienten haben nachweislich schwere Gelenkschäden, ein höheres Risiko für dauerhafte Behinderungen und ein erhöhtes Risiko für Komplikationen (120). Die Schwere der Erkrankung beeinflusst wiederum die Lebensqualität der Patienten (121). Mit zunehmender Entzündung der Gelenke und mit einer steigenden Krankheitsaktivität wird die Lebensqualität eingeschränkt (22, 23, 91). Eine langfristige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beziehungsweise die Optimierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist daher bei der Therapie der Erkrankung von hoher Relevanz und stellt das Haupttherapieziel gemäß Leitlinien dar (13, 14).

Allgemein ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß den allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine „patientenrelevante Zielgröße zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen“ (122). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein breites Konzept dar, welches verschiedene Gesundheitsaspekte wie beispielsweise Fatigue, körperliche Funktionalität und Emotionalität umfasst. Die häufigsten Messinstrumente, die verwendet werden, sind generische Fragebögen wie z. B. der SF-36 (48).

SF-36 (PCS und MCS) (ergänzende Darstellung)

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches und international eingesetztes Messinstrument zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten, welches in klinischen sowie in Interventions- und Bevölkerungsstudien zum Einsatz kommt (123). Er wurde erstmals 1989 vorgestellt und umfasst zwei Komponenten zur physischen und mentalen Gesundheit der Patienten (124). Der SF-36 ist weltweit das am häufigsten eingesetzte patientenbeurteilte Instrument (125).

Operationalisierung

Im SF-36 Version 2 werden mittels 36 Fragen acht Dimensionen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) auf einer Skala von 0 (geringste Lebensqualität) bis 100 (höchste Lebensqualität) erfasst, wobei höhere Werte für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen. Aus diesen Dimensionen wurden zwei Summenscores berechnet: der PCS und der MCS. Die Berechnung des PCS und des MCS erfolgt über ein norm based scoring auf einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10, ein definiertes Minimum und Maximum haben die Summenscores daher nicht (Tabelle 4-7) (39, 40, 123).

Tabelle 4-7: Domänen und Summenskalen des SF-36-Fragebogens

Domäne	**Summenskala**
körperliche Funktionsfähigkeit körperliche Rollenfunktion körperliche Schmerzen allgemeiner Gesundheitszustand	PCS
Vitalität soziale Funktionsfähigkeit emotionale Rollenfunktion psychisches Wohlbefinden	MCS
MCS: mental health component summary score; PCS: physical health component summary score; SF-36: short form – 36	

Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung des SF-36 PCS sowie des SF-36 MCS im Vergleich zu Baseline in den Studien KEEPsAKE 1 und 2 ergänzend dargestellt.

Patientenrelevanz

Patienten mit PsA sind von einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität betroffen (91). Das Ausmaß dieser Einschränkung kann mithilfe des SF-36 durch den Patienten subjektiv eingeschätzt werden. Von Seiten des G-BA wird unter den generischen Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität der SF-36 als bevorzugt empfohlen (25). Dementsprechend wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des SF-36, bereits in anderen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung vom G-BA berücksichtigt (20, 21, 41, 42). Auch im Beratungsgespräch am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) wurde die Eignung und Patientenrelevanz des SF-36 zur Erfassung der generischen Lebensqualität in der Indikation PsA vom G-BA bestätigt (26, 42).

Validität

In klinischen Studien zu PsA ist der SF-36 das am häufigsten verwendete generische Messinstrument zur Lebensqualität (49) und seine Validität und Zuverlässigkeit wurden vielfach geprüft (125). Auch für die Indikation PsA ist der SF-36 ein verlässliches und validiertes Messinstrument (91, 126). Die Validität in der PsA wird durch die Korrelation der einzelnen Domänen des SF-36 mit klinischen Messinstrumenten zur Bestimmung der Funktionalität und der Schmerzbeurteilung sowie mit Messinstrumenten zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und der Schwere der Erkrankung bestätigt (49).

Verträglichkeit

Neben der Wirksamkeit eines Arzneimittels ist die Beurteilung der Verträglichkeit des Arzneimittels ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Prüfung. Dazu wurden im Rahmen der Studien sämtliche UE erfasst. Die Verringerung von therapieassoziierten Nebenwirkungen ist grundsätzlich als patientenrelevanter Aspekt eines zu bewertenden Arzneimittels anzusehen.

Jedoch sind nicht alle untersuchten UE direkt patientenrelevant, da beispielsweise Änderungen von Laborparametern nicht per se für den Patienten spürbar und nicht zwingend symptomatisch sind.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden die Gesamtraten für folgende UE dargestellt:

- Alle UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE (common terminology criteria for adverse events (CTCAE)-Grad 3 oder 4)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten

Die Erfassung der Schwere der UE in den Studien erfolgt gemäß CTCAE des National Cancer Institute.

Darüber hinaus werden folgende im statistischen Analyseplan präspezifizierten UESI dargestellt:

- Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE)
- Schwerwiegende Infektionen
- (Aktive) Tuberkulose
- Maligne Tumore
- Malignität außer NMSC
- (Schwerwiegende) Hypersensibilität

Zusätzlich werden für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 Gesamtraten für folgende weitere UE dargestellt:

- COVID-19 bedingte UE

Sowie für folgende UESI:

- MACE, erweitert
- Opportunistische Infektionen (ohne Tuberkulose und Herpes Zoster)
- Herpes Zoster
- Nicht melanomer Hautkrebs (non-melanoma skin cancer, NMSC)
- Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen
- Adjudizierte anaphylaktische Reaktionen

- Hepatische Ereignisse
- Reaktionen an der Injektionsstelle

Die Verträglichkeit von Risankizumab wird in diesem Dossier anhand der Safety-Population der PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sowie der pivotalen PsA-Studien KEEPsAKE 1 und 2 dargestellt.

Datenschnitte

UltIMMa-1

Die Studie UltIMMa-1 war zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers abgeschlossen und somit alle geplanten und präspezifizierten Datenschnitte der Studie verfügbar.

In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Periode B zu Woche 52 für die Bewertung des Zusatznutzens dargestellt. Als Datenschnitt für die Studie UltIMMa-1 wurde wie auch im klinischen Studienreport (clinical study report, CSR) für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Datenschnitt zu Woche 52 herangezogen.

UltIMMa-2

Die Studie UltIMMa-2 war zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers abgeschlossen und somit alle geplanten und präspezifizierten Datenschnitte der Studie verfügbar.

In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Periode B zu Woche 52 für die Bewertung des Zusatznutzens dargestellt. Als Datenschnitt für die Studie UltIMMa-2 wurde wie auch im CSR für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Datenschnitt zu Woche 52 herangezogen.

KEEPsAKE 1

Für die Studie KEEPsAKE 1 lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zwei präspezifizierte Datenschnitte vor:

- Datenschnitt zu Woche 24 zum 02. November 2020: Dieser prädefinierte Datenschnitt wurde durchgeführt, als der letzte Patient die Visite zu Woche 24 absolviert hatte. Für alle Patienten wurden alle Informationen bis zum Datum des Datenschnitts dokumentiert. Alle im Datenschnitt enthaltenen Daten wurden verblindet gegenüber dem Patienten und dem Behandler erhoben.
- Datenschnitt zu Woche 52 zum 19. April 2021: Dieser Datenschnitt wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient mindestens 52 Wochen mit Risankizumab bzw. Placebo (mit Wechsel auf Risankizumab in Periode 2) behandelt wurde. Die Verblindung wurde zu Woche 28 aufgehoben, sodass dieser Datenschnitt zum Teil auf unverblindeten Daten beruht.

In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Periode 1 zu Woche 24 dargestellt. Als Datenschnitt für die Studie KEEPsAKE 1 wurde wie auch im CSR für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Periode 1 der Datenschnitt zu Woche 24 herangezogen.

KEEPsAKE 2

Für die Studie KEEPsAKE 2 lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zwei präspezifizierte Datenschnitte vor:

- Datenschnitt zu Woche 24 zum 02. November 2020: Dieser prädefinierte Datenschnitt wurde durchgeführt, als der letzte Patient die Visite zu Woche 24 absolviert hatte. Für alle Patienten wurden alle Informationen bis zum Datum des Datenschnitts dokumentiert. Alle im Datenschnitt enthaltenen Daten wurden verblindet gegenüber dem Patienten und dem Behandler erhoben.
- Datenschnitt zu Woche 52 zum 19. April 2021: Dieser Datenschnitt wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient mindestens 52 Wochen mit Risankizumab bzw. Placebo (mit Wechsel auf Risankizumab in Periode 2) behandelt wurde. Die Verblindung wurde zu Woche 28 aufgehoben, sodass dieser Datenschnitt zum Teil auf unverblindeten Daten beruht.

In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Periode 1 zu Woche 24 dargestellt. Als Datenschnitt für die Studie KEEPsAKE 2 wurde wie auch im CSR für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Periode 1 der Datenschnitt zu Woche 24 herangezogen.

Analysezeitpunkt

UltIMMa-1, UltIMMa-2

Für die dargestellten Endpunkte der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zur Morbidität und Verträglichkeit wird grundsätzlich der Analysezeitpunkt zu Woche 52 dargestellt. Da für die Studien ein direkter Vergleich gegenüber einer ZVT vorliegt, wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risankizumab dargestellt und ein Zusatznutzen abgeleitet.

KEEPsAKE 1, KEEPsAKE 2

Im vorliegenden Dossier wird für alle Endpunkte der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit grundsätzlich der Analysezeitpunkt zu Woche 24 dargestellt. Da für die Studien kein direkter Vergleich gegenüber einer ZVT vorliegt, wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risankizumab dargestellt, auf die Ableitung eines Zusatznutzens wird jedoch verzichtet.

Imputation und Umgang mit fehlenden Werten

UltIMMa-1, UltIMMa-2

Für die Analysen der binären Endpunkte zur Morbidität wurden die fehlenden Werte mittels der Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt. Ausnahme hierfür stellen Patienten dar, die vor und nach einer Studienvisite mit fehlendem Wert als Responder klassifiziert werden. Diese

werden auch für die entsprechenden Studienvisiten als Responder angesehen. Dieses Vorgehen ist im statistischen Analyseplan (SAP) präspezifiziert.

Für die Analysen der stetigen Endpunkte zur Morbidität wurden die fehlenden Werte mittels der last observation carried forward (LOCF)-Methode ersetzt. Fehlende Werte werden dabei mit dem letzten verfügbaren, beobachteten Wert für alle Folgevisiten fortgeschrieben. Fehlende Baselinewerte werden nicht ersetzt. Dieser Umgang mit fehlenden Werten ist im SAP präspezifiziert.

KEEPsAKE 1, KEEPsAKE 2

Für die Hauptanalysen der binären Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im vorliegenden Dossier fehlende Werte mit einer modifizierten NRI-C-Analyse (Non-Responder-Imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19) imputiert, um fehlende Daten im Zusammenhang der COVID-19 Pandemie entsprechend zu adressieren. Patienten mit fehlenden Daten aufgrund einer Infektion mit COVID-19 oder aufgrund von logistischen Einschränkungen durch die Pandemie, werden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt. Patienten mit fehlenden Werten, die nicht in Zusammenhang mit COVID-19 stehen, werden für den entsprechenden Untersuchungszeitpunkt und Endpunkt als Non-Responder angesehen. Für den zusammengesetzten Endpunkt MDA wird bei fehlenden Werten innerhalb der zugrunde liegenden Einzelkomponenten eine LOCF-Methode angewendet. Dabei werden fehlende Werte durch den letzt verfügbaren, beobachteten Wert fortgeschrieben. Darüber hinaus werden Patienten, die eine Rescue-Therapie oder eine Behandlung mit Begleitmedikamenten erhalten, welche die Wirksamkeit beeinflussen könnten, als Non-Responder angesehen. Dieses Vorgehen ist im SAP für binäre Endpunkte präspezifiziert.

Im Rahmen der Analyse stetiger Endpunkte findet indirekt eine Ersetzung fehlender Werte durch die Verwendung eines mixed model for repeated measures (MMRM) statt. Für die MMRM-Analyse werden Daten, die nach Beginn einer Begleitmedikation für PsA erhoben wurden und die die Wirksamkeitsbewertung oder den Beginn einer Rescue-Therapie bedeutend beeinflussen könnten, ausgeschlossen. Dieser Umgang mit fehlenden Werten ist im SAP präspezifiziert.

Statistische Methoden der Hauptanalysen

UltIMMa-1, UltIMMa-2

Die Basis für die in diesem Dossier vorgelegten Daten zur Wirksamkeit ist der jeweilige CSR der UltIMMa-Studien (31, 32).

Die Analyse der binären Endpunkte zur Morbidität basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1), wie es auch im SAP vorgesehen ist. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wird die Risikodifferenz (RD) mit dem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert als Effektmaß berechnet. Fehlende Werte werden für binäre Endpunkte zur Morbidität mittels NRI ersetzt.

Für stetige Endpunkte zur Morbidität werden Mittelwertdifferenzen (MWD) auf Basis einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsvariablen Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1) sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable berechnet, wobei eine Ersetzung fehlender Werte gemäß der LOCF-Methode durchgeführt wird. Dies entspricht der im SAP definierten Analyse für stetige Endpunkte.Die Auswertung der binären und stetigen Endpunkte zur Morbidität erfolgt anhand der Population aller randomisierten Patienten entsprechend ihrer zugewiesenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition der ITT-Population. Für das vorliegende Dossier werden die Subgruppenanalysen zu den Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR aus den UltIMMa-Studien dargestellt. Der Placebo-Arm der Studie mit Wechsel auf Risankizumab zu Woche 16 wird im vorliegenden Dossier nicht betrachtet.

Für die Analysen zur Verträglichkeit werden für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 basierend auf einem generalisierten linearen Modell (GLM) mit Behandlung als Kovariable das relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) sowie die RD mit dem jeweiligen 95%-KI und p-Wert als Effektmaße berechnet. Für das RR wird der Log-Link verwendet, für das OR der Logit-Link und für die RD die natürliche Link-Funktion. Es werden alle UE dargestellt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation oder bis zu 105 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind.

Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgt anhand der Population aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dies enstspricht der präspezifizierten Definition der Safety-Population angewandt auf die im Dossier dargestellte PsA-Teilpopulation.

KEEPsAKE 1

Die Basis für die in diesem Dossier vorgelegten Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit ist der CSR (40).

Die Analyse der binären Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf einem CMH-Test mit den Stratifizierungsfaktoren derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline, wie es auch im SAP vorgesehen ist. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde die RD mit dem 95 %-KI und p-Wert als Effektmaß berechnet. Aufgrund gleicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen ist keine Verzerrung diesbezüglich zu erwarten, sodass das Effektmaß geeignet ist. Fehlende Werte werden für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der modifizierten NRI-C-Analyse ersetzt.

Für stetige Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden MWD auf Basis eines MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline als feste Effekte sowie dem

zugehörigen Baselinewert als Kovariable berechnet, wobei keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen wird. Dies entspricht der im SAP definierten Analyse für stetige Endpunkte.

Für Endpunkte zur Verträglichkeit werden die Anteile der Patienten mit mindestens einem UE zum Zeitpunkt zu Woche 24 dargestellt.

Die Auswertung der binären und stetigen Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt anhand der Population aller randomisierten, behandelten Patienten entsprechend der zugewiesenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Full Analysis Set (FAS).

Für die Analysen zur Verträglichkeit werden die Häufigkeiten der UE dargestellt. Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgt anhand der Population aller behandelten Patienten entsprechend der erhaltenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Safety Analysis Sets.

KEEPsAKE 2

Die Basis für die in diesem Dossier vorgelegten Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit ist der CSR (39).

Die Analyse der binären Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf einem CMH-Test mit den Stratifizierungsfaktoren derzeitige Behandlung mit mindestens einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline, wie es auch im SAP vorgesehen ist. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde die RD mit dem 95 %-KI und p-Wert als Effektmaß berechnet. Aufgrund gleicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen ist keine Verzerrung diesbezüglich zu erwarten, sodass das Effektmaß geeignet ist. Fehlende Werte werden für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der modifizierten NRI-C-Analyse ersetzt.

Für stetige Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden mittels MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen derzeitige Behandlung mit mindestens einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable die MWD als Effektmaß berechnet, wobei keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen wird. Dies entspricht der im SAP definierten Analyse für stetige Endpunkte.

Für Endpunkte zur Verträglichkeit werden die Anteile der Patienten mit mindestens einem UE zum Zeitpunkt zu Woche 24 dargestellt.

Die Auswertung der binären und stetigen Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt anhand der Population aller randomisierten, behandelten Patienten

entsprechend der zugewiesenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des FAS.

Für die Analysen zur Verträglichkeit werden die Häufigkeiten der UE dargestellt. Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgt anhand der Population aller behandelten Patienten entsprechend der erhaltenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Safety Analysis Sets.

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 Heterogenitätsschätzung[5] 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

[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.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand 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 (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.

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Vor Durchführung der Meta-Analyse werden die infrage kommenden Studien auf Vergleichbarkeit der Fragestellung, des Studiendesigns, der Studienpopulation, der Intervention und der Endpunkte geprüft. Die zugrundeliegenden PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sind Replikationsstudien und basieren auf identischen Studienprotokollen, haben gleiche Ein- und Ausschlusskriterien und eine gleiche Operationalisierung der Endpunkte. Hinsichtlich der Fragestellung und Intervention sind die Studien ebenso identisch, da beide Studien die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab (150 mg) im Vergleich zu Placebo oder Ustekinumab (45 bzw. 90 mg bezogen auf das Patientengewicht) untersuchten. Bezüglich der Patientenpopulation schlossen beide Studien erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer PsO ein. Für das vorliegende Dossier wurde aus dieser Patientenpopulation die Subpopulation der Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR betrachtet. Es ist davon auszugehen, dass beide Studien auch hinsichtlich der Patientenpopulation homogen sind.

Um dies zu untersuchen, werden für die oben beschriebenen Subpopulationen der Studien (Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR) sowohl die demografischen als auch die krankheitsspezifischen Charakteristika, die zu Studienbeginn erhoben wurden, dargestellt und es wird auf Unterschiede zwischen den beiden Studien in den einzelnen Merkmalen eingegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

[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.

Methodik der Meta-Analysen

Für das vorliegende Dossier lagen Daten auf Patientenebene vor. Von der Cochrane Collaboration werden Meta-Analysen auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) als Goldstandard für die Zusammenfassung klinischer Daten angesehen (122). Auch das IQWiG gibt an, dass Meta-Analysen, die auf Basis der IPD der relevanten Studien durchgeführt werden, eine höhere Aussagekraft haben (122). Da die relevanten Studien identische Protokolle hatten, sind, aus klinischer und methodischer Sicht, systematische Unterschiede in den Patientencharakteristika, Interventionen oder Endpunkten zwischen den Studien als mögliche Ursachen für Heterogenität auszuschließen. Um die Heterogenität zwischen den Studien dennoch beurteilen zu können, wird das Ergebnis des Interaktionstests berichtet. Dabei wird in die entsprechenden Modelle der Interaktionsterm Behandlung*Studie eingefügt und der p-Wert dieser Interaktion berichtet.

Im Folgenden werden IPD-Meta-Analysen mit festen Effekten verwendet, da sowohl von einer homogenen Studienlage ausgegangen werden kann, als auch die Anwendung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten im Fall sehr weniger Studien (weniger als fünf) an ihre Grenzen stößt und die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist (122).

Die Effektschätzer werden basierend auf gepoolten Daten, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, berechnet. Zusätzlich wird die Studie als weiterer Effekt mit in das Modell aufgenommen. Für stetige Variablen wird die ANCOVA verwendet. Die ANCOVA schließt folglich Behandlung, Studie und gemäß dem Studien-SAP den Ausgangswert der stetigen Variablen sowie die Stratifizierungsvariablen in das Modell ein. Die Meta-Analyse für binäre Variablen (Responderanalysen) basiert dementsprechend auf einem CMH-Test mit Behandlung, Studie und den Stratifizierungsvariablen. Die Analyse der UE wird ausschließlich stratifiziert nach Studie mit dem generalisierten linearen Modell durchgeführt.

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

Anders als in der Meta-Analyse mit aggregierten Daten, werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse üblicherweise nicht in Form von Forest-Plots dargestellt. Auch die zusätzliche Bestimmung von weiteren, in der klassischen Meta-Analyse üblichen Heterogenitätsmaßen (z. B. I^2, Cochran's Q) wird in der IPD-Meta-Analyse nicht als sinnvoll erachtet. Um aber die Ergebnisse zu visualisieren, werden für die einzelnen Endpunkte die Effektschätzer und die dazugehörigen Konfidenzintervalle in Form von Forest Plots dargestellt.

KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2

Da die Studien KEEPsAKE 1 und 2 keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung verzichtet.

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.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren.

Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Da keine direkt oder indirekt vergleichende Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel und einer ZVT vorliegt, werden für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 keine Sensitivitätsanalysen im vorgelegten Dossier dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

– Geschlecht
– Alter

– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

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

Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet, da aufgrund der geringen Anzahl an Patienten der PsA-Teilpopulation nicht von aussagekräftigen Ergebnissen der Subgruppenanalysen ausgegangen werden kann.

Da die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden, werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

[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.

adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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 ist[12].

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 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 potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

[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, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[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.

- *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.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (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 4-8: 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**
KEEPsAKE 1 (M16-011)	ja[a]	ja	laufend	erste Periode 24 Wochen, zweite Periode 184 Wochen[b] 1. Datenschnitt nach 24 Wochen, 2. Datenschnitt nach 52 Wochen (Safety Follow-up) finaler Datenschnitt nach Studienende	Risankizumab 150 mg zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen, Placebo[b]
KEEPsAKE 2 (M15-998)	ja[a]	ja	laufend	erste Periode 24 Wochen, zweite Periode 184 Wochen[b] 1. Datenschnitt nach 24 Wochen, 2. Datenschnitt nach 52 Wochen (Safety Follow-up) finaler Datenschnitt nach Studienende	Risankizumab 150 mg zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen, Placebo[b]

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
IMMerge (M16-766)[c]	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Risankizumab 150 mg zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen, Secukinumab 300 mg zu Baseline, Woche 1, Woche 2, Woche 3, Woche 4 und anschließend alle 4 Wochen
IMMvent (M16-010)[c]	ja[d]	ja	abgeschlossen	44 Wochen[e]	Risankizumab 150 mg zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen, Adalimumab 80 mg zu Baseline, 40 mg in Woche 1 und anschließend alle 2 Wochen
UltIMMa-1 (M16-008)[c]	ja[d]	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Risankizumab 150 mg zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen, Ustekinumab 45 mg oder 90 mg zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen, Placebo
UltIMMa-2 (M15-995)[c]	ja[d]	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Risankizumab 150 mg zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen, Ustekinumab 45 mg oder 90 mg zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen, Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
M16-002	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Risankizumab 150 mg alle 4 Wochen, Risankizumab 150 mg zu Baseline, Woche 4 und 16, Risankizumab 150 mg zu Baseline und Woche 12, Risankizumab 75 mg zu Baseline, Placebo

a: In der Indikation Psoriasis-Arthritis

b: Patienten im Placebo-Arm wechselten nach 24 Wochen in den Risankizumab-Arm. Die Behandlung wurde unverblindet fortgesetzt.

c: Studie in der Indikation Plaque-Psoriasis. Es wurden Patienten mit Plaque-Psoriasis mit oder ohne Psoriasis-Arthritis eingeschlossen.

d: In der Indikation Plaque-Psoriasis

e: 16 Wochen Parallelvergleich, danach Re-Randomisierung des Adalimumab-Arms in Abhängigkeit des Ansprechens

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Aufgelistet sind alle RCTs mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel, die im vorliegenden Anwendungsgebiet laufend sind oder durchgeführt wurden (Stand: 29.09.2021). Zusätzlich sind RCTs in der Indikation PsO dargestellt, in die Patienten mit oder ohne PsA eingeschlossen wurden, und in denen das zu bewertende Arzneimittel mit einer ZVT verglichen wurde.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
KEEPsAKE 1 (M16-011)	kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
KEEPsAKE 2 (M15-998)	kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
M16-002	kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert); zu kurze Studiendauer (16 Wochen)
IMMerge (M16-766)	Studie in der Indikation Plaque-Psoriasis; unzureichende Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten mit aktiver PsA (keine Klassifizierung der Patienten nach CASPAR)
IMMvent (M16-010)	Studie in der Indikation Plaque-Psoriasis; unzureichende Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten mit aktiver PsA (keine Klassifizierung der Patienten nach CASPAR); zu kurze Studiendauer (16 Wochen Parallelvergleich, danach Re-Randomisierung des Adalimumab-Arms in Abhängigkeit des Ansprechens)
CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 sind keine vergleichenden Studien gegenüber der ZVT. Dementsprechend werden diese Studien nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens verwendet. Dennoch wird anhand der pivotalen placebokontrollierten PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 der medizinische Nutzen auf Grundlage der Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Risankizumab-Behandlung in Abschnitt 4.3.1.3 ergänzend dargestellt.

Die Studie M16-002 wird nicht dargestellt, da kein Vergleich mit der ZVT erfolgt und die Studiendauer zu kurz ist.

Die Studien IMMerge, IMMvent, UltIMMa-1 und UltIMMa-2 waren für die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risankizumab im Anwendungsgebiet PsO ausgelegt. In diesen Studien sind auch Patienten mit einer PsA enthalten, da PsO-Patienten mit oder ohne einer PsA eingeschlossen wurden. Die Population wird im vorliegenden Dossier als PsA-Teilpopulation bezeichnet.

In den PsO-Studien IMMerge und IMMvent wurde Risankizumab gegenüber Secukinumab bzw. Adalimumab verglichen – beide Vergleichstherapien wurden vom G-BA als ZVT in der PsA festgelegt (92). Die Studienpopulationen umfassten eine Teilpopulation an Patienten mit einer bestätigten oder vermuteten PsA (IMMerge: Risankizumab N = 27, Secukinumab N = 23; IMMvent: Risankizumab N = 57, Adalimumab N = 62). In den beiden PsA-Teilpopulationen ist die PsA-Erkrankung unzureichend charakterisiert, da die Patienten nicht anhand der CASPAR-Kriterien klassifiziert wurden. Folglich kann retrospektiv nicht bestimmt werden, ob bei diesen Patienten eine aktive PsA vorlag. Zusätzlich war die Studiendauer mit 16 Wochen für den Parallelvergleich in der Studie IMMvent zu kurz. Aufgrund dieser Unsicherheiten werden im vorliegenden Dossier Daten zu relevanten Endpunkten nicht in Abschnitt 4.3.1.3

dargestellt oder zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, auch wenn die vorliegende Evidenz die positive Wirksamkeit von Risankizumab gegenüber Secukinumab und Adalimumab unterstützt.

In den PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurde Risankizumab gegenüber Ustekinumab verglichen. Ustekinumab ist ebenfalls in der vom G-BA fesgelegten Liste als ZVT in der PsA definiert (92). Die Studienpopulationen umfassen wie auch bei den oben beschriebenen PsO-Studien eine PsA-Teilpopulation (UltIMMa-1: Risankizumab N = 57, Ustekinumab N = 11; UltIMMa-2: Risankizumab N = 37, Ustekinumab N = 15). Die eingeschlossenen PsA-Patienten wurden nach CASPAR-Kriterien beurteilt. Die Studien werden daher in den Studienpool relevanter Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Ergebnisse zur Teilpopulation der PsA-Patienten in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Bei den PsO-Studien, vor allem der UltIMMa-1 und UltIMMa-2, muss beachtet werden, dass diese für die Indikation PsO durchgeführt wurden, nicht für die PsA. Daher sind verschiedene Rahmenbedingungen wie das Studiendesign, die Durchführung durch Dermatologen sowie die Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien nicht komplett deckungsgleich mit denen der im Dossier ergänzend dargestellten PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2. Dennoch lassen sich aus allen vier PsO-Studien für die jeweils verfügbare PsA-Teilpopulation anhand verschiedener Morbiditätsendpunkte trotz des Heranziehens dieser kleineren Patientenpopulation die deutlichen Vorteile einer Behandlung mit Risankizumab gegenüber den ZVT Ustekinumab, Adalimumab und Secukinumab erkennen.

In den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2, die zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen sich statistisch signifikante Vorteile sowohl für die Remission (DAS28-CRP), die Haut- (PASI75 und PASI90) als auch für die Gelenksymptomatik (SJC28). Die Darstellung der Ergebnisse auf Endpunktebene der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 findet für die Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR statt, die im vorliegenden Dossier als PsA-Teilpopulation bezeichnet wird. Für die Darstellung im Dossier werden hierfür Analysen aus den Studiendokumenten herangezogen.

Von einer weiteren Anpassung der PsA-Teilpopulation im Rahmen des Dossiers wird abgesehen, da die Einschränkung auf die Patienten mit labelkonformer Vortherapie bezogen auf die PsA zu einer weiteren Reduktion der betrachteten Patientenpopulation führen würde, was die Aussagekraft der Ergebnisse weiter einschränkt. Zudem waren die Studien für PsO-Patienten gedacht, was sich auch in den BL-Charakteristika widerspiegelt. Die PsA-Teilpopulation der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ist durch die Anwendung der CASPAR-Kriterien hinreichend klassifiziert, um die Übertragbarkeit aus den PsO-Studien in die Indikation der PsA zu gewährleisten und somit einen Zusatznutzen für Patienten mit aktiver PsA und gleichzeitig mittelschwerer bis schwerer PsO ableiten zu können. Daher wird auf Grundlage der Evidenz der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 aufgrund der aufgeführten methodischen Limitationen ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet, der die zahlreichen beobachteten Vorteile von Risankizumab abbildet.

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.

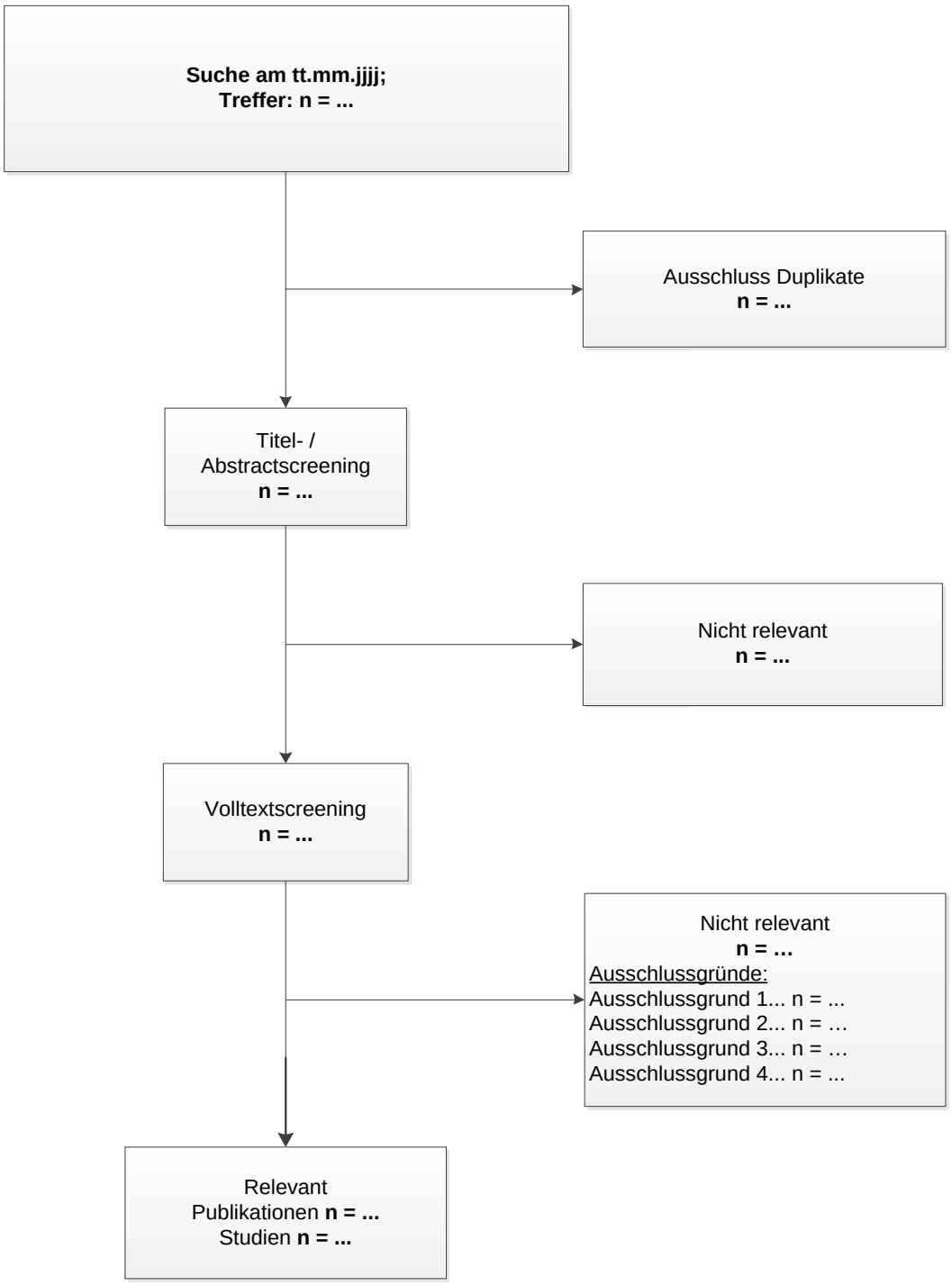

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

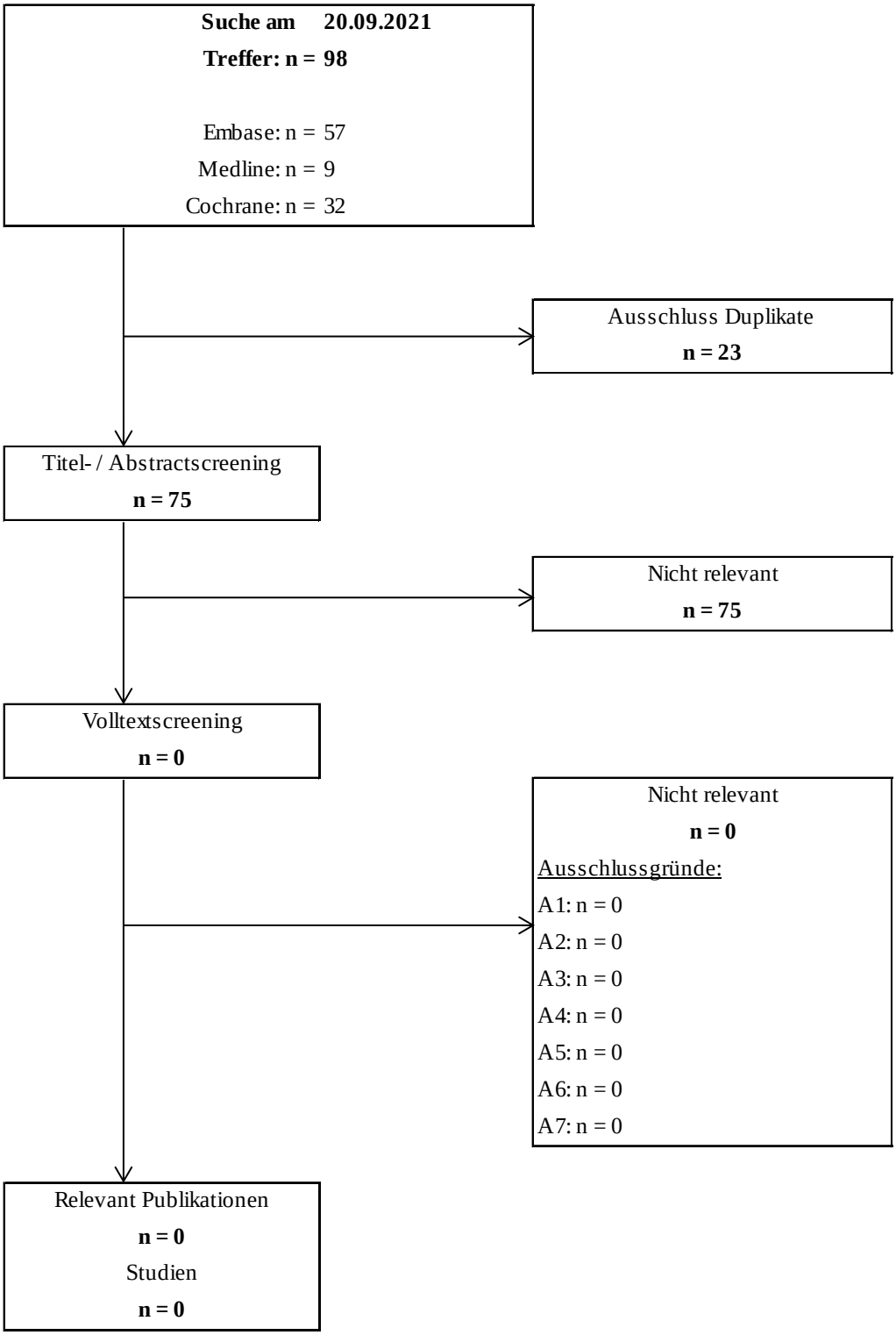

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCTs mit Risankizumab fand am 20.09.2021 statt und erzielte insgesamt 98 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n = 23) verblieben

75 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden alle 75 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Eine Sichtung der Volltexte war daher nicht notwendig (Anhang 4-C).

Es wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Bei der bibliografischen Literaturrecherche wurden nur Studien berücksichtigt, die im vorliegenden Anwendungsgebiet PsA durchgeführt wurden.

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 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ 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[b]	-	-	-	-

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.

b: Bei der der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurden nur Studien berücksichtigt, die im vorliegenden Anwendungsgebiet PsA durchgeführt wurden.

PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die Studienregistersuche ergab keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Neben der Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und dem ICTRP wurde eine Suche in den Studienergebnisdatenbanken des AMIce sowie im Suchportal der EMA durchgeführt. Die Suche in den Ergebnisdatenbanken wurde beschränkt auf Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken des AMIce und der EMA ergab keine relevanten Treffer.

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

Stand der Information ist der 20.09.2021.

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 4-8) 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 4-11: 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 / Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
UltIMMa-1 und UltIMMa-2	Risankizumab (Plaque Psoriasis) (Vorgangsnummer 2019-06-01-D-453) Beschlusstext (127) Tragende Gründe zum Beschluss (128)	ja	nein[b]	nein[b]

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 / Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
	Zusammenfassende Dokumentation (129) Dossier Module 1,3B und 4B (130-132) Nutzenbewertung IQWiG Auftrag A19-41 (133) Nutzenbewertung IQWiG Addendum Auftrag A19-41 (134)			

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

b: Bei der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurden nur Studien berücksichtigt, die im vorliegenden Anwendungsgebiet PsA durchgeführt wurden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 21. September 2021.

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 4-12: 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						
placebokontrolliert						
KEEPsAKE 1 (M16-011; NCT03675308)	ja	ja	nein	ja (40)	ja (135-137)	nein
KEEPsAKE 2 (M15-998; NCT03671148)	ja	ja	nein	ja (39)	ja (138-140)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
UltIMMa-1 (M16-008; NCT02684370)	nein	ja	nein	ja (31)	ja (141-144)	ja (127-134)
UltIMMa-2 (M15-995; NCT02684357)	nein	ja	nein	ja (32)	ja (145-148)	ja (127-134)

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesauschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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.

Tabelle 4-13: 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**
UltIMMa-1	randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo- und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie sowie für eine Therapie mit Ustekinumab (entsprechend der lokalen Fachinformation) geeignet sind.	Risankizumab 150 mg (n = 304) Ustekinumab 45/90 mg (n = 100) Placebo (n = 102), Woche 16 Umstellung von Placebo auf Risankizumab (n = 97) PsA-Teilpopulation[a]: Risankizumab 150 mg (n = 35) Ustekinumab 45/90 mg (n = 8)	Behandlung: 40 Wochen Studiendauer: 52 Wochen Nach Beendigung der Studie wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben in eine offene Weiterführungsstudie (OLE) zu wechseln. Patienten, die nicht daran teilnahmen, hatten in Woche 56 die letzte Follow-up-Visite. Patienten, die in die OLE wechselten, hatten zu Woche 52 die letzte Follow-up-Visite.	International (Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Japan, Korea, Tschechische Republik, USA) 02/2016 – 09/2017	Primäre Endpunkte: PASI90 zu Woche 16 sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Weitere Endpunkte zum PASI Weitere Endpunkte zum sPGA Endpunkte zur PSS Endpunkte zur Nagelpsoriasis (NAPSI) Endpunkte zur palmoplantaren Psoriasis (PPASI) Endpunkte zur Kopfhautpsoriasis (PSSI) Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

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**
						Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) Unerwünschte Ereignisse
UltIMMa-2	randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo- und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie sowie für eine Therapie mit Ustekinumab (entsprechend der lokalen Fachinformation) geeignet sind.	Risankizumab 150 mg (n = 294) Ustekinumab 45/90mg (n = 99) Placebo (n = 98), Woche 16 Umstellung von Placebo auf Risankizumab (n = 94) <u>PsA-Teilpopulation</u>[a]: Risankizumab 150 mg (n = 19) Ustekinumab 45/90 mg (n = 6)	Behandlung: 40 Wochen Studiendauer: 52 Wochen Nach Beendigung der Studie wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben in eine offene Weiterführungsstudie (OLE) zu wechseln. Patienten, die nicht daran teilnahmen, hatten in Woche 56 die letzte Follow-up-Visite. Patienten, die in die OLE wechselten, hatten zu Woche 52 die letzte Follow-up-Visite.	International (Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Mexiko, Polen, Portugal, Spanien, USA) 03/2016 – 09/2017	<u>Primäre Endpunkte:</u> PASI90 zu Woche 16 sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Weitere Endpunkte zum PASI Weitere Endpunkte zum sPGA Endpunkte zur PSS Endpunkte zur Nagelpsoriasis (NAPSI) Endpunkte zur palmoplantaren Psoriasis (PPASI) Endpunkte zur Kopfhautpsoriasis (PSSI)

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**
						Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) Unerwünschte Ereignisse
KEEPsAKE 1 (M16-011)	randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit mäßig bis stark aktiver PsA, die ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber mindestens einem nicht-biologischen csDMARD gezeigt haben.	Risankizumab 150 mg zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen (n = 483) Placebo 150 mg zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen (n = 481) Wechsel auf Risankizumab nach 24 Wochen	Run-in: 35 Tage Screeningperiode Behandlung: In der ersten Periode erfolgt die Behandlung bis Woche 24 und wird anschließend in Periode 2 (Behandlungswechsel aller Patienten zu Risankizumab) bis Woche 208 unverblindet fortgesetzt. Der Follow-up-Zeitraum besteht aus einer Abschlussvisite 12 Wochen nach der letzten Dosis von Risankizumab. Ein zusätzlicher Follow-up-Anruf erfolgt	International (Argentinien, Australien, Belgien, Bosnien und Herzegowina, Brasilien, Bulgarien, Chile, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Polen, Portugal, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit ACR20-Ansprechen zu Woche 24 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> • Domänenübergreifende Krankheitsaktivität • Krankheitsaktivität • Gelenksymptomatik • Enthesitis und Daktylitis • Hautsymptomatik • Axiale Beteiligung

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**
				weitere 8 Wochen später, um den Status laufender Nebenwirkungen/ schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) oder das Auftreten neuer Nebenwirkungen/ SUE zu bestimmen. Studiendauer: 03/2019 – laufend Geplante und durchgeführte Datenschnitte: Interimanalyse - Analyse des primären Endpunkts, Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkte: 02. November 2020 (letzte Visite zu Woche 24: 08 Oktober 2020) 2. Datenschnitt nach 52 Wochen (Safety	Taiwan, Tschechien, UK, Ukraine, Ungarn, USA) 03/2019 – laufend (Periode 1 ist abgeschlossen)	• Körperlicher Funktionsstatus • Morgen-steifigkeit • Schmerz • Fatigue • Patientenberich-tete globale Krankheits-aktivität • Allgemeiner Gesundheits-zustand • Gesundheits-bezogene Lebensqualität Verträglichkeit

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**
				Follow-up): 19. April 2021 Langzeiteffektivitäts-analyse: Finaler Datenschnitt nach Studienende zur Langzeitverträglich-keitsanalyse		
KEEPsAKE 2 (M15-998)	randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit mäßig bis stark aktiver PsA, bestehend aus nicht mehr als 50 % der Probanden mit einem unzureichenden Ansprechen (fehlende Wirksamkeit nach mindestens 12 Wochen Therapiedauer) oder Unverträglichkeit gegenüber ≤ 2 bDMARD-Therapien. Die verbleibende Studienpopulation beinhaltet Probanden, die ein	Risankizumab 150 mg zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen (n = 224) Placebo 150 mg zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen (n = 219) Wechsel auf Risankizumab nach 24 Wochen	Run-in: 35 Tage Screeningperiode Behandlung: In der ersten Periode erfolgt die Behandlung bis Woche 24 und wird anschließend in Periode 2 (Behandlungswechsel aller Patienten zu Risankizumab) bis Woche 208 unverblindet fortgesetzt. Der Follow-up-Zeitraum besteht aus einer Abschlussvisite 12 Wochen nach der letzten Dosis von Risankizumab. Ein zusätzlicher Follow-	International (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Neuseeland, Polen, Portugal, Schweden, Spanien, Südafrika, UK, Ungarn, USA)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit ACR20-Ansprechen zu Woche 24 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> • Domänenüber-greifende Krank-heitsaktivität • Krankheits-aktivität • Gelenk-symptomatik • Enthesitis und Daktylitis • Haut-symptomatik • Axiale Beteiligung

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**
		unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber ≥ 1 csDMARDs Therapie aufweisen.		up-Anruf erfolgt weitere 8 Wochen später, um den Status laufender Nebenwirkungen/ schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) oder das Auftreten neuer Nebenwirkungen/ SUE zu bestimmen. Studiendauer: 03/2019 – laufend Geplante und durchgeführte Datenschnitte: Interimanalyse - Analyse des primären Endpunkts, Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkte: 02. November 2020 (letzte Visite zu Woche 24: 22. Juni 2020)		• Körperlicher Funktionsstatus • Morgen-steifigkeit • Schmerz • Fatigue • Patientenberich-tete globale Krankheits-aktivität • Allgemeiner Gesundheits-zustand • Gesundheits-bezogene Lebensqualität Verträglichkeit

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**
				2. Datenschnitt nach 52 Wochen (Safety Follow-up): 19. April 2021 Langzeiteffektivitäts-analyse: Finaler Datenschnitt nach Studienende zur Langzeitverträglich-keitsanalyse		

a: PsA-Teilpopulation (Patienten mit aktiver PsA nach CASPAR)

ACR: American College of Rheumatology; bDMARD: biologisches DMARD; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DLQI: dermatology life quality index; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EQ-5D-5L: EuroQol-5 dimensions 5 levels; NAPSI: nail psoriasis severity index; PASI: psoriasis area and severity index; PPASI: palmoplantar PASI; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSS: psoriasis symptoms scale; PSSI: psoriasis scalp severity index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sPGA: static physician's global assessment; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UltIMMa-1, UltIMMa-2, KEEPsAKE 1, KEEPsAKE 2)

Studie	**Risankizumab**	**Vergleichs-therapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
UltIMMa-1	Woche 0 und Woche 4: Subkutane Injektion von 150 mg Risankizumab Nach Woche 4: Subkutane Injektion von 150 mg Risankizumab alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40)	Woche 0 und Woche 4: Subkutane Injektion von 45 mg (für Patienten ≤ 100 kg) bzw. 90 mg (für Patienten > 100 kg) Ustekinumab Nach Woche 4: Subkutane Injektion von 45 mg (für Patienten ≤ 100 kg) bzw. 90 mg (für Patienten > 100 kg) Ustekinumab alle 12 Wochen	• Stabile Dosen von Begleittherapien bei chronischen Erkrankungen sind zulässig, soweit diese im Rahmen der Einschlusskritierien erlaubt waren. • Für den Fall, dass ein Patient eine unerträgliche Zunahme der Psoriasis-Symptome erfährt, wird der Patient aus der Studie ausgeschlossen, um eine Notfallbehandlung zu einzuleiten. • Für behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse ist eine symptomatische Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes erlaubt. • PsA-Teilpopulation: Patienten mit aktiver PsA nach CASPAR
UltIMMa-2	Woche 0 und Woche 4: Subkutane Injektion von 150 mg Risankizumab Nach Woche 4: Subkutane Injektion von 150 mg Risankizumab alle 12 Wochen (Woche 16, 28 und 40)	Woche 0 und Woche 4: Subkutane Injektion von 45 mg (für Patienten ≤ 100 kg) bzw. 90 mg (für Patienten > 100 kg) Ustekinumab Nach Woche 4: Subkutane Injektion von 45 mg (für Patienten ≤ 100 kg) bzw. 90 mg (für Patienten > 100 kg) Ustekinumab alle 12 Wochen	• Stabile Dosen von Begleittherapien bei chronischen Erkrankungen sind zulässig, soweit diese im Rahmen der Einschlusskritierien erlaubt waren. • Für den Fall, dass ein Patient eine unerträgliche Zunahme der Psoriasis-Symptome erfährt, wird der Patient aus der Studie ausgeschlossen, um eine Notfallbehandlung zu einzuleiten. • Für behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse ist eine symptomatische Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes erlaubt. • PsA-Teilpopulation: Patienten mit aktiver PsA nach CASPAR
KEEPsAKE 1	Risankizumab 150 mg s.c. zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen	Placebo 150 mg s.c. zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen Wechsel auf Risankizumab nach 24 Wochen	• Patienten mussten vor Studieneinschluss auf mindestens ein nicht-biologisches csDMARD ein unzureichendes Ansprechen gezeigt haben. • Eine aktuelle Behandlung mit einem nicht-biologischen csDMARD wurde nicht vorausgesetzt, eine begleitende Behandlung mit bis zu zwei nicht-biologischen csDMARDs war möglich. • Die begleitende Therapie mit einem nicht-biologischen csDMARD musste mindestens zwölf Wochen vor Baseline begonnen haben. Innerhalb der vier Wochen vor der Baselinevisite musste die Dosierung stabil sein und die Patienten

Studie	**Risankizumab**	**Vergleichs-therapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			führten die Behandlung wie in den vier Wochen vor Studieneinschluss fort. Änderungen der Dosierung wurden nur aus Verträglichkeits- oder Sicherheitsgründen vorgenommen. • Erlaubte Begleittherapien waren NSAIDs, Paracetamol, niedrigpotente Opiate (Tramadol, Codein oder Hydrocodon, einzeln oder in Kombination mit Paracetamol), orale Kortikosteroide (äquivalent zu Prednison ≤ 10 mg/Tag), oder inhalative Kortikosteroide zur Krankheitsstabilisierung. • Bei Patienten, die zu Woche 16 kein ausreichendes Ansprechen zeigten, konnte im Rahmen der Einschlusskriterien die Hintergrundtherapie entsprechend dem Studienprotokoll angepasst werden.
KEEPsAKE 2	Risankizumab 150 mg s.c. zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen	Placebo 150 mg s.c. zu Baseline, Woche 4 und anschließend alle 12 Wochen Wechsel auf Risankizumab nach 24 Wochen	• Patienten, bestehend aus nicht mehr als 50 % der Probanden mit einem unzureichenden Ansprechen (fehlende Wirksamkeit nach mindestens 12 Wochen Therapiedauer) oder Unverträglichkeit gegenüber ≤ 2 bDMARD-Therapien. Die verbleibende Studienpopulation beinhaltet Probanden, die ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber ≥ 1 csDMARD-Therapien aufweisen. • Eine aktuelle Behandlung mit einem nicht-biologischen csDMARD wurde nicht vorausgesetzt, eine begleitende Behandlung mit bis zu zwei nicht-biologischen csDMARDs war möglich. • Die begleitende Therapie mit einem nicht-biologischen csDMARD musste mindestens zwölf Wochen vor Baseline begonnen haben. Innerhalb der vier Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation musste die Dosierung stabil sein und die Patienten führten die Behandlung wie in den vier Wochen vor Studieneinschluss fort. Änderungen der Dosierung wurden nur aus Verträglichkeits- oder Sicherheitsgründen vorgenommen. • Erlaubte Begleittherapien waren NSAIDs, Paracetamol, niedrigpotente Opiate (Tramadol, Codein oder

Studie	**Risankizumab**	**Vergleichs-therapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			Hydrocodon, einzeln oder in Kombination mit Paracetamol), orale Kortikosteroide (äquivalent zu Prednison ≤ 10 mg/Tag), oder inhalative Kortikosteroide zur Krankheitsstabilisierung. • Bei Patienten, die zu Woche 16 kein ausreichendes Ansprechen zeigten, konnte im Rahmen der Einschlusskriterien die Hintergrundtherapie entsprechend des Studienprotokolls angepasst werden.
bDMARD: biologisches DMARD; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan			

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.

Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PsA-Teilpopulation)

	UltIMMa-1		**UltIMMa-2**	
Merkmal	**Risankizumab**	**Ustekinumab**	**Risankizumab**	**Ustekinumab**
PsA-Teilpopulation	**N = 57**	**N = 11**	**N = 37**	**N = 15**
Alter, Jahre				
MW (SD)	53,7 (12,1)	55,5 (13,5)	50,3 (13,2)	54,6 (11,7)

	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
Merkmal	**Risankizumab**	**Ustekinumab**	**Risankizumab**	**Ustekinumab**
Geschlecht, n (%)				
weiblich	20 (35,1)	8 (72,3)	12 (32,4)	6 (40,0)
männlich	37 (64,9)	3 (27,3)	25 (67,6)	9 (60,0)
BMI, kg/m²				
MW (SD)	30,5 (6,5)	31,6 (10,0)	31,5 (6,3)	32,1 (6,3)
Population: PsA-Teilpopulation (Patienten mit aktiver PsA nach CASPAR)				
BMI: body mass index; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PsA-Teilpopulation)

	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
Merkmal	**Risankizumab**	**Ustekinumab**	**Risankizumab**	**Ustekinumab**
PsA-Teilpopulation	**N = 57**	**N = 11**	**N = 37**	**N = 15**
CASPAR, Score				
n (fehlende)	57 (0)	11 (0)	37 (0)	15 (0)
MW (SD)	3,5 (0,7)	3,6 (0,7)	3,7 (0,53)	4,1 (0,9)
PASI				
n (fehlende)	57 (0)	11 (0)	37 (0)	15 (0)
MW (SD)	20,9 (7,2)	20,6 (5,7)	19,3 (7,2)	19,4 (5,8)
BSA				
n (fehlende)	57 (0)	11 (0)	37 (0)	15 (0)
MW (SD)	26,4 (12,7)	30,9 (16,3)	23,6 (16,6)	19,1 (9,7)
HAQ-DI				
n (fehlende)	53 (4)	10 (1)	32 (5)	14 (1)
MW (SD)	0,70 (0,6)	0,98 (0,8)	0,59 (0,7)	0,54 (0,6)
TJC28				
n (fehlende)	52 (5)	10 (1)	30 (7)	14 (1)
MW (SD)	7,6 (7,0)	7,9 (8,3)	2,4 (3,7)	4,9 (4,7)
SJC28				
n (fehlende)	52 (5)	10 (1)	30 (7)	14 (1)
MW (SD)	3,2 (4,6)	3,7 (5,1)	1,2 (2,7)	2,3 (3,1)

	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
Merkmal	**Risankizumab**	**Ustekinumab**	**Risankizumab**	**Ustekinumab**
PtGADA				
n (fehlende)	53 (4)	10 (1)	32 (5)	14 (1)
MW (SD)	52,5 (28,1)	54,1 (25,5)	47,2 (28,3)	35,4 (29,0)
Pain (VAS)				
n (fehlende)	53 (4)	10 (1)	32 (5)	14 (1)
MW (SD)	47,5 (29,5)	56,4 (30,6)	40,7 (29,8)	46,9 (27,0)
DAS28-CRP				
n (fehlende)	52 (5)	10 (1)	30 (7)	14 (1)
MW (SD)	3,9 (1,3)	4,2 (1,7)	2,9 (1,30)	3,4 (1,3)

Population: PsA-Teilpopulation (Patienten mit aktiver PsA nach CASPAR)

BSA: body surface area; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; DAS28-CRP: disease activity score mit 28 Gelenken – C-reaktives Protein; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PASI: psoriasis area and severity index; PsA: Psoriasis-Arthritis; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SJC28: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 28 Gelenken; TJC28: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 28 Gelenken; VAS: visuelle Analogskala

Studiendesign

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

Insgesamt wurden 506 Patienten in der Studie UltIMMa-1 in einem Verhältnis von 3:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab: N = 304; Ustekinumab: N = 100; Placebo: N = 102). In der Studie UltIMMa-2 wurden 491 Patienten ebenfalls in einem Verhältnis von 3:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab: N = 294; Ustekinumab: N = 99; Placebo: N = 98). Die Dauer der Studien betrug insgesamt 52 Wochen. Als koprimäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten, die von Baseline bis zu Woche 16 eine 90%ige Verbesserung des PASI erreichten (PASI90) und zu Woche 16 einen sPGA von 0 oder 1

aufwiesen, definiert. Patienten im Placebo-Arm erhielten ab Woche 16 Risankizumab. Auf eine Darstellung der Ergebnisse des Placebo-Arms beider Studien wird verzichtet.

PsA-Teilpopulation

Die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 waren für die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risankizumab im Anwendungsgebiet PsO ausgelegt. In diesen Studien sind auch Patienten mit einer PsA enthalten, da PsO-Patienten mit oder ohne PsA eingeschlossen wurden. Bei Patienten mit einer diagnostizierten oder vermuteten PsA-Historie wurde im Rahmen des Screenings zusätzlich der CASPAR-Score erhoben, um diese Studienteilnehmer als Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR klassifizieren zu können. Dementsprechend sind in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR enthalten.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse des CSR für die Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR (PsA-Teilpopulation) zu den in den Studien erhobenen PsA-spezifischen Endpunkten im Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Für Wirksamkeitsendpunkte basiert diese PsA-Teilpopulation auf der ITT-Population und für die Verträglichkeitsendpunkte auf der Safety-Population.

Bei den PsO-Studien, vor allem der UltIMMa-1 und UltIMMa-2, muss beachtet werden, dass diese für die Indikation PsO durchgeführt wurden, nicht für die PsA. Daher sind verschiedene Rahmenbedingungen wie das Studiendesign, die Durchführung durch Dermatologen sowie die Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien nicht komplett deckungsgleich mit denen der im Dossier ergänzend dargestellten PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2. Dennoch lassen sich aus allen vier PsO-Studien für die jeweils verfügbare PsA-Teilpopulation anhand verschiedener Morbiditätsendpunkte trotz des Heranziehens dieser kleineren Patientenpopulation die deutlichen Vorteile einer Behandlung mit Risankizumab gegenüber den ZVT Ustekinumab, Adalimumab und Secukinumab erkennen.

In den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2, die zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, zeigen sich statistisch signifikante Vorteile sowohl für die Remission (DAS28-CRP), die Haut- (PASI75 und PASI90) als auch für die Gelenksymptomatik (SJC28). Die Darstellung der Ergebnisse auf Endpunktebene der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 findet für die Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR statt, die im vorliegenden Dossier genannte PsA-Teilpopulation. Für die Darstellung im Dossier werden hierfür Analysen aus den Studiendokumenten herangezogen.

Von einer weiteren Anpassung der PsA-Teilpopulation im Rahmen des Dossiers wird abgesehen, da die Einschränkung auf die Patienten mit labelkonformer Vortherapie bezogen auf die PsA zu einer weiteren Reduktion der betrachteten Patientenpopulation führen würde, was die Aussagekraft der Ergebnisse weiter einschränkt. Zudem waren die Studien für PsO-Patienten gedacht, was sich auch in den BL-Charakteristika widerspiegelt. Die PsA-Teilpopulation der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ist durch die Anwendung der CASPAR-Kriterien hinreichend klassifiziert, um die Übertragbarkeit aus den PsO-Studien in die Indikation der PsA zu gewährleisten und somit einen Zusatznutzen für Patienten mit aktiver

PsA und gleichzeitig mittelschwerer bis schwerer PsO ableiten zu können. Daher wird auf Grundlage der Evidenz der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 aufgrund der aufgeführten methodischen Limitationen ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet, der die zahlreichen beobachteten Vorteile von Risankizumab abbildet.

Charakterisierung der PsA-Teilpopulation für die RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2

UltIMMa-1

Bezüglich der demografischen Charakteristika der Patienten waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Das durchschnittliche Alter lag im Risankizumab-Arm bei 53,7 Jahren und im Ustekinumab-Arm bei 55,5 Jahren. Der durchschnittliche BMI lag bei 30,5 kg/m^2 im Risankizumab-Arm und bei 31,6 kg/m^2 im Ustekinumab-Arm. Lediglich bezüglich des Geschlechtes zeigte sich, aufgrund der geringen Patientenzahlen, ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Risankizumab-Arm lag der Anteil an Frauen bei 35,1 % und im Ustekinumab-Arm bei 72,3 %.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika waren die beiden Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar. Im Mittel lag der CASPAR-Score bei 3,5 im Risankizumab-Arm und bei 3,6 im Ustekinumab-Arm. Der mittlere PASI zu Studienbeginn betrug 20,9 im Risankizumab-Arm und 20,6 im Ustekinumab-Arm. Die durchschnittlichen Werte der betroffenen BSA (Risankizumab-Arm: 26,4; Ustekinumab-Arm: 30,9), HAQ-DI (Risankizumab-Arm: 0,70; Ustekinumab-Arm: 0,98), TJC28 (Risankizumab-Arm: 7,6; Ustekinumab-Arm: 7,9), SJC28 (Risankizumab-Arm: 3,2; Ustekinumab-Arm: 3,7) und DAS28-CRP (Risankizumab-Arm: 3,9; Ustekinumab-Arm: 4,2) zeigten sich ebenfalls vergleichbar. Für den PtGADA lag der Wert zu Studienbeginn durchnittlich bei 52,5 im Risankizumab-Arm und bei 54,1 im Ustekinumab-Arm. Für die Pain VAS zeigten sich im Mittel mit 47,5 im Risankizumab-Arm und 56,4 im Ustekinumab-Arm vergleichbare Werte.

UltIMMa-2

Bezüglich der demografischen Charakteristika der Patienten waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Das durchschnittliche Alter lag im Risankizumab-Arm bei 50,3 Jahren und im Ustekinumab-Arm bei 54,6 Jahren. Im Risankizumab-Arm lag der Anteil an Frauen bei 32,4 % und im Ustekinumab-Arm bei 40,0 %. Der durchschnittliche BMI lag bei 31,5 kg/m^2 im Risankizumab-Arm und bei 32,1 kg/m^2 im Ustekinumab-Arm.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika waren die beiden Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar. Im Mittel lag der CASPAR-Score bei 3,7 im Risankizumab-Arm und bei 4,1 im Ustekinumab-Arm. Der mittlere PASI zu Studienbeginn betrug 19,3 im Risankizumab-Arm und 19,4 im Ustekinumab-Arm. Die durchschnittlichen Werte für BSA (Risankizumab-Arm: 23,6; Ustekinumab-Arm: 19,1), HAQ-DI (Risankizumab-Arm: 0,59; Ustekinumab-Arm: 0,54), TJC28 (Risankizumab-Arm: 2,4; Ustekinumab-Arm: 4,9), SJC28 (Risankizumab-Arm: 1,2; Ustekinumab-Arm: 2,3) und DAS28 (Risankizumab-Arm: 2,9; Ustekinumab-Arm: 3,4) zeigten sich ebenfalls vergleichbar. Für den PtGADA lag der Wert zu Studienbeginn durschnittlich bei 47,2 im Risankizumab-Arm und bei 35,4 im Ustekinumab-

Arm. Für die Pain VAS zeigten sich im Mittel mit 40,7 im Risankizumab-Arm und 46,9 im Ustekinumab-Arm vergleichbare Werte.

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die beiden UltIMMa-Studien sind aus mehreren Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die gemäß Zulassung vorausgesetzten Vortherapien wurden in den Ein- und Ausschlusskriterien der für die Bewertung des Zusatznutzens definierten Teilpopulation berücksichtigt. Die Diagnose- und Behandlungskriterien entsprechen in den Studien den Empfehlungen der deutschen Leitlinie. Die Dosierung und Verabreichung von Ustekinumab und von Risankizumab entspricht in beiden Studien ebenfalls den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Des Weiteren wurden beide Studien vorwiegend in Industrieländern durchgeführt Es konnten für die UltIMMa-Studien keine Hinweise identifiziert werden, die einer Übertragbarkeit widersprechen würden.

Studie KEEPsAKE 1

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KEEPsAKE 1	
Merkmal	**Risankizumab**	**Placebo**
Gesamtpopulation	**N = 483**	**N = 481**
Alter, Jahre		
n (fehlende)	483 (0)	481 (0)
MW (SD)	51,3 (12,2)	51,2 (12,1)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	231 (47,8)	247 (51,4)
männlich	252 (52,2)	234 (48,6)
BMI (kg/m²)		
n (fehlende)	483 (0)	481 (0)
MW (SD)	30,7 (6,4)	30,3 (6,2)

	KEEPsAKE 1	
Merkmal	**Risankizumab**	**Placebo**
Population: Full Analysis Set BMI: body mass index; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	KEEPsAKE 1	
	Risankizumab	**Placebo**
Gesamtpopulation	**N = 483**	**N = 481**
Dauer der PsA-Symptome, Jahre		
n (fehlende)	483 (0)	481 (0)
MW (SD)	7,14 (6,98)	7,09 (7,71)
Dauer der PsA-Diagnose, n (%)		
≤ 5 Jahre	247 (51,1)	258 (53,6)
> 5 – ≤ 10 Jahre	118 (24,4)	108 (22,5)
> 10 Jahre	118 (24,4)	115 (23,9)
Minimal disease activity (MDA) für PsA – n (%)		
ja	2 (0,4)	6 (1,2)
nein	481 (99,6)	475 (98,8)
Vorhandensein einer Nagelpsoriasis – n (%)		
ja	309 (64,0)	338 (70,6)
nein	174 (36,0)	141 (29,4)
fehlend	0 (0,0)	2 (0,0)
Psoriatische Spondylitis, n (%)		
ja	94 (19,5)	95 (19,8)
nein	389 (80,5)	386 (80,2)
TJC28		
n (fehlende)	483 (0)	481 (0)
MW (SD)	10,3 (6,70)	10,4 (6,16)
SJC28		
n (fehlende)	483 (0)	481 (0)
MW (SD)	6,8 (4,46)	7,0 (4,51)

Merkmal	KEEPsAKE 1	
	Risankizumab	Placebo
CASPAR-Klassifikationskriterien, Score		
n (fehlende)	483 (0)	481 (0)
MW (SD)	4,3 (0,97)	4,4 (0,94)
HAQ-DI		
n (fehlende)	482 (1)	479 (2)
MW (SD)	1,15 (0,66)	1,17 (0,65)
Psoriasis BSA, n (%)		
< 3 %	210 (43,5)	209 (43,5)
≥ 3 %	273 (56,5)	272 (56,5)
BSA-PsO[a]		
n (fehlend)	273 (0)	272 (0)
MW (SD)	16,8 (19,71)	16,5 (20,83)
PASI[a]		
n (fehlende)	273 (0)	271 (1)
MW (SD)	10,89 (10,05)	10,04 (10,44)
PASDAS		
n (fehlende)	285 (198)	269 (212)
MW (SD)	6,45 (k. A.)	6,35 (k. A)
DAPSA		
n (fehlende)	482 (1)	479 (2)
MW (SD)	45,60 (k. A)	45,31 (k. A)
Modified total sharp score (PsA-mTSS)		
n (fehlende)	460 (23)	460 (21)
MW (SD)	13,04 (29,87)	13,49 (29,03)
Modifizierter nail psoriasis severity index (mNAPSI)[b]		
n (fehlende)	309 (0)	338 (0)
MW (SD)	18,13 (16,44)	16,56 (16,05)
Patient's assessment of pain score (PAP) (mm auf einer 100-mm horizontalen visuellen Analogskala (VAS))		
n (fehlende)	482 (1)	479 (2)
MW (SD)	57,1 (22,57)	57,1 (22,61)
PtGADA		
n (fehlende)	466 (17)	461 (20)
MW (SD)	61,3 (17,64)	62,4 (16,99)

Merkmal	KEEPsAKE 1	
	Risankizumab	Placebo
Daktylitis zu Baseline (Leeds dactylitis index, LDI), n (%)		
> 0	148 (30,6)	147 (30,6)
= 0	335 (69,4)	334 (69,4)
Daktylitis zu Baseline[c]		
n (fehlende)	148 (0)	147 (0)
MW (SD)	98,62 (120,36)	92,46 (125,48)
DAS28-CRP		
n (fehlende)	482 (1)	479 (2)
MW (SD)	4,90 (1,01)	4,92 (0,95)
EQ-5D (VAS), mm		
n (fehlende)	482 (1)	477 (4)
MW (SD)	53,0 (20,86)	52,7 (21,22)
SF-36 PCS		
n (fehlende)	482 (1)	477 (4)
MW (SD)	35,24 (8,09)	35,15 (7,69)
SF-36 MCS		
n (fehlende)	482 (1)	477 (4)
MW (SD)	44,77 (10,67)	45,59 (10,87)

a: Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 %

b: Patienten mit Nagelpsoriasis zu Baseline

c: Patienten mit Vorhandensein einer Daktylitis (LDI > 0)

Population: Full Analysis Set

BSA: body surface area; BSA-PsO: body surface area-psoriasis; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DAS: disease activity score; EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; k. A: keine Angabe; LDI: Leeds dactylitis index; MCS: mental health component summary score; MDA: minimal disease activity; mNAPSI: modified nail psoriasis severity index; mTSS: modified total sharp score; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PAP: patient's assessment of pain; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary score; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: short form – 36; SJC28: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 28 Gelenken; TJC28: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 28 Gelenken; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation – medizinische Vorgeschichte und Begleitbehandlung nach Behandlungsarm in der RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KEEPsAKE 1	
Merkmal	**Risankizumab**	**Placebo**
Gesamtpopulation	**N = 483**	**N = 481**
aktuelle csDMARD-Therapie, n (%)		
ja	366 (75,8)	364 (75,7)
nein	117 (24,2)	117 (24,3)
csDMARD-Therapie zu Baseline, n (%)		
csDMARD (jegliche)	366 (75,8)	364 (75,7)
MTX (jegliche)	314 (65,0)	315 (65,5)
MTX	294 (60,9)	286 (59,5)
MTX + weiteres csDMARD	20 (4,1)	29 (6,0)
csDMARD ohne MTX	52 (10,8)	49 (10,2)
Sulfasalazin, ohne MTX (jegliche)	20 (4,1)	22 (4,6)
Leflunomid, ohne MTX (jegliche)	28 (5,8)	19 (4,0)
Apremilast, ohne MTX (jegliche)	4 (0,8)	8 (1,7)
keine	117 (24,2)	117 (24,3)
NSAID zu Baseline, n (%)		
ja	296 (61,3)	314 (65,3)
nein	187 (38,7)	167 (34,7)
Kortikosteroide zu Baseline, n (%)		
ja	101 (20,9)	87 (18,1)
nein	382 (79,1)	394 (81,9)
MTX als Begleittherapie zu Baseline – n (%)		
ja	314 (65,0)	315 (65,5)
nein	169 (35,0)	166 (34,5)

Population: Full Analysis Set

csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-20: Patientenstatus in der RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KEEPsAKE 1	
	Risankizumab	**Placebo**
Gesamtpopulation	**N = 483**	**N = 481**
Patienten mit Abbruch der Studienmedikation[a]	16 (3,3)	18 (3,7)
UE	4 (0,8)	4 (0,8)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	5 (1,0)	6 (1,2)
Lost to follow-up	0 (0,0)	2 (0,4)
fehlende Wirksamkeit	1 (0,2)	2 (0,4)
andere	2 (0,4)	3 (0,6)
COVID-19 Erkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)
logistische Einschränkungen wegen COVID-19	5 (1,0)	2 (0,4)

a: Darstellung beruht auf allen angegebenen Abbruchgründen, wodurch es zu Mehrfachzählungen kommen kann.

Population: Full Analysis Set

COVID-19: coronavirus disease 2019; N: Anzahl Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Studiendesign der RCT KEEPsAKE 1

Die Studie KEEPsAKE 1 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab im Vergleich zu Placebo untersucht. Patienten wurden in 42 Ländern in Nord- und Mittelamerika, Europa, Asien und Ozeanien rekrutiert. In die Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschlossen mit mäßig bis stark aktiver PsA, die ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber mindestens einem nicht-biologischen csDMARD gezeigt haben.

Bei Studieneinschluss konnten Patienten begleitend mit bis zu zwei nicht-biologischen csDMARDs (z. B. Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin in einer stabilen Dosis ≥ 4 Wochen vor Baseline) weiterbehandelt werden. Ebenso waren nicht steroidale Entzündungshemmer oder Schmerzmittel sowie Opiate (Tramadol, Codein oder Hydrocodon, einfach oder in Kombination mit Paracetamol) und bestimmte Kortikosteroide (stabile Dosis ≥ 1 Woche vor Baseline) als Begleitmedikation entsprechend dem Studienprotokoll zulässig. Eine vorangegangene Therapie mit weiteren Kortikosteroiden, anderen Opiaten, einem Januskinase (JAK)-Inhibitor oder einem anderen bDMARD waren für den Einschluss in die Studie nicht zulässig.

In die Studie KEEPsAKE 1 wurden Patienten im Verhältnis von 1:1 in zwei Behandlungsarme (Risankizumab 150 mg: N = 483, Placebo 150 mg: N = 481) randomisiert. In der ersten Periode erfolgte die Behandlung bis Woche 24 und wird anschließend in Periode 2 (Behandlungswechsel aller Patienten zu Risankizumab) bis Woche 208 unverblindet fortgesetzt. Der Follow-up-Zeitraum besteht aus einer Abschlussvisite 12 Wochen nach der letzten Dosis von Risankizumab. Ein zusätzlicher Follow-up-Anruf erfolgt weitere 8 Wochen

später, um den Status laufender Nebenwirkungen/SUE oder das Auftreten neuer Nebenwirkungen/SUE zu bestimmen.

Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen, dass Patienten, die unzureichend auf die Therapie ansprechen (keine mindestens 20%ige Verbesserung in TJC und/oder SJC im Vergleich zu Baseline an zwei aufeinanderfolgenden Visiten, beginnend ab Woche 32), die Studienmedikation abbrechen. Folglich ist aufgrund der Definition der erstmögliche Zeitpunkt, an dem die Studienmedikation abgebrochen werden kann, zu Woche 36.

Zu Woche 16 kann bei Patienten ohne Ansprechen (Patienten, die keine 20%ige Verbesserung im TJC und SJC zu Woche 12 und 16 erreichen) eine Anpassung der Hintergrundtherapie erfolgen. Diese umfasst die Initiierung oder Anpassung von NSAIDs, Schmerzmitteln sowie oralen Kortikosteroiden. Außerdem konnte eine Kortikosteroidinjektion in ein peripheres Gelenk, einen Triggerpunkt, einen Tenderpunkt, eine Bursa oder eine Enthese erfolgen. Insgesamt durften die Patienten maximal zwei nicht-biologische csDMARDs erhalten. Das therapeutische Vorgehen in der KEEPsAKE 1 entsprach damit bezogen auf die Anpassung der Therapie bei Nichtansprechen dem in der Versorgung üblichen Vorgehen für die Behandlung von Patienten mit PsA.

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse von Periode 1 betrachtet.

Charakterisierung der Studienpopulationen für RCT KEEPsAKE 1

Das durchschnittliche Alter lag sowohl im Risankizumab-Arm als auch im Placebo-Arm bei ca. 51 Jahren. Im Risankizumab-Arm waren ca. 48 % der Patienten weiblich, im Placebo-Arm waren es ca. 51 % der Patienten. Der mittlere BMI lag bei Patienten im Risankizumab-Arm bei 30,7 kg/m^2, im Placebo-Arm lag dieser bei 30,3 kg/m^2.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren beide Behandlungsarme konsistent. Die durchschnittliche Dauer der PsA-Symptome betrug in beiden Armen ca. 7,1 Jahre. Die Krankheitsdauer seit Beginn der PsA-Diagnose war bei 51,1 % der Patienten im Risankizumab-Arm fünf Jahre und weniger, bei 24,4 % war sie fünf bis zehn Jahre und bei 24,4 % lag sie bei zehn Jahren und darüber. Im Placebo-Arm verteilte sich dies im Wesentlichen ähnlich mit 53,6 % der Patienten mit einer Erkrankungsdauer von fünf Jahren und weniger, 22,5 % von fünf bis zehn Jahren und 23,9 % von zehn Jahren und darüber.

Bezüglich der medizinischen Vorgeschichte und der Begleitbehandlung zu Baseline sind die Behandlungsarme vergleichbar.

Hinsichtlich der Anzahl vorangegangener Therapien mit csDMARDs sind die beiden Behandlungsarme weitgehend vergleichbar: Der Anteil der Patienten, die zusätzlich zur Studienmedikation mit einer csDMARD-Therapie behandelt wurden, lag im Risankizumab-Arm bei 75,8 %, im Placebo-Arm lag der Anteil bei 75,7 %. Der Anteil der Patienten, die NSAIDs zu Baseline einnahmen, lag im Risankizumab-Arm bei 61,3 %, im Placebo-Arm bei 65,3 %. Außerdem wurden 20,9 % der Patienten im Risankizumab-Arm und 18,1 % der Patienten im Placebo-Arm zu Baseline mit Kortikosteroiden behandelt.

Insgesamt ist von einer guten Vergleichbarkeit der beiden Studienarme auszugehen.

Studie KEEPsAKE 2

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KEEPsAKE 2	
Merkmal	**Risankizumab**	**Placebo**
Gesamtpopulation	**N = 224**	**N = 219**
Alter, Jahre		
n (fehlende)	224 (0)	219 (0)
MW (SD)	53,1 (12,53)	52,7 (12,64)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	124 (55,4)	120 (54,8)
männlich	100 (44,6)	99 (45,2)
BMI (kg/m²)		
n (fehlende)	224 (0)	219 (0)
MW (SD)	31,5 (7,98)	31,2 (6,81)
Population: Full Analysis Set BMI: body mass index; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	**KEEPsAKE 2**	
	Risankizumab	**Placebo**
Gesamtpopulation	**N = 224**	**N = 219**
Dauer der PsA-Diagnose, n (%)		
≤ 5 Jahre	110 (49,1)	102 (46,6)
> 5 – ≤ 10 Jahre	50 (22,3)	61 (27,9)
> 10 Jahre	64 (28,6)	56 (25,6)
Dauer der PsA-Diagnose, Jahre		
n (fehlende)	224 (0)	219 (0)
MW (SD)	8,2 (8,24)	8,2 (8,29)
MDA für PsA – n (%)		
ja	5 (2,2)	5 (2,3)
nein	219 (97,8)	214 (97,7)

Merkmal	KEEPsAKE 2	
	Risankizumab	Placebo
CASPAR-Klassifikationskriterien, Score		
n (fehlende)	224 (0)	219 (0)
MW (SD)	4,2 (0,83)	4,3 (0,79)
TJC28		
n (fehlende)	224 (0)	219 (0)
MW (SD)	11,8 (6,81)	11,1 (6,36)
SJC28		
n (fehlende)	224 (0)	219 (0)
MW (SD)	8,1 (4,83)	8,1 (5,15)
PtGADA		
n (fehlende)	224 (0)	219 (0)
MW (SD)	55,0 (23,52)	57,0 (23,09)
PAP		
n (fehlende)	224 ()	219 ()
MW (SD)	55,0 (23,53)	57,0 (23,09)
HAQ-DI		
n (fehlende)	224 (0)	219 (0)
MW (SD)	1,10 (0,62)	1,13 (0,63)
Psoriasis BSA, n (%)		
< 3 %	101 (45,1)	100 (45,7)
≥ 3 %	123 (54,9)	119 (54,3)
BSA-PsO[a]		
n (fehlende)	123 (0)	119 (0)
MW (SD)	12,5 (15,44)	11,7 (14,85)
PASI[a]		
n (fehlende)	123 (0)	119 (0)
MW (SD)	7,74 (6,70)	8,35 (9,94)
PASDAS		
n (fehlende)	83 (141)	111 (108)
MW (SD)	6,26 (k. A.)	6,43 (k. A.)
DAPSA		
n (fehlende)	224 (0)	219 (0)
MW (SD)	47,66 (k. A.)	48,00 (k. A.)
Daktylitis zu Baseline (Leeds dactylitis index, LDI), n (%)		
> 0	40 (17,9)	57 (26,0)
= 0	184 (82,1)	160 (73,1)
fehlend	0 (0,0)	2 (0,9)

Merkmal	KEEPsAKE 2	
	Risankizumab	Placebo
Daktylitis zu Baseline (LDI)[b]		
n (fehlende)	40 (0)	57 (0)
MW (SD)	78,94 (98,41)	109,83 (155,31)
DAS28-CRP		
n (fehlende)	224 (0)	219 (0)
MW (SD)	4,92 (0,98)	4,86 (1,05)
Psoriatische Spondylitis, n (%)		
ja	48 (21,4)	39 (17,8)
nein	176 (78,6)	180 (82,2)
EQ-5D (VAS), mm		
n (fehlende)	224 (0)	219 (0)
MW (SD)	56,1 (22,20)	54,2 (22,43)
SF-36 PCS		
n (fehlende)	224 (0)	219 (0)
MW (SD)	35,61 (8,77)	35,16 (9,07)
SF-36 MCS		
n (fehlende)	224 (0)	219 (0)
MW (SD)	45,32 (11,70)	45,26 (11,71)

a: Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 %

b: Patienten mit Vorhandensein einer Daktylitis (LDI > 0)

Population: Full Analysis Set

BSA: body surface area; BSA-PsO: body surface area-psoriasis; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DAS: disease activity score mit 28 Gelenken; EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; k. A.: keine Angabe; LDI: Leeds dactylitis index; MCS: mental health component summary score; MDA: minimal disease activity; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PAP: patient's assessment of pain; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary score; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF 36: short form – 36; SJC28: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 28 Gelenken; TJC28: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 28 Gelenken; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation – medizinische Vorgeschichte und Begleitbehandlung nach Behandlungsarm in der RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KEEPsAKE 2	
Merkmal	**Risankizumab**	**Placebo**
Gesamtpopulation	**N = 224**	**N = 219**
Anzahl vorangegangener bDMARD-Therapien, n (%)		
0	119 (53.1)	118 (53.9)
≥ 1	105 (46.9)	101 (46.1)
csDMARD-Therapie zu Baseline, n (%)		
csDMARD (jegliche)	141 (62,9)	129 (58,9)
MTX (jegliche)	110 (49,1)	99 (45,2)
MTX	102 (45,5)	89 (40,6)
MTX + weiteres csDMARD	8 (3,6)	10 (4,6)
csDMARD ohne MTX	31 (13,8)	30 (13,7)
Sulfasalazin, ohne MTX (jegliche)	9 (4,0)	9 (4,1)
Leflunomid, ohne MTX (jegliche)	12 (5,4)	15 (6,8)
Apremilast, ohne MTX (jegliche)	9 (4,0)	5 (2,3)
keine	83 (37,1)	90 (41,1)
MTX als Begleittherapie zu Baseline – n (%)		
ja	110 (49,1)	99 (45,2)
nein	114 (50,9)	120 (54,8)
NSAID zu Baseline, n (%)		
ja	141 (62,9)	145 (66,2)
nein	83 (37,1)	74 (33,8)
Kortikosteroide zu Baseline, n (%)		
ja	28 (12,5)	22 (10,0)
nein	196 (87,5)	197 (90,0)

Population: Full Analysis Set

bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-24: Patientenstatus in der RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KEEPsAKE 2	
	Risankizumab	**Placebo**
Gesamtpopulation	**N = 224**	**N = 219**
Patienten mit Abbruch der Studienmedikation[a]	11 (4,9)	24 (11,0)
UE	2 (0,9)	5 (2,3)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	4 (1,8)	9 (4,1)
Lost to follow-up	2 (0,9)	2 (0,9)
fehlende Wirksamkeit	5 (2,2)	10 (4,6)
andere	0 (0,0)	1 (0,5)
COVID-19 Erkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)
logistische Einschränkungen wegen COVID-19	2 (0,9)	0 (0,0)

a: Darstellung beruht auf allen angegebenen Abbruchgründen, wodurch es zu Mehrfachzählungen kommen kann.

Population: Full Analysis Set

COVID-19: coronavirus disease 2019; N: Anzahl Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Studiendesign der RCT KEEPsAKE 2

Die Studie KEEPsAKE 2 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab im Vergleich zu Placebo untersucht. Patienten wurden in 21 Ländern in Nord- und Südamerika, Europa, Afrika und Ozeanien rekrutiert. In die Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit mäßig bis stark aktiver PsA, bestehend aus nicht mehr als 50 % der Probanden mit einem unzureichenden Ansprechen (fehlende Wirksamkeit nach mindestens 12 Wochen Therapiedauer) oder Unverträglichkeit gegenüber ≤ 2 bDMARD-Therapien. Die verbleibende Studienpopulation beinhaltet Probanden, die ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber ≥ 1 csDMARD-Therapie aufweisen.

Bei Studieneinschluss konnten Patienten begleitend mit bis zu zwei nicht-biologischen csDMARDs (z. B. Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin in einer stabilen Dosis ≥ 4 Wochen vor Baseline) weiterbehandelt werden. Ebenso waren nicht steroidale Entzündungshemmer oder Schmerzmittel sowie Opiate (Tramadol, Codein oder Hydrocodon, einfach oder in Kombination mit Paracetamol) und bestimmte Kortikosteroide (stabile Dosis ≥ 1 Woche vor Baseline) als Begleitmedikation entsprechend dem Studienprotokoll zulässig. Eine vorangegangene Therapie mit weiteren Kortikosteroiden, andere Opiate, einem JAK-Inhibitor oder einem anderen bDMARD waren für den Einschluss in die Studie nicht zulässig.

In die Studie KEEPsAKE 2 wurden Patienten im Verhältnis von 1:1 in zwei Behandlungsarme (Risankizumab 150 mg: N = 224, Placebo 150 mg: N = 219) randomisiert. In der ersten Periode erfolgte die Behandlung bis Woche 24 und wird anschließend in Periode 2 (Behandlungswechsel aller Patienten zu Risankizumab) bis Woche 208 unverblindet

fortgesetzt. Der Follow-up-Zeitraum besteht aus einer Abschlussvisite 12 Wochen nach der letzten Dosis von Risankizumab. Ein zusätzlicher Follow-up-Anruf erfolgt weitere 8 Wochen später, um den Status laufender Nebenwirkungen/SUE oder das Auftreten neuer Nebenwirkungen/SUE zu bestimmen.

Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen, dass Patienten, die unzureichend auf die Therapie ansprechen (keine mindestens 20%ige Verbesserung in TJC und/oder SJC im Vergleich zu Baseline an zwei aufeinanderfolgenden Visiten, beginnend ab Woche 32), die Studienmedikation abbrechen. Folglich ist aufgrund der Definition der erstmögliche Zeitpunkt, an dem die Studienmedikation abgebrochen werden kann, zu Woche 36.

Zu Woche 16 kann bei Patienten ohne Ansprechen (Patienten, die keine 20%ige Verbesserung im TJC und SJC zu Woche 12 und 16 erreichen) eine Anpassung der Hintergrundtherapie erfolgen. Diese umfasst die Initiierung oder Anpassung von NSAIDs, Schmerzmitteln sowie oralen Kortikosteroiden. Außerdem konnte eine Kortikosteroidinjektion in ein peripheres Gelenk, einen Triggerpunkt, einen Tenderpunkt, eine Bursa oder eine Enthese erfolgen. Insgesamt durften die Patienten maximal zwei nicht-biologische csDMARDs erhalten. Das therapeutische Vorgehen in der KEEPsAKE 2 entsprach damit, bezogen auf die Anpassung der Therapie bei Nichtansprechen dem in der Versorgung üblichen Vorgehen für die Behandlung von Patienten mit PsA.

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse von Periode 1 betrachtet.

Charakterisierung der Studienpopulationen für RCT KEEPsAKE 2

Das durchschnittliche Alter lag sowohl im Risankizumab-Arm als auch im Placebo-Arm bei ca. 53 Jahren. In beiden Behandlungsarmen waren ca. 55 % der Patienten weiblich. Der mittlere BMI lag bei Patienten im Risankizumab-Arm bei 31,5 kg/m^2, im Placebo-Arm lag dieser bei 31,2 kg/m^2.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren beide Behandlungsarme konsistent. Die Dauer der PsA-Diagnose war mit durchschnittlich 8,2 Jahren in beiden Armen identisch. Die Krankheitsdauer war bei 49,1 % der Patienten im Risankizumab-Arm fünf Jahre und weniger, bei 22,3 % war sie fünf bis zehn Jahre und bei 28,6 % lag sie bei zehn Jahren und darüber. Im Placebo-Arm verteilte sich dies im Wesentlichen ähnlich mit 46,6 % der Patienten mit einer Erkrankungsdauer von fünf Jahren und weniger, 27,9 % von fünf bis zehn Jahren und 25,6 % von zehn Jahren und darüber.

Bezüglich der medizinischen Vorgeschichte und der Begleitbehandlung zu Baseline sind die Behandlungsarme vergleichbar. Hinsichtlich der Anzahl vorangegangener bDMARD-Therapien sind die beiden Behandlungsarme weitgehend vergleichbar: Im Risankizumab-Arm hatten 46,9 % der Patienten mindestens eine vorangegangene bDMARD-Therapie, im Placebo-Arm waren es 46,1 %. Der Anteil der Patienten, die MTX als Begleittherapie erhalten haben, lag im Risankizumab-Arm bei 49,1 %, im Placebo-Arm bei 45,2 %. Der Anteil der Patienten, die NSAIDs zu Baseline einnahmen, lag im Risankizumab-Arm bei 62,9 %, im Placebo-Arm

bei 66,2 %. Außerdem wurden 12,5 % der Patienten im Risankizumab-Arm und 10,0 % der Patienten im Placebo-Arm zu Baseline mit Kortikosteroiden behandelt.

Insgesamt ist von einer guten Vergleichbarkeit der beiden Studienarme auszugehen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 wurden weltweit durchgeführt. Die Studienpopulation bestand in der KEEPsAKE 1 zu ca. 94 % und in der KEEPsAKE 2 zu ca. 97 % aus weißen Studienteilnehmern. Aufgrund der Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter, zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation im Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die in den Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
UltIMMa-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Replikationsstudien. Die Randomisierung der Studienteilnehmer in die drei Behandlungsarme Risankizumab, Ustekinumab oder Placebo erfolgte mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz im Verhältnis 3:1:1. Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein interaktives Response Technologie System (Interactive Response Technology, IRT), wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert auf Basis des Gewichts (≤ 100 kg; > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist-Vorbehandlung (0; ≥ 1). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Studien wurden im Double-Dummy-Design durchgeführt. Endpunkte wurden gemäß dem Studienprotokoll berichtet, daher kann von einer ergebnisunabhängigen Berichtserstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die beiden Studien als niedrig bewertet.

Da die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene verzichtet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität[a]	Symptomatik[b]	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
UltIMMa-1	ja	ja	ja	nein	ja
UltIMMa-2	ja	ja	ja	nein	ja
KEEPsAKE 1	ja	ja	ja	ja	ja
KEEPsAKE 2	ja	ja	ja	ja	ja

a: Umfasst (domänenübergreifende) Krankheitsaktivität.
b: Umfasst Hautsymptomatik und allgemeinen Gesundheitszustand.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.7dargestellt.
UltIMMa-2	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.7dargestellt.
KEEPsAKE 1	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.7dargestellt.
KEEPsAKE 2	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.7dargestellt.
UE: unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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
UltIMMa-1	Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7dargestellt.					
UltIMMa-2	Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7dargestellt.					
KEEPsAKE 1	Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7dargestellt.					
KEEPsAKE 2	Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7dargestellt.					
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7dargestellt. Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird der Endpunkt Mortalität nicht dargestellt.

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellt.

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Remission und Krankheitsaktivität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 DAS28-CRP – RCT

Tabelle 4-29: Operationalisierung von DAS28-CRP

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Der DAS28-CRP setzt sich aus den Parametern TJC28, SJC28, PtGADA und CRP zusammen. Die Berechnung des Gesamtscores des DAS28-CRP wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der DAS28-CRP wurde zu Baseline, Woche 16, Woche 28 und Woche 52 erhoben. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des DAS28-CRP zwischen Baseline und Woche 52 basierend auf der ITT-Population, eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem DAS28-CRP > 0 zu Baseline dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsvariablen Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1) sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Als Imputationsmethode wurde LOCF verwendet.
UltIMMa-2	Der DAS28-CRP setzt sich aus den Parametern TJC28, SJC28, PtGADA und CRP zusammen. Die Berechnung des Gesamtscores des DAS28-CRP wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der DAS28-CRP wurde zu Baseline, Woche 16, Woche 28 und Woche 52 erhoben. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des DAS28-CRP zwischen Baseline und Woche 52 basierend auf der ITT-Population, eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem DAS-28-CRP > 0 zu Baseline dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsvariablen Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1) sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Als Imputationsmethode wurde LOCF verwendet.
KEEPsAKE 1	Der DAS28-CRP wird für die KEEPsAKE 1 nicht dargestellt.
KEEPsAKE 2	Der DAS28-CRP wird für die KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: disease activity score 28; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; PsA: Psoriasis-Arthritis; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; SJC28: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 28 Gelenken; TJC28: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 28 Gelenken; TNF: Tumornekrosefaktor	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DAS28-CRP 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
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease Activity Score 28; ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Der Endpunkt wird für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt DAS28-CRP für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Tabelle 4-31: Ergebnisse für DAS28-CRP aus RCT UltIMMa-1 und RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Veränderung des DAS28-CRP zu Woche 52									
UltIMMa-1	36	4,52 (k. A.)	2,90 (k. A.)	-1,38 (0,20)	6	4,91 (k. A.)	4,29 (k. A.)	-0,31 (0,47)	-1,07 [-2,08; -0,05] 0,039
UltIMMa-2	9	4,49 (k. A.)	2,35 (k. A.)	-1,89 (0,34)	8	4,00 (k. A.)	2,42 (k. A.)	-1,74 (0,39)	-0,14 [-1,22; 0,93] 0,782
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	45	4,51 (k. A.)	2,79 (k. A.)	-1,88 (0,19)	14	4,39 (k. A.)	3,22 (k. A.)	-1,05 (0,30)	-0,83 [-1,54; -0,13] 0,022
Interaktionstest									0,333

Imputationsmethode: LOCF

Population: ITT-Population eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem DAS28-CRP > 0 zu Baseline (PsA-Teilpopulation)

Adjustierung: Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1)

Mittelwertdifferenzen basieren auf einer ANCOVA mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Der Interaktionstest basiert auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease Activity Score mit 28 Gelenken; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TNF: Tumornekrosefaktor; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

Für die Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigt sich für die mittlere Veränderung des DAS28-CRP zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]: -0,83 [-1,54; -0,13]; p-Wert: < 0,022).

KEEPsAKE 1

Der Endpunkt wird für die Studie KEEPsAKE 1 nicht dargestellt.

KEEPsAKE 2

Der Endpunkt wird für die Studie KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts DAS28-CRP für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 in Form eines Forest-Plots dargestellt.

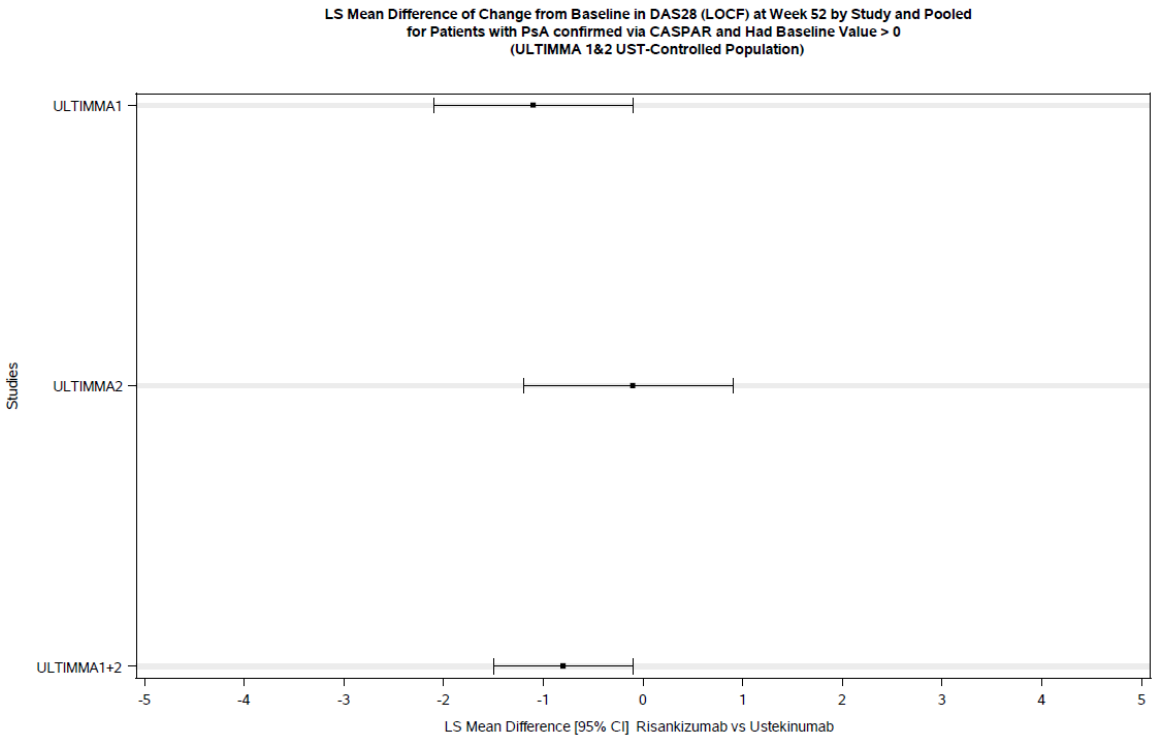

Abbildung 4-3: Forest-Plot für DAS28-CRP zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und -2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab

Der Endpunkt wird für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.

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

4.3.1.3.1.2.2 MDA – RCT

Tabelle 4-32: Operationalisierung von MDA

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Die MDA wurde für die Studie UltIMMa-1 nicht erhoben.
UltIMMa-2	Die MDA wurde für die Studie UltIMMa-2 nicht erhoben.
KEEPsAKE 1	Die MDA ist definiert als Erreichen von mindestens fünf der folgenden sieben Kriterien: TJC ≤ 1, SJC ≤ 1, PASI ≤ 1 oder Psoriasis BSA ≤ 3 %, patientenberichtete Schmerzbeurteilung ≤ 15, PtGADA ≤ 20, HAQ-DI ≤ 0,5 und LEI ≤ 1. Eine genaue Beschreibung dieser Parameter befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Die MDA wurde in Periode 1 zu Baseline, Woche 12, Woche 16 und Woche 24 bestimmt. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einer MDA zu Woche 24 dargestellt. Der Anteil der Patienten mit einer MDA basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines CMH-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline. Fehlende Werte werden mittels modifizierter NRI-C-Analyse ersetzt.
KEEPsAKE 2	Die MDA ist definiert als Erreichen von mindestens fünf der folgenden sieben Kriterien: TJC ≤ 1, SJC ≤ 1, PASI ≤ 1 oder Psoriasis BSA ≤ 3 %, patientenberichtete Schmerzbeurteilung ≤ 15, PtGADA ≤ 20, HAQ-DI ≤ 0,5 und LEI ≤ 1. Eine genaue Beschreibung dieser Parameter befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Die MDA wurde in Periode 1 zu Baseline, Woche 12, Woche 16 und Woche 24 bestimmt. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einer MDA zu Woche 24 dargestellt. Der Anteil der Patienten mit einer MDA basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines CMH-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren derzeitige Behandlung mit mindestens einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA oder < 3 % BSA) zu Baseline. Fehlende Werte werden mittels modifizierter NRI-C-Analyse ersetzt.

BSA: body surface area; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: coronavirus disease 2019; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; LEI: Leeds enthesitis index; MDA: minimal disease activity; MI: multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation (NRI) incorporating multiple Imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19; PASI: psoriasis area and severity index; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MDA 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
UltIMMa-1	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UltIMMa-2	NE	NE	NE	NE	NE	NE
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ITT: Intention-to-Treat; MDA: minimal disease activity; ND: nicht dargestellt; NE: nicht erhoben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht erhoben.

Da die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts verzichtet.

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

KEEPsAKE 1

Tabelle 4-34: Ergebnisse für MDA aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

Endpunkt	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit MDA zu Woche 24					
Anteil der Patienten mit MDA	121/483 (25,0)	49/481 (10,2)	k. A.	k. A.	14,8 [10,2; 19,4] p < 0,001

Imputationsmethode: NRI-C Imputation (NRI; MI für Werte, die aufgrund von COVID-19 fehlen. Ergebnisse wurden auf eine ganze Zahl gerundet)

Population: Full Analysis Set

Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline

Die RD ist die Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-KI wird basierend auf einer Approximation der Binomialverteilung durch die Normalverteilung berechnet. RD, 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab dar.

BSA: body surface area; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: coronavirus disease 2019; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDA: minimal disease activity; MI: multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation (NRI) incorporating multiple Imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Unter der Behandlung mit Risankizumab erzielten Patienten deutlich häufiger eine MDA gegenüber Placebo. 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten 25 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 10 % der Patienten im Placebo-Arm eine MDA (RD [95 %-KI]; p-Wert: 14,8 [10,2; 19,4]; p < 0,001). Dieser Vorteil zugunsten von Risankizumab ist statistisch signifikant.

KEEPsAKE 2

Tabelle 4-35: Ergebnisse für MDA aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

Endpunkt	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit MDA zu Woche 24					
Anteil der Patienten mit MDA	57/224 (25,6)	25/219 (11,4)	k. A.	k. A.	14,0 [7,0; 21,0] p < 0,001

Imputationsmethode: NRI-C Imputation (NRI; MI für Werte, die aufgrund von COVID-19 fehlen. Ergebnisse wurden auf eine ganze Zahl gerundet).

Population: Full Analysis Set

Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit mindestens einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA oder < 3 % BSA) zu Baseline

Die RD ist die Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-KI wird basierend auf einer Approximation der Binomialverteilung durch die Normalverteilung berechnet. RD, 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab dar.

BSA: body surface area; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: coronavirus disease 2019; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDA: minimal disease activity; MI: multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation (NRI) incorporating Multiple Imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Unter der Behandlung mit Risankizumab erzielten Patienten deutlich häufiger eine MDA gegenüber Placebo. 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 26 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 11 % der Patienten im Placebo-Arm eine MDA (RD [95 %-KI]; p-Wert: 14,0 [7,0; 21,0]; p < 0,001). Dieser Vorteil zugunsten von Risankizumab ist statistisch signifikant.

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

Der Endpunkt wurde in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht erhoben.

Da die Studien keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 verzichtet.

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

4.3.1.3.1.2.3 DAPSA – RCT

Tabelle 4-36: Operationalisierung von DAPSA

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Der DAPSA wurde für die Studie UltIMMa-1 nicht erhoben.
UltIMMa-2	Der DAPSA wurde für die Studie UltIMMa-2 nicht erhoben.
KEEPsAKE 1	Der DAPSA setzt sich aus den Parametern TJC68, SJC66, patientenberichtete Schmerzbeurteilung (VAS), PtGADA und CRP zusammen. Die Berechnung des DAPSA ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der DAPSA wurde in Periode 1 zu Baseline und anschließend alle 4 Wochen bis zu Woche 24 bestimmt. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität gemessen mit dem DAPSA zwischen Baseline und Woche 24 basierend auf dem FAS dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.
KEEPsAKE 2	Der DAPSA setzt sich aus den Parametern TJC68, SJC66, patientenberichtete Schmerzbeurteilung (VAS), PtGADA und CRP zusammen. Die Berechnung des DAPSA ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der DAPSA wurde in Periode 1 zu Baseline und anschließend alle 4 Wochen bis zu Woche 24 bestimmt. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität gemessen mit dem DAPSA zwischen Baseline und Woche 24 basierend auf dem FAS dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen derzeitige Behandlung mit mindestens einem konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) (0 vs ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA oder < 3 % BSA) zu Baseline als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.

BSA: body surface area; CRP: C-reaktives Protein; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: mixed model for repeated measures; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken; TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken; VAS: visuelle Analogskala

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DAPSA 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
UltIMMa-1	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UltIMMa-2	NE	NE	NE	NE	NE	NE
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; NE: nicht erhoben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht erhoben.

Da die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts verzichtet.

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

KEEPsAKE 1

Tabelle 4-38: Ergebnisse für DAPSA aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

End-punkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Veränderung des DAPSA zu Woche 24									
DAPSA	418	45,44 (k. A.)	19,59 (k. A.)	-24,37 [-26,02; -22,73]	394	44,35 (k. A.)	27,98 (k. A.)	-14,82 [-16,48; -13,16]	-9,55 [-11,75; -7,35] p < 0,001

End-punkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Population: Full Analysis Set Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline. Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar. BSA: body surface area; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen									

In der Studie KEEPsAKE 1 zeigt sich unter der Behandlung mit Risankizumab zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Veränderung der Krankheitsaktivität gemessen mit dem DAPSA (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -9,55 [-11,75; -7,35]; p < 0,001).

KEEPsAKE 2

Tabelle 4-39: Ergebnisse für DAPSA aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

End-punkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Veränderung des DAPSA zu Woche 24									
DAPSA	185	47,70 (k. A.)	22,22 (k. A.)	-23,07 [-25,60; -20,54]	158	46,60 (k. A.)	29,59 (k. A.)	-13,51 [-16,17; -10,85]	-9,56 [-13,20; -5,92] p < 0,001
Population: Full Analysis Set Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit mindestens einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA oder < 3 % BSA) zu Baseline Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar. BSA: body surface area; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD:									

Endpunkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen									

In der Studie KEEPsAKE 2 zeigt sich zu Woche 24 unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Veränderung der Krankheitsaktivität gemessen mit dem DAPSA (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -9,56 [-13,20; -5,92]; p < 0,001).

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

Der Endpunkt wurde in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht erhoben.

Da die Studien keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 verzichtet.

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

4.3.1.3.1.2.4 PASDAS – RCT

Tabelle 4-40: Operationalisierung von PASDAS

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Der PASDAS wurde für die Studie UltIMMa-1 nicht erhoben.
UltIMMa-2	Der PASDAS wurde für die Studie UltIMMa-2 nicht erhoben.
KEEPsAKE 1	Der PASDAS setzt sich aus den Parametern SJC66, TJC68, PhysGADA, PtGADA, tender daktylitis count, LEI, CRP und SF-36 (PCS) zusammen. Die Berechnung des Gesamtscores des PASDAS ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der PASDAS wurde in Periode 1 zu Baseline, Woche 12 und zu Woche 24 bestimmt. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität gemessen mit dem PASDAS zwischen Baseline und Woche 24 basierend auf dem FAS dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.
KEEPsAKE 2	Der PASDAS setzt sich aus den Parametern SJC66, TJC68, PhysGADA, PtGADA, tender daktylitis count, LEI, CRP und SF-36 (PCS) zusammen. Die Berechnung des Gesamtscores des PASDAS ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der PASDAS wurde in Periode 1 zu Baseline, Woche 12 und zu Woche 24 bestimmt. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität gemessen mit dem PASDAS zwischen Baseline und Woche 24 basierend auf dem FAS dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen derzeitige Behandlung mit mindestens einem konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) (0 vs ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA oder < 3 % BSA) zu Baseline als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.

BSA: body surface area; CRP: C-reaktives Protein; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds enthesitis index; MMRM: mixed model for repeated measures; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PCS: physical health component summary score; PhysGADA: Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; SF-36: short form – 36; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken; TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASDAS 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
UltIMMa-1	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UltIMMa-2	NE	NE	NE	NE	NE	NE
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; NE: nicht erhoben; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht erhoben.

Da die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts verzichtet.

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

KEEPsAKE 1

Tabelle 4-42: Ergebnisse für PASDAS aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

End-punkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Veränderung des PASDAS zu Woche 24									
PASDAS	163	6,48 (k. A.)	4,14 (k. A.)	-2,16 [-2,38; -1,93]	158	6,32 (k. A.)	5,16 (k. A.)	-1,05 [-1,28; -0,82]	-1,11 [-1,40; -0,82] p < 0,001

End-punkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Population: Full Analysis Set Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar. BSA:body surface area; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW:Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen									

In der Studie KEEPsAKE 1 zeigt sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Veränderung der Krankheitsaktivität gemessen mit dem PASDAS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -1,11 [-1,40; -0,82]; p < 0,001).

KEEPsAKE 2

Tabelle 4-43: Ergebnisse für PASDAS aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

End-punkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Veränderung des PASDAS zu Woche 24									
PASDAS	36	6,29 (k. A.)	4,32 (k. A.)	-1,97 [-2,36; -1,57]	40	6,21 (k. A.)	5,29 (k. A.)	-0,73 [-1,09; -0,37]	-1,24 [-1,76; -0,72] p < 0,001

End-punkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Population: Full Analysis Set Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit mindestens einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA oder < 3 % BSA) zu Baseline Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar. BSA: body surface area; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW:Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen									

In der Studie KEEPsAKE 2 zeigt sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Veränderung der Krankheitsaktivität gemessen mit dem PASDAS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -1,24 [-1,76; -0,72]; p < 0,001).

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

Der Endpunkt wurde in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht erhoben.

Da die Studien keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 verzichtet.

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

4.3.1.3.1.3 Hautsymptomatik – RCT

4.3.1.3.1.3.1 PASI75/90/100 – RCT

Tabelle 4-44: Operationalisierung von PASI75/90/100

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Der PASI beschreibt die Ausbreitung und Ausprägung der Psoriasis anhand der vier Kriterien Anteil der befallenen Körperoberfläche, Hautrötungen, Gewebeverdickung und Schuppung verschiedener anatomischer Bereiche. Die einzelnen anatomischen Bereiche und die Berechnung des PASI wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Ein PASI75/90/100-Ansprechen entspricht einer Reduktion um 75 %, 90 % bzw. 100 % des PASI. Der PASI wurde zu Baseline, und anschließend alle 4 Wochen bis Woche 16 und ab Woche 16 alle 6 Wochen bis Studienende erhoben. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einem PASI75/90/100-Ansprechen zu Woche 52 dargestellt. Der Anteil der Patienten basiert auf der ITT-Population eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines CMH-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1). Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt.
UltIMMa-2	Der PASI beschreibt die Ausbreitung und Ausprägung der Psoriasis anhand der vier Kriterien Anteil der befallenen Körperoberfläche, Hautrötungen, Gewebeverdickung und Schuppung verschiedener anatomischer Bereiche. Die einzelnen anatomischen Bereiche und die Berechnung des PASI wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Ein PASI75/90/100-Ansprechen entspricht einer Reduktion um 75 %, 90 % bzw. 100 % des PASI. Der PASI wurde zu Baseline, und anschließend alle 4 Wochen bis Woche 16 und ab Woche 16 alle 6 Wochen bis Studienende erhoben. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einem PASI75/90/100-Ansprechen zu Woche 52 dargestellt. Der Anteil der Patienten basiert auf der ITT-Population eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines CMH-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1). Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt.
KEEPsAKE 1	Der PASI beschreibt die Ausbreitung und Ausprägung der Psoriasis anhand der vier Kriterien Anteil der befallenen Körperoberfläche, Hautrötungen, Gewebeverdickung und Schuppung verschiedener anatomischer Bereiche. Die einzelnen anatomischen Bereiche und die Berechnung des PASI wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Ein PASI75/90/100-Ansprechen entspricht einer Reduktion um 75 %, 90 % bzw. 100 % des PASI. Der PASI wurde in Periode 1 zu Baseline und anschließend alle 4 Wochen bis zu Woche 24 bestimmt. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil der Patienten mit einem PASI75/90/100-Ansprechen zu Woche 24 dargestellt. Der Anteil der Patienten basiert auf dem FAS, eingeschränkt auf Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 %. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines CMH-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein) und Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) zu Baseline. Fehlende Werte werden mittels modifizierter NRI-C-Analyse ersetzt.
KEEPsAKE 2	Der PASI beschreibt die Ausbreitung und Ausprägung der Psoriasis anhand der vier Kriterien Anteil der befallenen Körperoberfläche, Hautrötungen, Gewebeverdickung und Schuppung verschiedener anatomischer Bereiche. Die einzelnen anatomischen Bereiche und die Berechnung des PASI wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Ein PASI75/90/100-Ansprechen entspricht einer Reduktion um 75 %, 90 % bzw. 100 % des PASI.

Studie	Operationalisierung
	Der PASI wurde in Periode 1 zu Baseline und anschließend alle 4 Wochen bis zu Woche 24 bestimmt. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil der Patienten mit einem PASI75/90/100-Ansprechen zu Woche 24 dargestellt. Der Anteil der Patienten basiert auf dem FAS, eingeschränkt auf Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 %. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines CMH-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren derzeitige Behandlung mit mindestens einem konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) (0 vs ≥ 1) und Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) zu Baseline. Fehlende Werte werden mittels modifizierter NRI-C-Analyse ersetzt.
BSA: body surface area; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: coronavirus disease 2019; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; MI: multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation (NRI) incorporating multiple Imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19; PASI: psoriasis area and severity index; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor	

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI75/90/100 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
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; PASI: psoriasis area and severity index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Da die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PASI75/90/100 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Tabelle 4-46: Ergebnisse für PASI75/90/100 aus RCT UltIMMa-1 und RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit PASI100 zu Woche 52					
UltIMMa-1	31/57 (54,4)	4/11 (36,4)	k. A.	k. A.	21,0 [-10,5; 52,5] 0,192
UltIMMa-2	16/37 (43,2)	4/15 (26,7)	k. A.	k. A.	15,3 [-11,3; 41,9] 0,260
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	47/94 (50,0)	8/26 (30,8)	k. A.	k. A.	17,9 [-2,5; 38,3] 0,086
Interaktionstest					0,992
Anteil der Patienten mit PASI90 zu Woche 52					
UltIMMa-1	45/57 (78,9)	4/11 (36,4)	k. A.	k. A.	45,2 [15,1; 75,4] 0,003
UltIMMa-2	29/37 (78,4)	8/15 (53,3)	k. A.	k. A.	24,8 [-0,3; 49,8] 0,053
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	74/94 (78,7)	12/26 (46,2)	k. A.	k. A.	34,1 [14,7; 53,5] < 0,001
Interaktionstest					0,496

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit PASI75 zu Woche 52					
UltIMMa-1	52/57 (91,2)	7/11 (63,6)	k. A.	k. A.	27,2 [0,6; 53,7] 0,045
UltIMMa-2	37/37 (100)	13/15 (86,7)	k. A.	k. A.	13,4 [-3,8; 30,7] 0,127
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	89/94 (94,7)	20/26 (76,9)	k. A.	k. A.	19,7 [4,4; 34,9] 0,012
Interaktionstest[a]					0,577

Imputationsmethode: NRI

Population: ITT-Population eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR (PsA-Teilpopulation)

Adjustierung: Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1)

Die RD ist die Differenz der Ereignisraten. RD, 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariablen. Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab dar.

Der Interaktionstest basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Studie, den Hauptstratifizierungsvariablen sowie der Interaktion aus Studie und Behandlung als Kovariablen.

a: Quasi komplette Separation der Datenpunkte erkannt. Es wurde eine logistische Regression unter Verwednung des Firth's Penalized Likelihood durchgeführt.

CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Response; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PASI: psoriasis area and severity index; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor

Bezogen auf die Hautsymptomatik zeigen sich Vorteile der Risankizumab-Behandlung gegenüber der Ustekinumab-Behandlung gemessen anhand der PASI75/90/100-Ansprechraten. In der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab für die Ansprechraten bezüglich des PASI75/90. Sowohl das PASI90-Ansprechen als auch das PASI75-Ansprechen war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm (PASI90: 78,7 % vs. 46,2 %; RD [95 %-KI]: 34,1 [14,7; 53,5]; p-Wert: < 0,001; PASI75: 94,7 % vs. 76,9 %; RD [95 %-KI]: 19,7 [4,4; 34,9]; p-Wert: 0,012). Zudem war auch das PASI100-Ansprechen mit einer Ansprechrate von 50 % im Risankizumab-Arm im Vergleich zu 30,8 % im Ustekinumab-Arm von numerischem Vorteil.

KEEPsAKE 1

Tabelle 4-47: Ergebnisse für PASI75/90/100 aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

Endpunkt	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit PASI75/90/100 zu Woche 24					
Anteil der Patienten mit PASI75	185/273 (67,8)	45/272 (16,6)	k. A.	k. A.	51,3 [44,2; 58,3] p < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI90	143/273 (52,3)	27/272 (9,9)	k. A.	k. A.	42,5 [35,6; 49,3] p < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI100	89/273 (32,6)	20/272 (7,4)	k. A.	k. A.	25,3 [19,1; 31,6] p < 0,001

Imputationsmethode: NRI-C Imputation (NRI; MI für Werte, die aufgrund von COVID-19 fehlen, wurden auf eine ganze Zahl gerundet.)

Population: Full Analysis Set, eingeschränkt auf Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 %

Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1) und Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein)

Die RD ist die Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-KI wird basierend auf einer Approximation der Binomialverteilung durch die Normalverteilung berechnet. RD, 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab dar.

BSA: body surface area; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: coronavirus disease 2019; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MI: multiple Imputation; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation (NRI) incorporating multiple Imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19; OR: Odds-Ratio; PASI: psoriasis area and severity index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Zu Woche 24 wurden unter der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo deutlich höhere Ansprechraten bezüglich des PASI75/90/100 erreicht. Der Anteil der Patienten mit einer Psoriasis mit BSA ≥ 3 % zu Baseline und einem PASI75-Ansprechen lag im Risankizumab-Arm bei ca. 68 % und im Placebo-Arm bei ca. 17 % (RD [95 %-KI]; p-Wert: 51,3 [44,2; 58,3]; p < 0,001). Auch das PASI90-Ansprechen war unter Risankizumab statistisch signifikant höher als unter Placebo. Dieses lag im Risankizumab-Arm bei ca. 52 % und im Placebo-Arm bei ca. 10 % (RD [95 %-KI]; p-Wert: 42,5[35,6; 49,3]; p < 0,001). Auch der Anteil der Patienten mit einer Psoriasis mit BSA ≥ 3 % zu Baseline und einem PASI100-Ansprechen lag im Risankizumab-Arm mit ca. 33 % deutlich höher als im Placebo-Arm mit ca. 7 % (RD [95 %-KI]; p-Wert: 25,3 [19,1; 31,6]; p < 0,001). Die Vorteile im PASI75/90/100 waren allesamt statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab.

KEEPsAKE 2

Tabelle 4-48: Ergebnisse für PASI75/90/100 aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

Endpunkt	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit PASI75/90/100 zu Woche 24					
Anteil der Patienten mit PASI75	87/123 (70,7)	19/119 (16,2)	k. A.	k. A.	55,0 [44,6; 65,4] p < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI90	68/123 (55,0)	12/119 (10,2)	k. A.	k. A.	44,3 [33,9; 54,6] p < 0,001
Anteil der Patienten mit PASI100	46/123 (37,4)	9/119 (7,6)	k. A.	k. A.	29,2 [19,6; 38,7] p < 0,001

Imputationsmethode: NRI-C Imputation (NRI; MI für Werte, die aufgrund von COVID-19 fehlen, wurden auf eine ganze Zahl gerundet.)

Population: Full Analysis Set, eingeschränkt auf Patienten mit Psoriasis BSA ≥3 %

Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit mindestens einem csDMARD (0 vs. ≥ 1) und Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1)

Die RD ist die Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-KI wird basierend auf einer Approximation der Binomialverteilung durch die Normalverteilung berechnet. RD, 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab dar.

BSA: body surface area; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: coronavirus disease 2019; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MI: multiple Imputation; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation (NRI) incorporating multiple Imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19; OR: Odds-Ratio; PASI: psoriasis area and severity index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Zu Woche 24 wurden unter der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo deutlich höhere Ansprechraten bezüglich des PASI75/90/100 erreicht. Der Anteil der Patienten mit einer Psoriasis mit BSA ≥ 3 % zu Baseline und einem PASI75-Ansprechen lag im Risankizumab-Arm bei ca. 71 % und im Placebo-Arm bei ca. 16 % (RD [95 %-KI]; p-Wert: 55,0 [44,6; 65,4]; p < 0,001). Auch das PASI90-Ansprechen war unter Risankizumab deutlich höher als unter Placebo. Dieses lag im Risankizumab-Arm bei 55 % und im Placebo-Arm bei ca. 10 % (RD [95 %-KI]; p-Wert: 44,3 [33,9; 54,6]; p < 0,001). Auch der Anteil der Patienten mit einer Psoriasis mit BSA ≥ 3 % zu Baseline und einem PASI100-Ansprechen lag im Risankizumab-Arm mit ca. 37 % deutlich höher als im Placebo-Arm mit ca. 8 % (RD [95 %-KI]; p-Wert: 29,2 [19,6; 38,7]; p < 0,001). Folglich zeigte sich in den Ansprechraten bezüglich des

PASI75/90/100 jeweils ein statitistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo.

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts PASI für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 in Form eines Forest-Plots dargestellt.

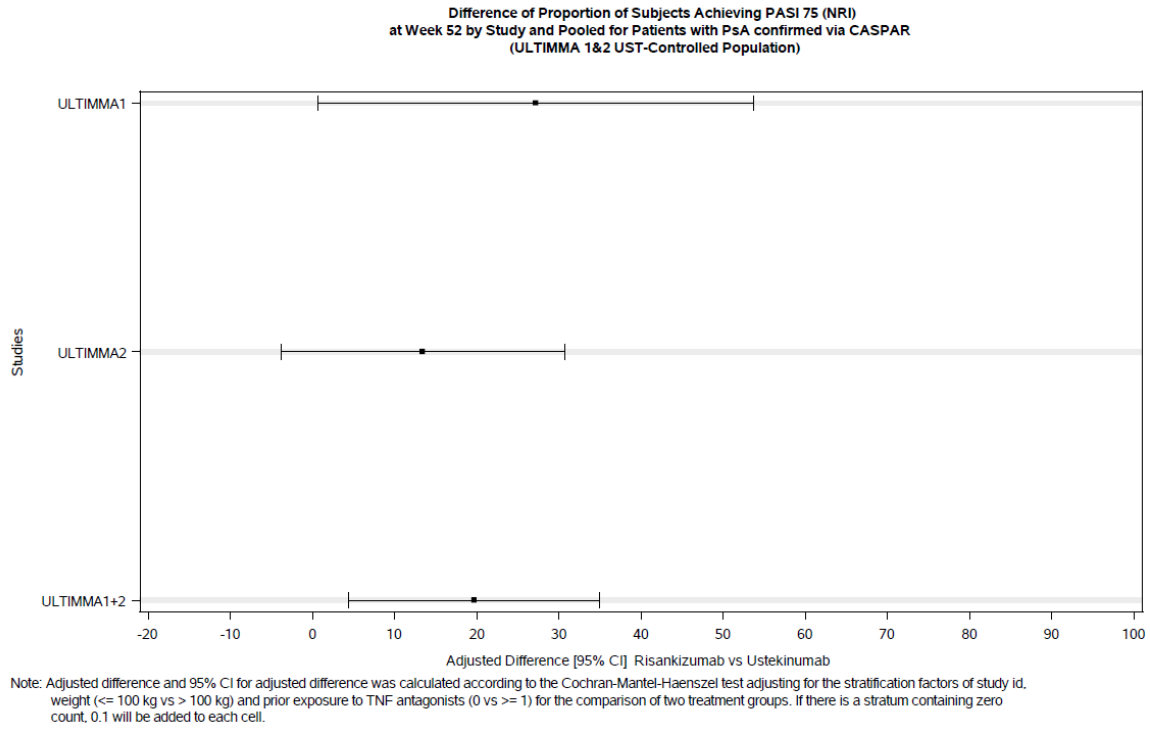

Abbildung 4-4: Forest-Plot für PASI75 zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab

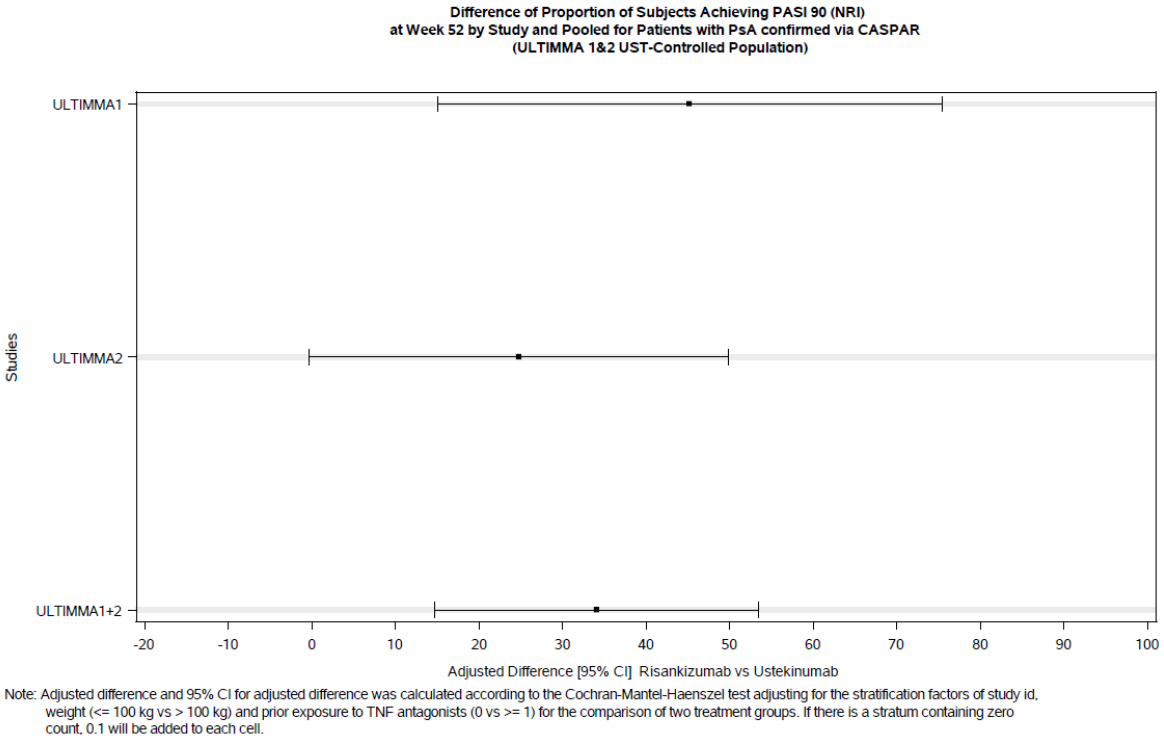

Abbildung 4-5: Forest-Plot für PASI90 zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab

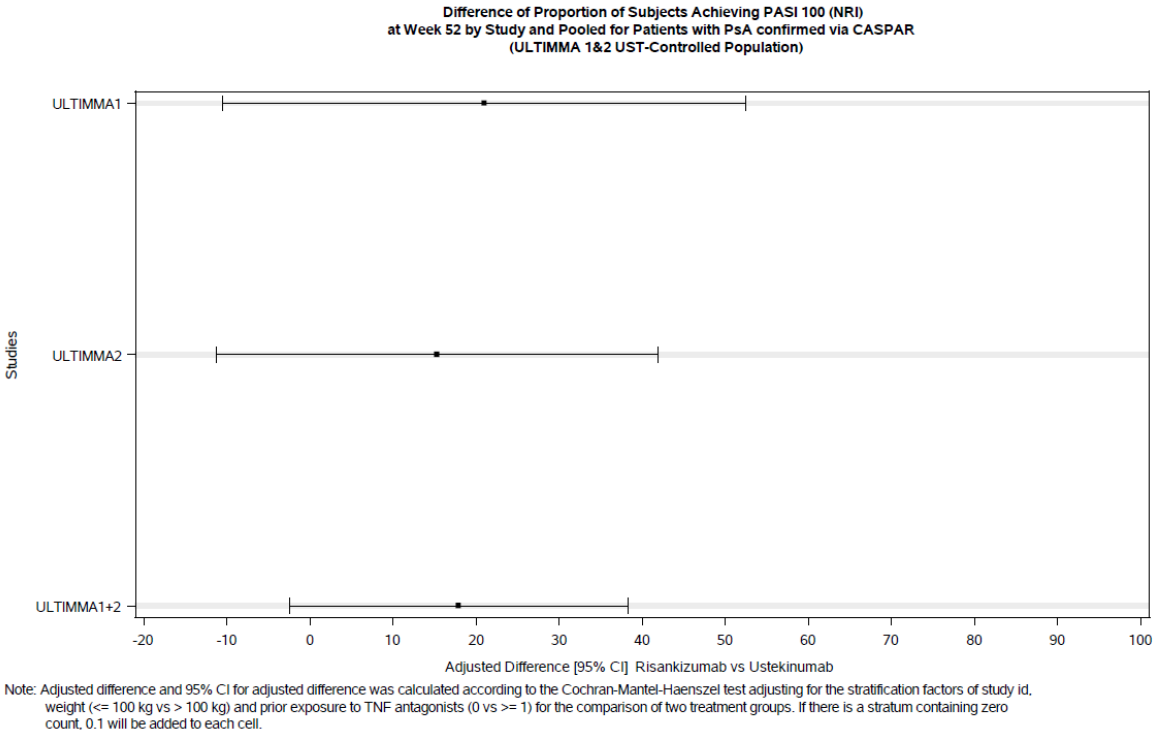

Abbildung 4-6: Forest-Plot für PASI100 zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab

Da die Studien keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 verzichtet.

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

4.3.1.3.1.3.2 BSA-PsO – RCT

Tabelle 4-49: Operationalisierung von BSA-PsO

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Die BSA-PsO wurde für die Studie UltIMMa-1 nicht erhoben.
UltIMMa-2	Die BSA-PsO wurde für die Studie UltIMMa-2 nicht erhoben.
KEEPsAKE 1	Bei der BSA-PsO wird der prozentuale Anteil der durch die Psoriasis-Erkrankung betroffenen Hautstellen auf einer kontinuierlichen Skala von 0 % (keine Hautstelle betroffen) bis 100 % (Haut vollständig betroffen) geschätzt. Die einzelnen anatomischen Bereiche und die Berechnung der BSA-PsO wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Eine Abnahme der BSA-PsO entspricht einer Verringerung der betroffenen Körperoberfläche. Die BSA-PsO wurde in Periode 1 zu Baseline und anschließend alle 4 Wochen bis zu Woche 24 bestimmt. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung der BSA-PsO zwischen Baseline und Woche 24 basierend auf dem FAS, eingeschränkt auf Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 %, dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein) und Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) zu Baseline als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.
KEEPsAKE 2	Bei der BSA-PsO wird der prozentuale Anteil der durch die Psoriasis-Erkrankung betroffenen Hautstellen auf einer kontinuierlichen Skala von 0 % (keine Hautstelle betroffen) bis 100 % (Haut vollständig betroffen) geschätzt. Die einzelnen anatomischen Bereiche und die Berechnung der BSA-PsO wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Eine Abnahme der BSA-PsO entspricht einer Verringerung der betroffenen Körperoberfläche. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung der BSA-PsO zwischen Baseline und Woche 24 basierend auf dem FAS, eingeschränkt auf Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 %, dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥1) und Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) zu Baseline als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.

BSA: body surface area; BSA-PsO: body surface area-psoriasis; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: mixed model for repeated measures

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BSA-PsO 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
UltIMMa-1	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UltIMMa-2	NE	NE	NE	NE	NE	NE
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

BSA-PsO: body surface area-psoriasis; ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; NE: nicht erhoben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht erhoben.

Da die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts verzichtet.

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

KEEPsAKE 1

Tabelle 4-51: Ergebnisse für BSA-PsO aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

End-punkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Veränderung der BSA-PsO zu Woche 24									
BSA-PsO	253	16,7 (k. A.)	4,0 (k. A.)	-13,0 [-14,5; -11,6]	240	16,6 (k. A.)	13,2 (k. A.)	-3,6 [-5,0; -2,1]	-9,5 [-11,5; -7,5] p < 0,001
Population: Full Analysis Set, eingeschränkt auf Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 % Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein) und Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) zu Baseline Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar. BSA: body surface area; BSA-PsO: body surface area-psoriasis; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen									

In der Studie KEEPsAKE 1 zeigt sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Veränderung der Hautsymptomatik zu Woche 24 gemessen an der BSA-PsO (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -9,5 [-11,5; -7,5]; p < 0,001).

KEEPsAKE 2

Tabelle 4-52: Ergebnisse für BSA-PsO aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Dartsellung)

End-punkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Veränderung der BSA-PsO zu Woche 24									
BSA-PsO	110	12,1 (k. A.)	1,3 (k. A.)	-10,5 [-12,1; -9,0]	92	9,3 (k. A.)	7,4 (k. A.)	-1,8 [-3,4; -0,2]	-8,7 [-11,0; -6,5] p < 0,001

End-punkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Population: Full Analysis Set, eingeschränkt auf Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 % Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit mindestens einem csDMARD (0 vs. ≥ 1) und Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1 zu Baseline Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar. BSA: body surface area; BSA-PsO: body surface area-psoriasis; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen									

Zu Woche 24 zeigt sich in der Studie KEEPsAKE 2 unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Veränderung der Hautsymptomatik gemessen an der BSA-PsO (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -8,7 [-11,0; -6,5]; p < 0,001).

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

Der Endpunkt wurde in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht erhoben.

Da die Studien keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 verzichtet.

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

4.3.1.3.1.3.3 mNAPSI – RCT

Tabelle 4-53: Operationalisierung von mNAPSI

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Der NAPSI wird für die Studie UltIMMa-1 nicht dargestellt.
UltIMMa-2	Der NAPSI wird für die Studie UltIMMa-2 nicht dargestellt.
KEEPsAKE 1	Mithilfe des mNAPSI wird der Grad der psoriatischen Veränderungen an allen zehn Fingernägeln beurteilt. Die genaue Berechnung des mNAPSI wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Eine Abnahme des mNAPSI entspricht einer Verringerung der Ausprägung der Nagelpsoriasis. Der mNAPSI wurde in Periode 1 zu Baseline, zu Woche 12, zu Woche 16 und zu Woche 24 bestimmt. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des mNAPSI zwischen Baseline und Woche 24 basierend auf dem FAS, eingeschränkt auf Patienten mit einer Nagelpsoriasis zu Baseline, dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.
KEEPsAKE 2	Der mNAPSI wurde für die Studie KEEPsAKE 2 nicht erhoben.

BSA: body surface area; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: mixed model for repeated measures; mNAPSI: modified nail psoriasis severity index

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für mNAPSI 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
UltIMMa-1	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UltIMMa-2	NE	NE	NE	NE	NE	NE
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	NE	NE	NE	NE	NE	NE

ITT: Intention-to-Treat; mNAPSI: modified nail psoriasis severity index; ND: nicht dargestellt; NE: nicht erhoben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Endpunkt wurde in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht erhoben.

Da die Studie KEEPsAKE 1 keine relevanten Vergleichsgruppen enthält und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden kann, wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts verzichtet.

Der Endpunkt wurde in der Studie KEEPsAKE 2 nicht erhoben.

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

KEEPsAKE 1

Tabelle 4-55: Ergebnisse für mNAPSI aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

End-punkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Veränderung des mNAPSI zu Woche 24									
mNAPSI	280	18,31 (k. A.)	8,21 (k. A.)	-9,76 [-10,95; -8,58]	297	16,70 (k. A.)	11,32 (k. A.)	-5,57 [-6,70, -4,44]	-4,19 [-5,70; -2,68] p < 0,001

Endpunkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Population: Full Analysis Set, eingeschränkt auf Patienten mit einer Nagelpsoriasis zu Baseline Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar. BSA: body surface area; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; mNAPSI: modified nail psoriasis severity index; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen									

In der Studie KEEPsAKE 1 zeigt sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Hautsymptomatik zu Woche 24 gemessen anhand des mNAPSI. Unter der Behandlung mit Risankizumab wird die Ausprägung der Nagelpsoriasis im Mittel stärker verringert als unter Placebo (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -4,19 [-5,70; -2,68]; $p < 0,001$).

KEEPsAKE 2

Der mNAPSI wurde für die Studie KEEPsAKE 2 nicht erhoben.

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

Der Endpunkt wurde in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht erhoben.

Da die Studie keine relevanten Vergleichsgruppen enthält und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden kann, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Studie KEEPsAKE 1 verzichtet. Der Endpunkt wurde in der KEEPsAKE 2 nicht erhoben.

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

4.3.1.3.1.3.4 Gelenksymptomatik (TJC28/SJC28) – RCT

Tabelle 4-56: Operationalisierung von TJC28/SJC28

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Zur Beurteilung der Gelenksymptomatik wird die Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke bestimmt. Für die Auswertung des TJC28/SJC28 werden 28 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit/ihre Schwellung untersucht. Eine genaue Beschreibung dieser Parameter befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Der TJC28/SJC28 wurde zu Baseline, Woche 16, Woche 28 und Woche 52 erhoben. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des TJC28/SJC28 zwischen Baseline und Woche 52 basierend auf der ITT-Population, eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem TJC28/SJC28 > 0 zu Baseline dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsvariablen Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1) sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Als Imputationsmethode wurde LOCF verwendet.
UltIMMa-2	Zur Beurteilung der Gelenksymptomatik wird die Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke bestimmt. Für die Auswertung des TJC28/SJC28 werden 28 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit/ihre Schwellung untersucht. Eine genaue Beschreibung dieser Parameter befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Der TJC28/SJC28 wurde zu Baseline, Woche 16, Woche 28 und Woche 52 erhoben. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des TJC/SJC zwischen Baseline und Woche 52 basierend auf der ITT-Population, eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem TJC28/SJC28 > 0 zu Baseline dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsvariablen Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1) sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Als Imputationsmethode wurde LOCF verwendet.
KEEPsAKE 1	Der TJC28/SJC28 wird für die KEEPsAKE 1 nicht dargestellt.
KEEPsAKE 2	Der TJC28/SJC28 wird für die KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PsA: Psoriasis-Arthritis; LOCF: last observation carried forward; SJC28: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 28 Gelenken; TJC28: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 28 Gelenken; TNF: Tumornekrosefaktor	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TJC28/SJC28 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
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SJC28: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 28 Gelenken; TJC28: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 28 Gelenken

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Der Endpunkt wird für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt TJC28/SJC28 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Tabelle 4-58: Ergebnisse für TJC28/SJC28 aus RCT UltIMMa-1 und RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Veränderung des TJC28 zu Woche 52									
UltIMMa-1	35	11,0 (k. A.)	4,7 (k. A.)	-4,5 (1,07)	6	12,3 (k. A.)	9,5 (k. A.)	-0,6 (2,47)	-3,9 [-9,3; 1,5] 0,149
UltIMMa-2	9	7,0 (k. A.)	1,3 (k. A.)	-5,7 (1,31)	8	7,9 (k. A.)	1,5 (k. A.)	-5,6 (1,57)	-0,1 [-4,4; 4,1] 0,954
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	44	10,2 (k. A.)	4,0 (k. A.)	-6,5 (0,92)	14	9,8 (k. A.)	4,9 (k. A.)	-4,1 (1,39)	-2,4 [-5,7; 0,9] 0,157
Interaktionstest									0,305
Mittlere Veränderung des SJC28 zu Woche 52									
UltIMMa-1	24	6,8 (k. A.)	2,2 (k. A.)	-4,4 (1,06)	5	7,2 (k. A.)	7,4 (k. A.)	0,7 (2,21)	-5,1 [-9,9; -0,4] 0,036
UltIMMa-2	8	4,1 (k. A.)	0,8 (k. A.)	-3,8 (0,73)	5	5,4 (k. A.)	0,4 (k. A.)	-2,8 (1,14)	-1,0 [-3,9; 2,0] 0,496
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	32	6,1 (k. A.)	1,8 (k. A.)	-4,8 (0,90)	10	6,3 (k. A.)	3,9 (k. A.)	-2,3 (1,54)	-2,5 [-5,9; 1,0] 0,158
Interaktionstest									**0,044**

Imputationsmethode: LOCF

Population: ITT-Population eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem TJC28/SJC28 > 0 zu Baseline (PsA-Teilpopulation)

Adjustierung: Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1)

Mittelwertdifferenzen basieren auf einer ANCOVA mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Der Interaktionstest basiert auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; ITT: Intention-to-Treat; k. A. : keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SJC28: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 28 Gelenken; TJC28: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 28 Gelenken; TNF: Tumornekrosefaktor; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. zwischen den Behandlungsarmen

Für die Analyse mittels ANCOVA zur mittleren Veränderung des SJC zeigt der Interaktionstest ein statistisch signifikantes Ergebnis für den Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung (p-Wert des Interaktionstests: 0,044). Die Ergebnisse zum SJC28 werden daher für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 getrennt voneinander dargestellt. Für die Studie UltIMMa-1 zeigt sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil in der Gelenksymptomatik gemessen anhand des SJC28 (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -5,1 [-9,9; -0,4]; p = 0,036). Für die UltIMMa-2 zeigt sich ein numerischer Vorteil der Risankizumab-Behandlung (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -1,0 [-3,9; 2,0]; p = 0,496). Für den TJC28 werden die gepoolten Ergebnisse der Studien betrachtet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen auch hier numerische Vorteile einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung in der Gelenksymptomatik gemessen anhand des TJC28 (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -2,4 [-5,7; 0,9]; p = 0,157).

KEEPsAKE 1

Der Endpunkt wird für die Studie KEEPsAKE 1 nicht dargestellt.

KEEPsAKE 2

Der Endpunkt wird für die Studie KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten der Endpunkte TJC/SJC28 für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 in Form eines Forest-Plots dargestellt.

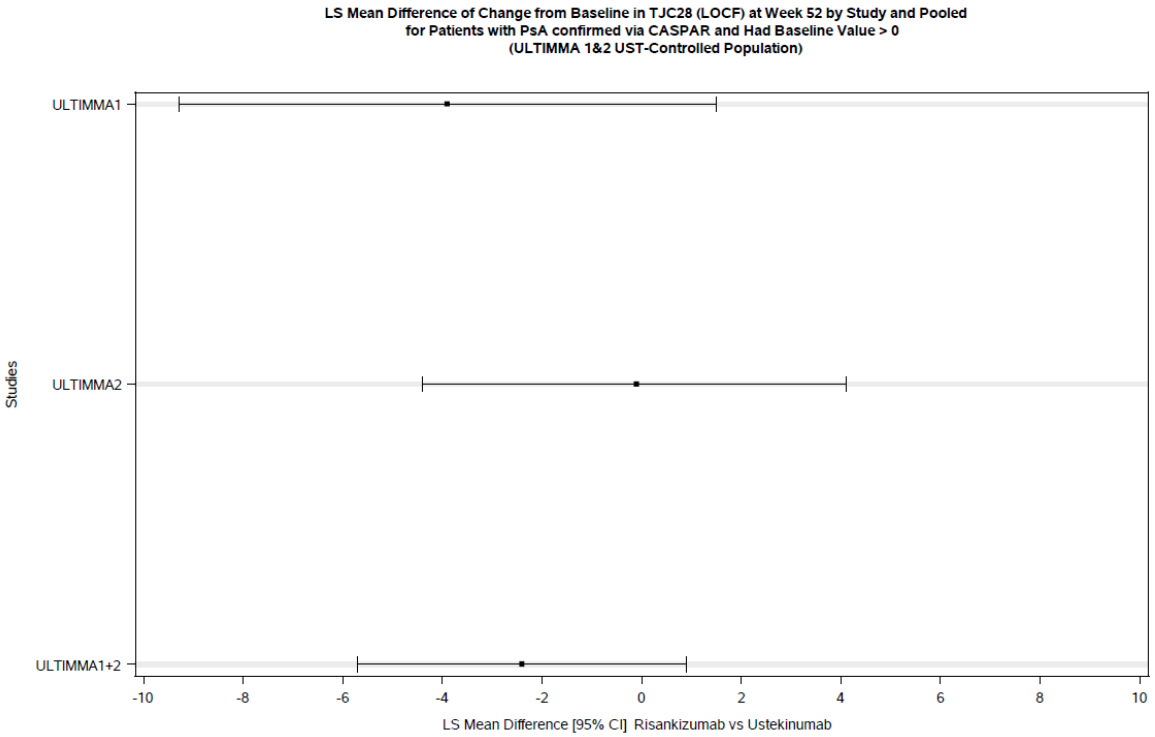

Abbildung 4-7: Forest-Plot für TJC28 zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab

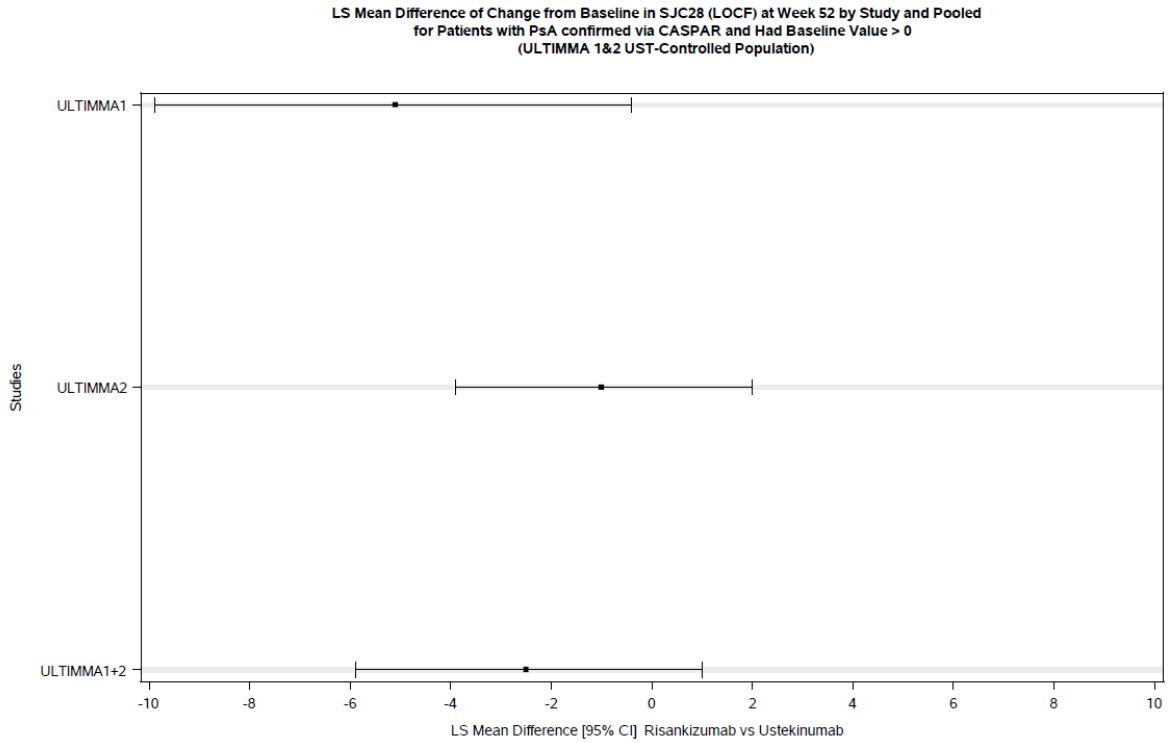

Abbildung 4-8: Forest-Plot für SJC28 zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab

Der Endpunkt wird für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.

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

4.3.1.3.1.3.5 Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) – RCT

Tabelle 4-59: Operationalisierung von HAQ-DI

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Der HAQ-DI bildet die acht funktionellen Kategorien Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Erreichen von Gegenständen, Greifen und andere tägliche Aktivitäten ab. Die Berechnung des HAQ-DI ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der HAQ-DI wurde zu Baseline, Woche 16, Woche 28 und Woche 52 erhoben. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einem HAQ-DI ≥ 0,3 zu Woche 52 dargestellt. Der Anteil der Patienten mit einem HAQ-DI ≥ 0,3 basiert auf der ITT-Population eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem HAQ-DI ≥ 0,3 zu Baseline. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines CMH-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1). Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt.
UltIMMa-2	Der HAQ-DI bildet die acht funktionellen Kategorien Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Erreichen von Gegenständen, Greifen und andere tägliche Aktivitäten ab. Die Berechnung des HAQ-DI ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der HAQ-DI wurde zu Baseline, Woche 16, Woche 28 und Woche 52 erhoben. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einem HAQ-DI ≥ 0,3 zu Woche 52 dargestellt. Der Anteil der Patienten mit einem HAQ-DI ≥ 0,3 basiert auf der ITT-Population eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem HAQ-DI ≥ 0,3 zu Baseline. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines CMH-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1). Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt.
KEEPsAKE 1	Der HAQ-DI wird für die KEEPsAKE 1 nicht dargestellt.
KEEPsAKE 2	Der HAQ-DI wird für die KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.
CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; HAQ-DI: health assessment questionnaire-disability index; ITT: Intention-to-Treat; NRI: Non-Responder-Imputation; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor	

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 HAQ-DI 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
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

HAQ-DI: health assessment questionnaire-disability index; ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Der Endpunkt wird für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.

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

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Tabelle 4-61: Rücklaufquote für den HAQ-DI in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	UltIMMa-1		**UltIMMa-2**	
Zeitpunkt	**Risankizumab n/N (%)**	**Ustekinumab n/N (%)**	**Risankizumab n/N (%)**	**Ustekinumab n/N (%)**
Baseline	33/33 (100)	8/8 (100)	16/16 (100)	7/7 (100)
Woche 16	28/33 (84,4)	6/8 (75)	7/16 (43,7)	4/7 (57,1)
Woche 28	26/33 (78,9)	5/8 (62,5)	7/16 (43,7)	4/7 (57,1)
Woche 52	27/33 (81,8)	5/8 (62,5)	5/16 (31,2)	2/7 (28,5)

HAQ-DI: health assessment questionnaire-disability index; n: Anzahl Patienten mit nicht fehlendem Wert; N: Anzahl Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-62: Ergebnisse für HAQ-DI aus RCT UltIMMa-1 und RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit HAQ-DI ≥ 0,3 zu Woche 52					
UltIMMa-1	21/33 (63,6)	4/8 (50,0)	k. A.	k. A.	15,9 [-17,1; 48,9] 0,345
UltIMMa-2	4/16 (25,0)	1/7 (14,3)	k. A.	k. A.	11,7 [-23,3; 46,8] 0,512
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	25/49 (51,0)	5/15 (33,3)	k. A.	k. A.	14,1 [-10,0; 38,2] 0,251
Interaktionstest					0,951

Imputationsmethode: NRI

Population: ITT-Population eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem HAQ-DI ≥ 0,3 zu Baseline (PsA-Teilpopulation)

Adjustierung: Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1)

Die RD ist die Differenz der Ereignisraten. RD, 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariablen. Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab dar.

Der Interaktionstest basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Studie, den Hauptstratifizierungsvariablen sowie der Interaktion aus Studie und Behandlung als Kovariablen.

CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; HAQ-DI: health assessment questionnaire-disability index; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe;
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Response; N: Anzahl Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor

Die Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigt für Patienten unter der Risankizumab-Behandlung numerische Vorteile gegenüber Patienten unter der Ustekinumab-Behandlung im Hinblick auf den körperlichen Funktionsstatus gemessen anhand des HAQ-DI. So erreichten 51 % der Patienten im Risankizumab-Arm eine Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,3 im Vergleich zu ca. 33 % im Ustekinumab-Arm (RD [95 %-KI]; p-Wert: 14,1 [-10,0; 38,2]; p = 0,251).

KEEPsAKE 1

Der Endpunkt wird für die Studie KEEPsAKE 1 nicht dargestellt.

KEEPsAKE 2

Der Endpunkt wird für die Studie KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts HAQ-DI für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 in Form eines Forest-Plots dargestellt.

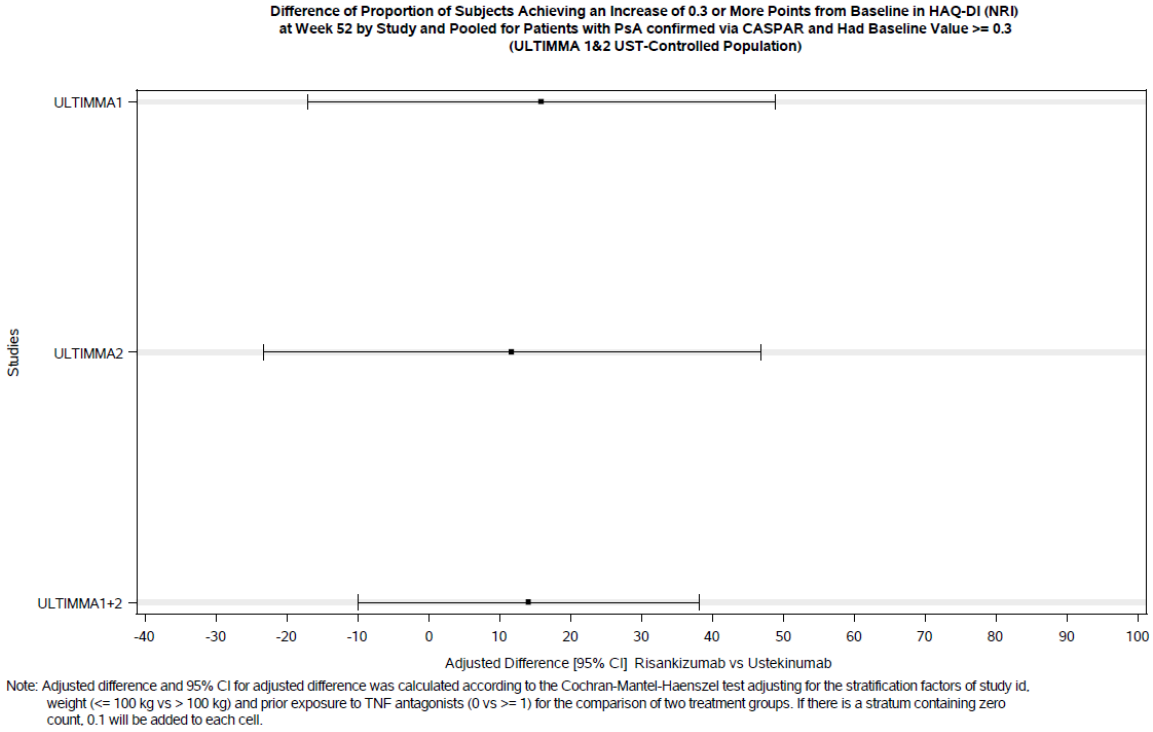

Abbildung 4-9: Forest-Plot für HAQ-DI zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab

Der Endpunkt wurde in den Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 nicht erhoben.

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

4.3.1.3.1.3.6 Schmerz (Pain VAS) – RCT

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Schmerz

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Schmerz wurde auf einer VAS von 0 (keine Schmerzen) bis 100 (schwersten vorstellbaren Schmerzen) erhoben. Eine genaue Beschreibung dieses Parameters befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Schmerz wurde zu Baseline, Woche 16, Woche 28 und Woche 52 erhoben. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Schmerzes (Pain VAS) um ≥ 10 zu Woche 52 dargestellt. Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Schmerzes (Pain VAS) um ≥ 10 basiert auf der ITT-Population eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem Schmerz (Pain VAS)-Wert ≥ 10 zu Baseline. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines CMH-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1). Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt.
UltIMMa-2	Schmerz wurde auf einer VAS von 0 (keine Schmerzen) bis 100 (schwersten vorstellbaren Schmerzen) erhoben. Eine genaue Beschreibung dieses Parameters befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Schmerz wurde zu Baseline, Woche 16, Woche 28 und Woche 52 erhoben. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Schmerzes (Pain VAS) um ≥ 10 zu Woche 52 dargestellt. Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Schmerzes (Pain VAS) um ≥ 10 basiert auf der ITT-Population eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem Schmerz (Pain VAS)-Wert ≥ 10 zu Baseline. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines CMH-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1). Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt.
KEEPsAKE 1	Schmerz wird für die KEEPsAKE 1 nicht dargestellt.
KEEPsAKE 2	Schmerz wird für die KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.
CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; NRI: Non-Responder-Imputation; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor; VAS: visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerz (Pain VAS) 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
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Der Endpunkt wird für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.

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

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Tabelle 4-65: Rücklaufquote für Schmerz (Pain VAS) in den RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
Zeitpunkt	**Risankizumab n/N (%)**	**Ustekinumab n/N (%)**	**Risankizumab n/N (%)**	**Ustekinumab n/N (%)**
Baseline	47/47 (100)	9/9 (100)	26/26 (100)	14/14 (100)
Woche 16	35/47 (74,5)	5/9 (55,6)	9/26 (34,6)	8/14 (57,1)
Woche 28	33/47 (70,2)	4/9 (44,4)	9/26 (34,6)	8/14 (57,1)
Woche 52	34/47 (72,3)	4/9 (44,4)	6/26 (23,1)	6/14 (42,9)

n: Anzahl Patienten mit nicht fehlendem Wert; N: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Schmerz (Pain VAS) aus RCT UltIMMa-1 und RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Schmerzes (Pain VAS) um ≥ 10 zu Woche 52					
UltIMMa-1	24/47 (51,1)	3/9 (33,3)	k. A.	k. A.	23,0 [-9,0; 54,9] 0,159
UltIMMa-2	5/26 (19,2)	3/14 (21,4)	k. A.	k. A.	-5,0 [-31,5; 21,5] 0,071
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	29/73 (39,7)	6/23 (26,1)	k. A.	k. A.	7,6 [-12,9; 28,1] 0,466
Interaktionstest					0,386

Imputationsmethode: NRI

Population: ITT-Population eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem Schmerz (Pain VAS)-Wert zu Baseline ≥ 10 (PsA-Teilpopulation)

Adjustierung: Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1)

Die RD ist die Differenz der Ereignisraten. RD, 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariablen. Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab dar.

Der Interaktionstest basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung, Studie, den Hauptstratifizierungsvariablen sowie der Interaktion aus Studie und Behandlung als Kovariablen.

CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Response; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor; VAS: visuelle Analogskala

Die Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigt hier einen numerischen Vorteil im Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 10 bezogen auf den Schmerz (VAS). Die Verbesserung um mindestens 10 Punkte erreichten ca. 40 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 26 % der Patienten im Ustekinumab-Arm (RD [95 %-KI]; p-Wert: 7,6 [-12,9; 28,1]; p = 0,466).

KEEPsAKE 1

Der Endpunkt wird für die Studie KEEPsAKE 1 nicht dargestellt.

KEEPsAKE 2

Der Endpunkt wird für die Studie KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.

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

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts Schmerz für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 in Form eines Forest-Plots dargestellt.

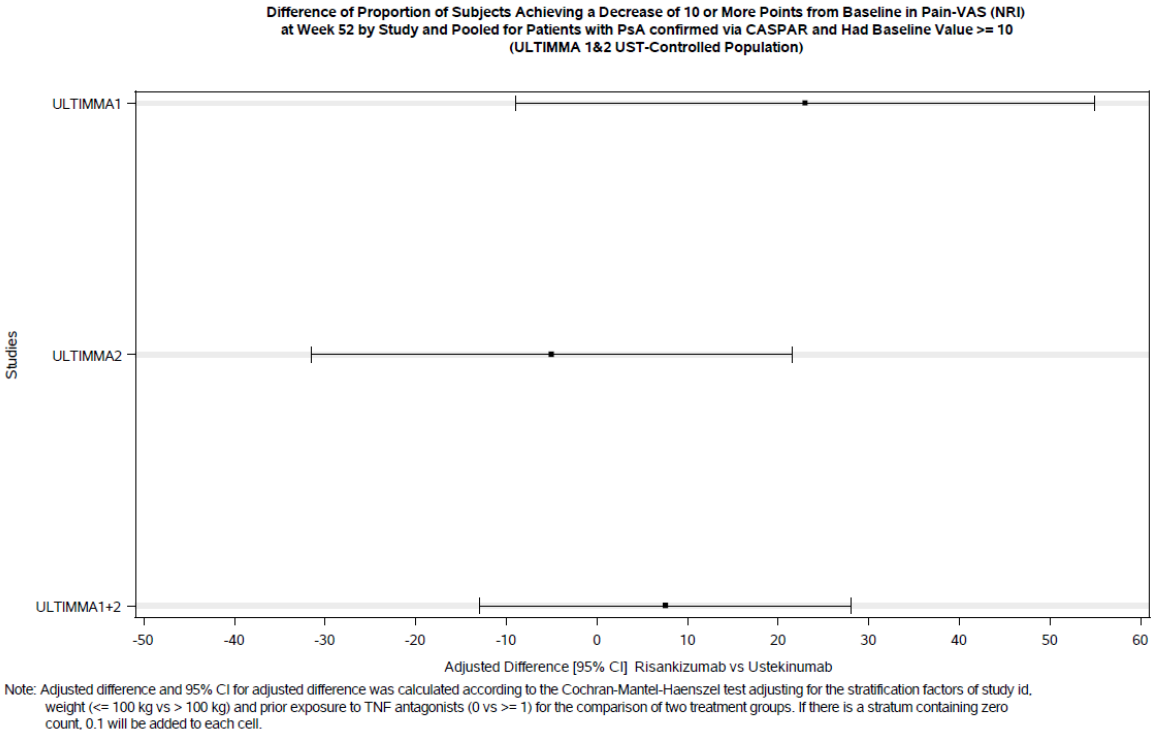

Abbildung 4-10: Forest-Plot für Schmerz zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab

Der Endpunkt wurde in den Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 nicht erhoben.

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

4.3.1.3.1.4 Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA) – RCT

Tabelle 4-67: Operationalisierung von PtGADA

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Zur Beurteilung der patientenberichteten Krankheitsaktivität wurde der PtGADA eingesetzt, durch den der Patient die Krankheitsaktivität mithilfe einer VAS im Bereich von 0 bis 100 (0: keine Symptome; 100: stärkste vorstellbare Symptome) einschätzt. Der PtGADA erfasst dabei die Krankheitsaktivität im Gesamten. Eine genaue Beschreibung des PtGADA befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Der PtGADA wurde zu Baseline, Woche 16, Woche 28 und Woche 52 erhoben. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des PtGADA zwischen Baseline und Woche 52 basierend auf der ITT-Population, eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem PtGADA > 0 zu Baseline dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsvariablen Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1) sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Als Imputationsmethode wurde LOCF verwendet.
UltIMMa-2	Zur Beurteilung der patientenberichteten Krankheitsaktivität wurde der PtGADA eingesetzt, durch den der Patient die Krankheitsaktivität mithilfe einer VAS im Bereich von 0 bis 100 (0: keine Symptome; 100: stärkste vorstellbare Symptome) einschätzt. Der PtGADA erfasst dabei die Krankheitsaktivität im Gesamten. Eine genaue Beschreibung des PtGADA befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Der PtGADA wurde zu Baseline, Woche 16, Woche 28 und Woche 52 erhoben. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des PtGADA zwischen Baseline und Woche 52 basierend auf der ITT-Population, eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem PtGADA > 0 zu Baseline dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsvariablen Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1) sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Als Imputationsmethode wurde LOCF verwendet.
KEEPsAKE 1	Der PtGADA wird für die KEEPsAKE 1 nicht dargestellt.
KEEPsAKE 2	Der PtGADA wird für die KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PsA: Psoriasis-Arthritis; LOCF: last observation carried forward; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; TNF: Tumornekrosefaktor; VAS: visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PtGADA 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
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Der Endpunkt wird für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.

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

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Tabelle 4-69: Rücklaufquote für den PtGADA in den RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
Zeitpunkt	**Risankizumab n/N (%)**	**Ustekinumab n/N (%)**	**Risankizumab n/N (%)**	**Ustekinumab n/N (%)**
Baseline	53/53 (100)	10/10 (100)	31/31 (100)	14/14 (100)
Woche 16	36/53 (67,9)	6/10 (60)	9/31 (29,0)	8/14 (57,1)
Woche 28	33/53 (62,3)	4/10 (40)	8/31 (25,8)	8/14 (57,1)
Woche 52	35/53 (66,0)	5/10 (50)	6/31 (19,4)	6/14 (42,9)

n: Anzahl Patienten mit nicht fehlendem Wert; N: Anzahl der Patienten; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-70: Ergebnisse für PtGADA aus RCT UltIMMa-1 und RCT UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab				Ustekinumab				Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Mittlere Veränderung des PtGADA zu Woche 52									
UltIMMa-1	36	57,9 (k. A.)	26,2 (k.A.)	-25,8 (5,29)	6	47,8 (k. A.)	37,2 (k.A.)	-17,1 (12,47)	-8,7 [-35,5; 18,1] 0,516
UltIMMa-2	9	62,7 (k. A.)	13,3 (k.A.)	-40,2 (5,37)	8	39,3 (k. A.)	25,1 (k.A.)	-29,8 (6,32)	-10,4 [-28,2; 7,5] 0,235
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	45	58,9 (k. A.)	23,6 (k.A.)	-34,2 (5,04)	14	42,9 (k. A.)	30,3 (k.A.)	-22,0 (7,86)	-12,2 [-31,0; 6,6] 0,199
Interaktionstest									0,756

Imputationsmethode: LOCF

Population: ITT-Population eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR und einem PtGADA > 0 zu Baseline (PsA-Teilpopulation)

Adjustierung: Gewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1)

Mittelwertdifferenzen basieren auf einer ANCOVA mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Der Interaktionstest basiert auf dem ANCOVA-Modell mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PsA: Psoriasis-Arthritis; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TNF: Tumornekrosefaktor; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

In der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigt sich zu Woche 52 für Patienten unter einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung eine größere mittlere Veränderung gegenüber Baseline (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -12,2 [-31,0; 6,6]; p = 0,199).

KEEPsAKE 1

Der Endpunkt wird für die Studie KEEPsAKE 1 nicht dargestellt.

KEEPsAKE 2

Der Endpunkt wird für die Studie KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, werden zur Visualisierung die Daten des Endpunkts PtGADA für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 in Form eines Forest-Plots dargestellt.

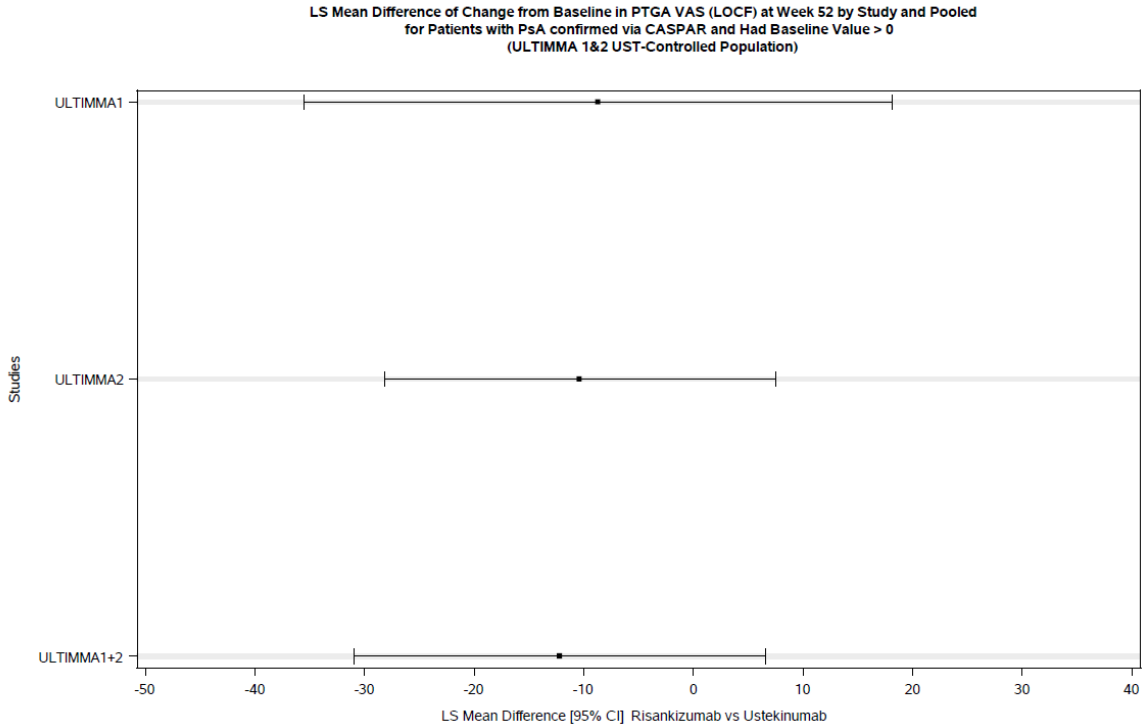

Abbildung 4-11: Forest-Plot für PtGADA zu Woche 52 aus RCT (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) (PsA-Teilpopulation); Risankizumab vs. Ustekinumab

Der Endpunkt wird für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 nicht dargestellt.

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

4.3.1.3.1.5 Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

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

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Der EQ-5D VAS wird für die Studie UltIMMa-1 nicht dargestellt.
UltIMMa-2	Der EQ-5D VAS wird für die Studie UltIMMa-2 nicht dargestellt.
KEEPsAKE 1	Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde die EQ-5D VAS eingesetzt, ein standardisiertes, generisches Erhebungsinstrument, durch welches der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 (0: schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand; 100: bester vorstellbarer Gesundheitszustand) einschätzt. Der Wert der EQ-5D VAS wurde in Periode 1 zu Baseline, Woche 12 und zu Woche 24 bestimmt. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen mit der EQ-5D VAS zwischen Baseline und Woche 24 basierend auf dem FAS dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.
KEEPsAKE 2	Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde die EQ-5D VAS eingesetzt, ein standardisiertes, generisches Erhebungsinstrument, durch welches der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 (0: schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand; 100: bester vorstellbarer Gesundheitszustand) einschätzt. Der Wert der EQ-5D VAS wurde in Periode 1 zu Baseline, Woche 12 und zu Woche 24 bestimmt. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen mit der EQ-5D VAS zwischen Baseline und Woche 24 basierend auf dem FAS dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen derzeitige Behandlung mit mindestens einem konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) (0 vs ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA oder < 3 % BSA) zu Baseline als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.

BSA: body surface area; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: mixed model for repeated measures; VAS: visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS 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
UltIMMa-1	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UltIMMa-2	NE	NE	NE	NE	NE	NE
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; NE: nicht erhoben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wird für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht dargestellt.

Da die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

KEEPsAKE 1

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den EQ-5D VAS aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

Endpunkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Woche 24									
EQ-5D VAS	434	52,8 (k. A.)	66,3 (k. A.)	13,4 [11,4; 15,4]	417	53,3 (k. A.)	60,4 (k. A.)	7,7 [5,6; 9,7]	5,8 [3,1; 8,4] p < 0,001

Population: Full Analysis Set

Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline

Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Mittelwertdifferenzen größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar.

BSA: body surface area; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

Zu Woche 24 zeigt sich in der Studie KEEPsAKE 1 unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D VAS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 5,8 [3,1; 8,4]; p < 0,001) gegenüber Placebo.

KEEPsAKE 2

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den EQ-5D VAS aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

Endpunkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Woche 24									
EQ-5D VAS	197	56,6 (k. A.)	64,6 (k. A.)	7,6 [4,8; 10,3]	165	56,0 (k. A.)	58,9 (k. A.)	1,7 [-1,2; 4,7]	5,9 [1,9; 9,8] p = 0,004

Endpunkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Population: Full Analysis Set Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit mindestens einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA oder < 3 % BSA) zu Baseline Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Mittelwertdifferenzen größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar. BSA: body surface area; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen									

In der Studie KEEPsAKE 2 zeigt sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 24 im Hinblick auf den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D VAS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 5,9 [1,9; 9,8]; p = 0,004).

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

Der Endpunkt wird für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht dargestellt.

Da die Studien keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 verzichtet.

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

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.6.1 SF-36 PCS/MCS – RCT

Tabelle 4-75: Operationalisierung von SF-36 PCS/MCS

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Der SF-36 wurde für die Studie UltIMMa-1 nicht erhoben.
UltIMMa-2	Der SF-36 wurde für die Studie UltIMMa-2 nicht erhoben.
KEEPsAKE 1	Der SF-36 erfasst acht Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels 36 Items. Aus diesen Dimensionen können die Summenscores PCS und MCS errechnet werden. Die Berechnung des SF-36 PCS und des SF-36 MCS ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der SF-36 wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12 und zu Woche 24. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des SF-36 PCS sowie des SF-36 MCS im Vergleich zu Baseline bis Woche 24 basierend auf dem FAS untersucht. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.
KEEPsAKE 2	Der SF-36 erfasst acht Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels 36 Items. Aus diesen Dimensionen können die Summenscores PCS und MCS errechnet werden. Die Berechnung des SF-36 PCS und des SF-36 MCS ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der SF-36 wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12 und zu Woche 24. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des SF-36 PCS sowie des SF-36 MCS im Vergleich zu Baseline bis Woche 24 basierend auf dem FAS untersucht. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen derzeitige Behandlung mit mindestens einem konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) (0 vs. ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA oder < 3 % BSA) zu Baseline als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte inklusive 95 %-KI, die Mittelwertdifferenz sowie den zugehörigen p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.
BSA: body surface area; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MCS: mental health component summary score; MMRM: mixed model for repeated measures; PCS: physical health component summary score; SF-36: short form – 36	

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 PCS/MCS 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
UltIMMa-1	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UltIMMa-2	NE	NE	NE	NE	NE	NE
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ITT: Intention-to-Treat; MCS: mental health component summary score; ND: nicht dargestellt; NE: nicht erhoben; PCS: physical health component summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SF-36: short form – 36

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht erhoben.

Da die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 PCS und MCS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

KEEPsAKE 1

Tabelle 4-77: Ergebnisse für SF-36 PCS und MCS aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

Endpunkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Woche 24									
SF-36 PCS	434	35,3 (k. A.)	42,0 (k. A.)	6,52 [5,83; 7,20]	417	35,5 (k. A.)	38,9 (k. A.)	3,20 [2,50; 3,89]	3,32 [2,42; 4,22] p < 0,001
SF-36 MCS	434	44,8 (k. A.)	48,6 (k. A.)	3,78 [2,98; 4,58]	417	45,6 (k. A.)	47,4 (k. A.)	1,92 [1,11; 2,73]	1,86 [0,82; 2,90] p < 0,001

Population Full Analysis Set

Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline

Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Mittelwertdifferenzen größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar.

BSA: body surface area; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MCS: mental health component summary score; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PCS: physical health component summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: short form – 36; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

Unter der Behandlung mit Risankizumab zeigen sich zu Woche 24 positive Effekte hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 PCS/MCS. In der Studie KEEPsAKE 1 wird eine statistische Signifikanz zugunsten von Risankizumab, sowohl für den PCS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 3,32 [2,42; 4,22]; p < 0,001) als auch für den MCS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 1,86 [0,82; 2,90]; p < 0,001) erreicht.

KEEPsAKE 2

Tabelle 4-78: Ergebnisse für SF-36 PCS und MCS aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Darstellung)

Endpunkt	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Woche 24									
SF-36 PCS	197	36,0 (k. A.)	42,3 (k. A.)	5,87 [4,86; 6,88]	166	36,3 (k. A.)	38,7 (k. A.)	2,01 [0,94; 3,08]	3,86 [2,41; 5,31] p < 0,001
SF-36 MCS	197	45,5 (k. A.)	48,3 (k. A.)	2,63 [1,54; 3,71]	166	45,4 (k. A.)	46,9 (k. A.)	1,19 [0,02; 2,36]	1,44 [-0,14; 3,01] p = 0,074

Population Full Analysis Set

Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit mindestens einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA oder < 3 % BSA) zu Baseline

Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Mittelwertdifferenzen größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar.

BSA: body surface area; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MCS: mental health component summary score; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PCS: physical health component summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: short form – 36; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

In der Studie KEEPsAKE 2 zeigen sich ebenfalls Vorteile für Risankizumab zu Woche 24 in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dabei wird für den SF-36 PCS eine statistische Signifikanz zugunsten von Risankizumab erreicht (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 3,86 [2,41; 5,31]; p < 0,001).

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

Der Endpunkt wurde in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 nicht erhoben.

Da die Studien keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 verzichtet.

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

4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-79: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
UltIMMa-1	Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden die Gesamtraten für folgende UE dargestellt: • Alle UE • Schwerwiegende UE (SUE) • Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten Im statistischen Analyseplan präspezifizierte UE von speziellem Interesse (UESI) waren: • MACE • Schwerwiegende Infektionen • Tuberkulose • Maligne Tumore •) Malignität außer NMSC • Schwerwiegende Hypersensibilität Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 20.0. • In die Analyse gingen alle UE ein, die während der Behandlung mit der Studienmedikation oder bis zu 105 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Die Analyse der UE basierte auf der Safety-Population eingeschränkt auf die PsA-Teilpopulation. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
UltIMMa-2	Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden die Gesamtraten für folgende UE dargestellt: • Alle UE • Schwerwiegende UE (SUE) • Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten Im statistischen Analyseplan präspezifizierte UE von speziellem Interesse (UESI) waren: • MACE • Schwerwiegende Infektionen • Tuberkulose • Maligne Tumore • Malignität außer NMSC • Schwerwiegende Hypersensibilität Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 20.0. • In die Analyse gingen alle UE ein, die während der Behandlung mit der Studienmedikation oder bis zu 105 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Die Analyse der UE basierte auf der Safety-Population eingeschränkt auf die PsA-Teilpopulation. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
KEEPsAKE 1	Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden die Gesamtraten für folgende UE dargestellt: • Alle UE • Schwerwiegende UE (SUE) • Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)

Studie	Operationalisierung
	• COVID-19 bedingte UE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten Im statistischen Analyseplan präspezifizierte UE von speziellem Interesse (UESI) waren: • MACE • MACE, erweitert • Schwerwiegende Infektionen • Aktive Tuberkulose • Opportunistische Infektionen (ohne Tuberkulose und Herpes Zoster) • Herpes Zoster • Maligne Tumore • NMSC • Malignität außer NMSC • Hypersensibilität • Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen • Adjudizierte anaphylaktische Reaktionen • Hepatische Ereignisse • Reaktionen an der Injektionsstelle UE wurden vom Behandlungsbeginn bis Behandlungsende zuzüglich einer Nachbeobachtungsdauer von 140 Tagen erfasst. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse der UE basierte auf dem Safety Analysis Set. Dieses umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
KEEPsAKE 2	Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden die Gesamtraten für folgende UE dargestellt: • Alle UE • Schwerwiegende UE (SUE) • Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) • COVID-19 bedingte UE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten Im statistischen Analyseplan präspezifizierte UE von speziellem Interesse (UESI) waren: • MACE • MACE, erweitert • Schwerwiegende Infektionen • Aktive Tuberkulose • Opportunistische Infektionen (ohne Tuberkulose und Herpes Zoster) • Herpes Zoster • Maligne Tumore • NMSC • Malignität außer NMSC • Hypersensibilität • Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen • Adjudizierte anaphylaktische Reaktionen

Studie	Operationalisierung
	• Hepatische Ereignisse • Reaktionen an der Injektionsstelle UE wurden vom Behandlungsbeginn bis Behandlungsende zuzüglich einer Nachbeobachtungsdauer von 140 Tagen erfasst. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse der UE basierte auf dem Safety Analysis Set. Dieses umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
COVID-19: coronavirus disease 2019; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; MACE: major adverse cardiovascular events; NMSC: nicht melanomer Hautkrebs; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

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 Verträglichkeit 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
UltIMMa-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
UltIMMa-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
KEEPsAKE 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
KEEPsAKE 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Da die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts verzichtet.

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

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen zu Woche 52					
Gesamtraten					
Alle UE					
UltIMMa-1	37/57 (64,9)	8/11 (72,7)	0.89 [0,59; 1,34] 0,586	0.69 [0,17; 2,91] 0,617	-7,8 [-36,90; 21,27] 0,598
UltIMMa-2	30/37 (81,1)	14/15 (93,3)	0,87 [0,71; 1,07] 0,181	0,31 [0,03; 2,73] 0,289	-12,3 [-30,10; 5,60] 0,179
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	67/94 (71,3)	22/26 (84,6)	0,84 [0,68; 1,04] 0,106	0,45 [0,14; 1,43] 0,177	-13,3 [-29,95; 3,27] 0,116
Interaktionstest					0,540
Schwerwiegende UE (SUE)					
UltIMMa-1	3/57 (5,3)	3/11 (27,3)	0,19 [0,04; 0,83] 0,028	0,15 [0,03; 0,86] 0,034	-22,0 [-48,96; 4,94] 0,109
UltIMMa-2	0/37 (0)	1/15 (6,7)	k. A.	k. A.	k.A
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	3/94 (3,2)	4/26 (15,4)	0,21 [0,05; 0,87] 0,031	0,18 [0,04; 0,87] 0,033	-12,2 [-26,51; 2,12] 0,095
Interaktionstest					0,920
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)[a]					
UltIMMa-1	2/57 (3,5)	0/11 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
UltIMMa-2	0/37 (0)	1/15 (6,7)	k. A.	k. A.	k. A.
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	2/94 (2,1)	1/26 (3,8)	k. A.	k. A.	k. A.

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führten[a]					
UltIMMa-1	0/57 (0)	1/11 (9,1)	k. A.	k. A.	k. A.
UltIMMa-2	0/37 (0)	0/15 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	0/94 (0)	1/26 (3,8)	k. A.	k. A.	k. A.
UE, die zum Tod führten[a]					
UltIMMa-1	0/57 (0)	0/11 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
UltIMMa-2	0/37 (0)	0/15 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	0/94 (0)	0/26 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)					
MACE (UE jeglichen Grades)[a]					
UltIMMa-1	0/57 (0)	0/11 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
UltIMMa-2	0/37 (0)	0/15 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	0/94 (0)	0/26 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Schwerwiegende Infektionen[a]					
UltIMMa-1	1/57 (1,8)	0/11 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
UltIMMa-2	0/37 (0)	0/15 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	1/94 (1,1)	0/26 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Tuberkulose (UE jeglichen Grades)[a]					
UltIMMa-1	0/57 (0)	0/11 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
UltIMMa-2	0/37 (0)	0/15 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	0/94 (0)	0/26 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Maligne Tumore (UE jeglichen Grades)[a]					
UltIMMa-1	0/57 (0)	0/11 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
UltIMMa-2	0/37 (0)	0/15 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	0/94 (0)	0/26 (0)	k. A.	k. A.	k. A.

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Maligne Tumore mit Ausnahme NMSC (UE jeglichen Grades)[a]					
UltIMMa-1	0/57 (0)	0/11 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
UltIMMa-2	0/37 (0)	0/15 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	0/94 (0)	0/26 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Schwerwiegende Hypersensibilität[a]					
UltIMMa-1	0/57 (0)	0/11 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
UltIMMa-2	0/37 (0)	0/15 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	0/94 (0)	0/26 (0)	k. A.	k. A.	k. A.

Population: Safety-Population eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR

Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar.Der Interaktionstest basiert auf einem generalisierten linearen Modell für das RR mit Behandlung, Studie und dem Interaktionsterm Studie*Behandlung als Kovariablen. Im Fall von Konvergenzproblemen wurden die Parameter mit der Firth-Prozedur mithilfe eines penalisierten Maximum Likelihood Verfahrens geschätzt.

a: Aufgrund der zu geringen Anzahl an beobachteten Events wird auf eine Angabe von Effektschätzern und zugehörigen KI und p-Werten in diesen Kategorien verzichtet, da keine ausagekräftigen Ergebisse zu erwarten sind.

CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CTCAE: common terminology criteria for adverse eventsk.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; NMSC: nicht melanomer Hautkrebs; MACE: major adverse cardiovascular events; OR: Odds-Ratio; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

In der Meta-Analyse der beiden Studien war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE im Risankizumab-Arm mit 71,3 % geringer als im Ustekinumab-Arm mit 84,6 %.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE betrug im Ustekinumab-Arm 15,4 % und im Risankizumab-Arm 3,2 %. Das Ergebnis der Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risankizumab (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,21 [0,05; 0,87]; 0,031).

In beiden Behandlungsarmen zeigten sich über die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 hinweg keine zum Tod führenden UE. Darüberhinaus zeigte sich ein vergleichbarer Anteil an schweren UE in beiden Behandlungsarmen (Risankizumab 2,1% vs. Ustekinumab 3,8%). Bei den zum Therapieabbruch führenden UE wurde lediglich ein Ereignis beobachtet. Ebenso wurde bei den UESI lediglich ein Ereignis in der Kategorie schwerwiegende Infektionen beobachet. In der

Gesamtschau über die Gesamtraten als auch über die UESI zeigt sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil zwischen der Behandlung mit Risankizumab und einer Behandlung mit Ustekinumab.

Für die Verträglichkeit der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 werden die SOC & PT nicht dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der PsA-Teilpopulation ist nicht von relevanten Häufungen auf SOC & PT Ebene auszugehen, da die Anzahl der UE Ereignisse in den meisten Kategorien bei unter 10 Events pro Behandlungsarm liegt.

KEEPsAKE 1

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 24		
Alle UE	195/483 (40,4)	186/481 (38,7)
Schwerwiegende UE (SUE)	12/483 (2,5)	18/481 (3,7)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)	10/483 (2,1)	9/481 (1,9)
COVID-19 bedingte UE	1/483 (0,2)	2/481 (0,4)
UE, die zum Therapieabbruch führten	4/483 (0,8)	4/481 (0,8)
UE, die zum Tod führten	1/483 (0,2)	0/481 (0)

Population: Safety Analysis Set

COVID-19: coronavirus disease 2019; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Hinsichtlich der UE-Gesamtraten zeigen sich nur minimale Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Gesamtrate jeglicher UE war im Risankizumab-Arm geringfügig höher als im Placebo-Arm (40,4 % vs. 38,7 %). Die Gesamtraten der SUE, der schweren UE als auch der COVID-19 bedingten UE sind im Risankizumab-Arm und im Placebo-Arm annähernd gleich (SUE: 2,5 % vs. 3,7 %; schwere UE: 2,1 % vs. 1,9 %; COVID-19 bedingte UE: 0,2 % vs. 0,4 %). Die Gesamtraten der UE, die zu einem Therapieabbruch führten, sind für beide Behandlungsarme ausgeglichen (0,8 %). Im Risankizumab-Arm trat ein Todesfall (0,2 %) auf, im Placebo-Arm trat kein Todesfall auf; es konnte kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen werden.

Ein mit Demenz diagnostizierter 81-jähriger Mann, der in den Risankizumab-Arm randomisiert wurde, verstarb während eines Krankenhausaufenthalts wegen einer Lungenentzündung am Tag 96 an den Folgen einer Urosepsis. Es wurde vom Prüfarzt kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (aus RCT KEEPsAKE 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 24		
Erweitertes MACE (UE jeglichen Grades)	0/483 (0)	1/481 (0,2)
Erweitertes MACE (SUE)	0/483 (0)	1/481 (0,2)
Schwere Infektionen (UE jeglichen Grades)	5/483 (1,0)	6/481 (1,2)
Schwere Infektionen (SUE)	5/483 (1,0)	6/481 (1,2)
Herpes Zoster (UE jeglichen Grades)	2/483 (0,4)	1/481 (0,2)
Maligne Tumore (UE jeglichen Grades)	0/483 (0)	2/481 (0,4)
Maligne Tumore (SUE)	0/483 (0)	2/481 (0,4)
Maligne Tumore mit Ausnahme NMSC (UE jeglichen Grades)	0/483 (0)	2/481 (0,4)
Maligne Tumore mit Ausnahme NMSC (SUE)	0/483 (0)	2/481 (0,4)
Hypersensibilität (UE jeglichen Grades)	10/483 (2,1)	3/481 (0,6)
Hepatische Ereignisse (UE jeglichen Grades)	32/483 (6,6)	21/481 (4,4)
Reaktionen an der Injektionsstelle (UE jeglichen Grades)	3/483 (0,6)	0/481 (0)

Population: Safety Analysis Set

Es werden nur UESI berichtet, die bei mindestens einem Patienten im Verlauf der Studie aufgetreten sind.

MACE: major adverse cardiovascular events; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; NMSC: nicht melanomer Hautkrebs; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse

Insgesamt sind die bis zum Analysezeitpunkt erfassten UESI überwiegend der Kategorie Hepatische Ereignisse zuzuordnen. Unter der Behandlung mit Risankizumab traten insgesamt mehr hepatische Ereignisse auf als unter der Behandlung mit Placebo. Die aufgetretenen UESI sind größtenteils mild und moderat. Unter der Behandlung mit Risankizumab sind insgesamt weniger schwerwiegende UESI aufgetreten als unter der Behandlung mit Placebo.

In der Gesamtschau über die Gesamtraten als auch über die UESI zeigt sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil zwischen der Behandlung mit Risankizumab und einer Behandlung mit Placebo.

Das gut charakterisierte Verträglichkeitsprofil von Risankizumab in der Studie KEEPsAKE 1 zeigt sich über die dargestellten Woche-24-Daten hinaus auch im Datenschnitt zu Woche 52 (149).

KEEPsAKE 2

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 24		
Alle UE	124/224 (55,4)	120/219 (54,8)
Schwerwiegende UE (SUE)	9/224 (4,0)	12/219 (5,5)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)	6/224 (2,7)	7/219 (3,2)
COVID-19 bedingte UE	1/224 (0,4)	0/219 (0)
UE, die zum Therapieabbruch führten	2/224 (0,9)	5/219 (2,3)
UE, die zum Tod führten	0/224 (0)	0/219 (0)

Population: Safety Analysis Set

COVID-19: coronavirus disease 2019; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Hinsichtlich der UE-Gesamtraten zeigen sich nur minimale Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Gesamtrate jeglicher UE war im Risankizumab-Arm geringfügig höher als im Placebo-Arm (55,4 % vs. 54,8 %). Die Gesamtrate der COVID-19 bedingten UE ist in beiden Behandlungsarmen nahezu ausgeglichen (0,4 % vs. 0 %). Die Gesamtraten der SUE, der schweren UE und der UE, die zu einem Therapieabbruch führten, sind im Risankizumab-Arm etwas geringer als im Placebo-Arm (SUE: 4,0 % vs. 5,5 %; schwere UE: 2,7 % vs. 3,2 %; UE, die zum Therapieabbruch führten: 0,9 % vs. 2,3 %). In beiden Behandlungsarmen trat kein Todesfall auf.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (aus RCT KEEPsAKE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 24		
MACE (UE jeglichen Grades)	1/224 (0,4)	0/219 (0)
MACE (SUE)	1/224 (0,4)	0/219 (0)
Erweitertes MACE (UE jeglichen Grades)	1/224 (0,4)	0/219 (0)
Erweitertes MACE (SUE)	1/224 (0,4)	0/219 (0)
Schwere Infektionen (UE jeglichen Grades)	2/224 (0,9)	5/219 (2,3)
Schwere Infektionen (SUE)	2/224 (0,9)	5/219 (2,3)
Herpes Zoster (UE jeglichen Grades)	0/224 (0)	1/219 (0,5)
Maligne Tumore (UE jeglichen Grades)	1/224 (0,4)	1/219 (0,5)
NMSC (UE jeglichen Grades)	1/224 (0,4)	1/219 (0,5)
Hypersensibilität (UE jeglichen Grades)	6/224 (2,7)	7/219 (3,2)
Hepatische Ereignisse (UE jeglichen Grades)	5/224 (2,2)	6/219 (2,7)
Reaktionen an der Injektionsstelle (UE jeglichen Grades)	3/224 (1,3)	1/219 (0,5)

Population: Safety Analysis Set

Es werden nur UESI berichtet, die bei mindestens einem Patienten im Verlauf der Studie aufgetreten sind.

MACE: major adverse cardiovascular events; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; NMSC: nicht melanomer Hautkrebs; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse

Insgesamt sind die bis zum Analysezeitpunkt erfassten UESI überwiegend den Kategorien Schwere Infektionen (Risankizumab: 0,9 %; Placebo: 2,3 %), Hypersensibilität (Risankizumab: 2,7 %; Placebo: 3,2 %) und Hepatische Ereignisse (Risankizumab: 2,2 %; Placebo: 2,7 %) zuzuordnen. Unter der Behandlung mit Risankizumab traten insgesamt weniger UESI dieser Kategorien auf als unter der Behandlung mit Placebo. Die aufgetretenen UESI sind größtenteils mild und moderat. Unter der Behandlung mit Risankizumab sind insgesamt weniger schwerwiegende UESI aufgetreten als unter der Behandlung mit Placebo.

In der Gesamtschau über die Gesamtraten als auch über die UESI zeigt sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil zwischen der Behandlung mit Risankizumab und einer Behandlung mit Placebo.

Das gut charakterisierte Verträglichkeitsprofil von Risankizumab in der Studie KEEPsAKE 2 zeigt sich über die dargestellten Woche-24-Daten hinaus auch im Datenschnitt zu Woche 52 (150).

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.

Die Beurteilung der Verträglichkeit erfolgt sowohl auf Basis der pivotalen PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 als auch auf Basis der PsA-Teilpopulation der PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2. Weiterhin werden die Gesamtraten der Verträglichkeit im Rahmen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 dargestellt. Aufgrund der Größe der PsA-Teilpopulation wird auf die Darstellung auf Systemorganklasse (system organ class, SOC)- und preferred terms (PT)-Ebene verzichtet.

Da die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien verzichtet.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0. [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.
- 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.

[16] unbesetzt

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 4-86: 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. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-87 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 4-87: 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>						
...						
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.

Bei den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird auf eine Darstellung von Subgruppenergebnissen verzichtet, da es sich bei der dargestellten PsA-Teilpopulation bereits um Subgruppen aus den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in der Teilpopulation kann bei weiteren Subgruppenanalysen nicht von aussagekräftigen Ergebnissen ausgegangen werden.

Da die Studien keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf eine Darstellung von Subgruppenergebnissen der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 verzichtet.

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).

Mit den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 liegen zwei direkt vergleichende RCTs gegenüber der ZVT Ustekinumab aus der Indikation PsO vor. Für die Nutzenbewertung wird aus den PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 jeweils die PsA-Teilpopulation der Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR herangezogen. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risankizumab in der Indikation PsA werden im vorliegenden Dossier anhand der placebokontrollierten Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 ergänzend dargestellt.

Studie	**Quelle**
KEEPsAKE 1 (M16-011)	Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischen Analyseplans (40, 149) Studienregistereinträge (135-137)
KEEPsAKE 2 (M15-998)	Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischen Analyseplans (39, 150) Studienregistereinträge (138-140)
UltIMMa-1 (M16-008)	Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischen Analyseplans (31) Studienregistereinträge (141-144)
UltIMMa-2 (M15-995)	Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischen Analyseplans (32) Studienregistereinträge (145-148)

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*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den 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.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 0.**

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

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-90: 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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ 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 4-93: 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 4-94: 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 4-95: 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 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 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 4-97: 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 4-98: 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 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beurteilung des medizinischen Nutzens von Risankizumab wurden zwei Fragestellungen formuliert. Für Fragestellung 1 (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten)) und Fragestellung 2 (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)) liegen zwei für die Nutzenbewertung relevante Studien aus der Indikation PsO vor, die jeweils eine relevante Teilpopulation von PsA-Patienten und einen direkten Vergleich beinhalten und somit eine Aussage zu einem Zusatznutzen gegenüber der ZVT ermöglichen. Dementsprechend wird ein Zusatznutzen beansprucht.

In die direkt vergleichenden Studien UltIMMa-1 (M16-008) und UltIMMa-2 (M15-995) wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer PsO mit oder ohne PsA eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung wird aus den PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 jeweils die PsA-Teilpopulation mit Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR herangezogen. Die PsA-Teilpopulation ist durch die Anwendung der CASPAR-Kriterien ausreichend klassifiziert, um die Übertragbarkeit aus den PsO-Studien in die Indikation der PsA zu gewährleisten und somit einen Zusatznutzen für Patienten mit aktiver PsA und gleichzeitig mittelschwerer bis schwerer PsO abzuleiten.

Die pivotalen placebokontrollierten PsA-Studien KEEPsAKE 1 (M16-011) und KEEPsAKE 2 (M15-998) entsprechen aufgrund des fehlenden Vergleichs mit einer ZVT nicht den G-BA-Anforderungen und werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Dennoch wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Risankizumab bei PsA-Patienten anhand der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 ergänzend dargestellt. Die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 wurden speziell für die PsA aufgesetzt. Daher besteht die komplette Studienpopulation im Gegensatz zu den PsO-Studien aus PsA-Patienten.

Evidenzstufe

Die PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sind direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studien der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA). Beide Studien basieren auf einem identischen Protokoll (Replikationsstudien) und die jeweilige PsA-Teilpopulation ist vergleichbar (siehe 4.3.1.2.1), daher wurde eine Meta-Analyse auf Basis von patientenindividuellen Daten vorgenommen (Evidenzstufe Ia).

Die ergänzend dargestellten, pivotalen PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA).

Studienqualität

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Bei den PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Replikationsstudien der Phase III, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab (150 mg) im Vergleich zu Placebo oder Ustekinumab (45 bzw. 90 mg in Abhängigkeit vom Patientengewicht) in der Indikation PsO untersuchten. In Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studiendesign und analytische Auswertung der Ergebnisse sind die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 identisch. Die Studien wurden bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer PsO, die für eine systemische Therapie oder Phototherapie sowie für eine Therapie mit Ustekinumab (entsprechend der lokalen Fachinformation) geeignet sind, durchgeführt. In die Studien wurden Patienten mit einer mittelschweren bis schweren chronischen PsO eingeschlossen, d. h., die Patienten sollten einen PASI ≥ 12 aufweisen, das Ausmaß des Hautbefalls (BSA) sollte ≥ 10 % der Körperoberfläche betragen und die Gesamtbeurteilung bzw. globale Einschätzung des Arztes zur Schwere der Erkrankung (sPGA) sollte ≥ 3 sein. Patienten konnten auch eine PsA aufweisen.

Insgesamt wurden 506 Patienten in der Studie UltIMMa-1 in einem Verhältnis von 3:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab: N = 304; Ustekinumab: N = 100; Placebo: N = 102). In der Studie UltIMMa-2 wurden 491 Patienten ebenfalls in einem Verhältnis von 3:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab: N = 294; Ustekinumab: N = 99; Placebo: N = 98). Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein IRT, wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert auf Basis des Gewichts (≤ 100 kg; > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist-Vorbehandlung (0; ≥ 1). Die Dauer der Studien betrug insgesamt 52 Wochen. Als koprimäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten, die von Baseline bis zu Woche 16 eine 90%ige Verbesserung des PASI erreichten (PASI90) und zu Woche 16 einen sPGA von 0 oder 1 hatten, definiert. Patienten im Placebo-Arm erhielten ab Woche 16 Risankizumab. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Studien wurden im Double-Dummy-Design durchgeführt. Endpunkte wurden gemäß dem Studienprotokoll berichtet, daher kann von einer ergebnisunabhängigen Berichtserstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die beiden Studien als niedrig bewertet.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse des CSR für die Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR (PsA-Teilpopulation) zu den in den Studien erhobenen PsA-spezifischen Endpunkten dargestellt. Da die jeweils betrachteten PsA-Teilpopulationen in UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bezüglich ihrer demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie der medizinischen Vorgeschichte vergleichbar

sind, wurden die Ergebnisse in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Auf eine Darstellung der Ergebnisse des Placebo-Arms aus beiden Studien wurde verzichtet.

KEEPsAKE 1

Die Studie KEEPsAKE 1 wurde bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA durchgeführt.

Insgesamt wurden 964 Patienten in der Studie KEEPsAKE 1 mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab: N = 483; Placebo: N = 481). Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein IRT, wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach derzeitiger Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte erste Studienperiode (24 Wochen) verblindet. Endpunkte wurden gemäß dem SAP berichtet, daher kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

Die Dauer der Studie beträgt in der ersten Periode 24 Wochen und wird in der zweiten Periode (ab Woche 24) bis Woche 208 fortgesetzt und endet nach einer 20-wöchigen Follow-up-Phase. Die erste Periode der Studie ist abgeschlossen, die zweite Periode ist noch laufend. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren für die Studie über die gesamte erste Studienperiode verblindet, wobei Patienten im Placebo-Arm im Anschluss an Periode 1 der Studie nach Woche 28 mit Risankizumab behandelt wurden.

Zu Woche 16 kann bei Patienten ohne Ansprechen (definiert als solche Patienten, die keine 20%ige Verbesserung im TJC und SJC zu Woche 12 und 16 erreichen) eine Anpassung der Hintergrundtherapie erfolgen; diese umfasst die Initiierung oder Anpassung von NSAIDs, Schmerzmitteln sowie oralen Kortikosteroiden. Außerdem konnte eine Kortikosteroidinjektion in ein peripheres Gelenk, einen Triggerpunkt, einen Tenderpunkt, eine Bursa oder eine Enthese erfolgen. Insgesamt durften die Patienten maximal zwei nicht-biologische csDMARDs erhalten. Das therapeutische Vorgehen in der KEEPsAKE 1 entsprach damit, bezogen auf die Anpassung der Therapie bei Nichtansprechen, dem in der Versorgung üblichen Vorgehen für die Behandlung von Patienten mit PsA.

Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen, dass Patienten, die unzureichend auf die Therapie ansprechen (kein Erreichen einer mindestens 20%igen Verbesserung in TJC und/oder SJC im Vergleich zu Baseline an zwei aufeinanderfolgenden Visiten ab Woche 32), die Studienmedikation abbrechen.

Im vorliegenden Dossier wird Woche 24 als Analysezeitpunkt dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt war die Studie KEEPsAKE 1 placebokontrolliert. Ein Behandlungswechsel war innerhalb dieses Zeitraums nicht vorgesehen.

KEEPsAKE 2

Die Studie KEEPsAKE 2 wurde bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA durchgeführt.

Insgesamt wurden 443 Patienten in der Studie KEEPsAKE 2 mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab: N = 224; Placebo: N = 219). Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein IRT, wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach derzeitiger Behandlung mit mindestens einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte erste Studienperiode (24 Wochen) verblindet. Endpunkte wurden gemäß dem SAP berichtet, daher kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEEPsAKE 2 als niedrig bewertet.

Die Dauer der Studie beträgt in der ersten Periode 24 Wochen und wird in der zweiten Periode (ab Woche 24) bis Woche 208 fortgesetzt und endet nach einer 20-wöchigen Follow-up-Phase. Die erste Periode der Studie ist abgeschlossen, die zweite Periode ist noch laufend. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren für die Studie über die gesamte erste Studienperiode verblindet, wobei Patienten im Placebo-Arm im Anschluss an Periode 1 der Studie nach Woche 28 mit Risankizumab behandelt wurden.

Zu Woche 16 kann bei Patienten ohne Ansprechen (definiert als solche Patienten, die keine 20%ige Verbesserung im TJC und SJC zu Woche 12 und 16 erreichen) eine Anpassung der Hintergrundtherapie erfolgen; diese umfasst die Initiierung oder Anpassung von NSAIDs, Schmerzmitteln sowie oralen Kortikosteroiden. Außerdem konnte eine Kortikosteroidinjektion in ein peripheres Gelenk, einen Triggerpunkt, einen Tenderpunkt, eine Bursa oder eine Enthese erfolgen. Insgesamt durften die Patienten maximal zwei nicht-biologische csDMARDs erhalten. Das therapeutische Vorgehen in der KEEPsAKE 2 entsprach damit, bezogen auf die Anpassung der Therapie bei Nichtansprechen dem in der Versorgung üblichen Vorgehen für die Behandlung von Patienten mit PsA.

Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen, dass Patienten, die unzureichend auf die Therapie ansprechen (kein Erreichen einer mindestens 20%igen Verbesserung in TJC und/oder SJC im Vergleich zu Baseline an zwei aufeinanderfolgenden Visiten ab Woche 32), die Studienmedikation abbrechen.

Im vorliegenden Dossier wird Woche 24 als Analysezeitpunkt dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt war die Studie KEEPsAKE 2 placebokontrolliert. Ein Behandlungswechsel war innerhalb dieses Zeitraums nicht vorgesehen.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die

Operationalisierung der entsprechenden Kategorien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Die untersuchten Endpunkte wurden mittels validierter und krankheitsspezifischer Instrumente erhoben und gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Vorgehensweise ausgewertet (ITT-Prinzip).

Im vorliegenden Dossier wird für die PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 Woche 52 als Hauptanalysezeitpunkt dargestellt. Dieser Zeitpunkt entspricht den Anforderungen des G-BA bezüglich des Auswertezeitpunkts bei chronischen Erkrankungen mindestens 24 Wochen zu beobachten.

Für die PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation für alle dargestellten Endpunkte als hoch eingestuft.

Da in den beiden pivotalen placebokontrollierten PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 kein Vergleich mit einer ZVT stattfindet und aus diesen Studien kein Zusatznutzen abgeleitet wird, werden keine Aussagen zur Aussagekraft der Ergebnisse für diese Studien getroffen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Hintergrund

Risankizumab allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (1). Die PsA ist eine chronische, entzündliche, rheumatische Multisystemerkrankung. Das heterogene Krankheitsbild ist durch Entzündungen der Haut (Psoriasis), der Nägel (Nagelpsoriasis), der Gelenke (Arthritis), der Wirbelsäule (Spondylitis), der Finger oder Zehen (Daktylitis) sowie der Sehnen beziehungsweise Sehnenansätzen (Enthesitis) gekennzeichnet. Unbehandelt oder unzureichend behandelt führt diese multifaktoriell bedingte Erkrankung zu einer erheblichen gesundheitlichen Belastung der Patienten. Als primäres Therapieziel ist die Remission bzw. eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität anzustreben (13, 14). Neben den muskuloskelettalen Manifestationen sollten im Rahmen der multidisziplinären Behandlung auch extraartikuläre Manifestationen adressiert werden, um die Symptomatik auf den verschiedenen betroffenen Ebenen zu kontrollieren und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Die Hautsymptomatik ist hierbei von besonderer Bedeutung, da ein Großteil der PsA-Patienten kutane Manifestationen aufweist und diese für den Patienten mit erheblichen psychischen Belastungen und funktionellen Einschränkungen verbunden sind (2, 6, 60, 61).

Für viele Patienten mit PsA sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von csDMARDs, bDMARDs und zielgerichteten synthetischen DMARDs (targetic synthetic DMARD, tsDMARD) die Therapieziele nicht zu erreichen (151-154). Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Mit Risankizumab steht ein weiterer Vertreter der Wirkstoffgruppe der IL-23-Inhibitoren zur Therapie der PsA zur Verfügung, um den ungedeckten therapeutischen Bedarf mit einer neuen Behandlungsmöglichkeit zu decken.

Fragestellungen und Populationen in der Indikation PsA

Basierend auf der von der Europäischen Kommission zugelassenen Indikation für Risankizumab wurden für die vorliegende frühe Nutzenbewertung zwei Fragestellungen bzw. Populationen definiert (Tabelle 4-99).

Tabelle 4-99: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
Gesamtpopulation			
Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.			
Population A			
1	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).	Risankizumab als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX
Population B			
2	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).	Risankizumab als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder, Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

UltIMMa-1 und UltIMMa-2, KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2

Für Fragestellung 1 (bDMARD-naive Patienten) und Fragestellung 2 (bDMARD-erfahrene Patienten) liegen mit den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zwei direkt vergleichende RCTs gegenüber der ZVT Ustekinumab aus der Indikation PsO vor. Bei den beiden Studien handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer PsO, die eine PsA-Teilpopulation beinhalten. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aus den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 jeweils die PsA-Teilpopulation der Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR herangezogen. In den PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität (Remission und

Krankheitsaktivität, Hautsymptomatik, Gelenksymptomatik, allgemeiner Gesundheitszustand) und Verträglichkeit erhoben. Die Ergebnisse wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab in der Indikation PsA wird auf Basis der placebokontrollierten, pivotalen Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 ergänzend dargestellt. Bei den PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien bei Patienten mit PsA. In den Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität (Remission und Krankheitsaktivität, Hautsymptomatik, allgemeiner Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Die EMA hat bereits im Zulassungsprozess ein positives Nutzen-Risikoverhältnis für eine Risankizumab-Behandlung in der Indikation PsA festgestellt.

Tabelle 4-100 berichtet die statistisch signifikanten Ergebnisse und den daraus abgeleiteten Zusatznutzen aus der Meta-Analyse sowie im Falle eines statistisch signifikanten Interaktionsterms zwischen Studie und Behandlung die Einzelergebnisse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2. Des Weiteren werden die statistisch signifikanten Ergebnisse aus den Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 dargestellt.

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sowie für die Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2

Endpunkt	**Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Baseline MW (Δ MW)**		**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	Risanki-zumab	**Vergleichs therapie**		
Meta-Analyse UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (Vergleichstherapie: Ustekinumab, Woche 52) – PsA-Teilpopulation[a,b]				
DAS28-CRP[c]	4,51 (-1,88)	4,39 (-1,05)	MWD: -0,83 [-1,54; -0,13] 0,022	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen[f]
Anteil der Patienten mit PASI75[d]	89/94 (94,7)	20/26 (76,9)	RD: 19,7 [4,4; 34,9] 0,012	
Anteil der Patienten mit PASI90[d]	74/94 (78,7)	12/26 (46,2)	RD: 34,1 [14,7; 53,5] < 0,001	
SUE – Gesamtraten[e]	3/94 (3,2)	4/26 (15,4)	RR: 0,21 [0,05; 0,87] 0,031	
UltIMMa-1 (Vergleichstherapie: Ustekinumab, Woche 52) – PsA-Teilpopulation[a,b,g]				
SJC28[c]	6,8 (-4,4)	7,2 (0,7)	MWD: -5,1 [-9,9; -0,4] 0,036	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen[f]

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Baseline MW (Δ MW)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Vergleichstherapie		
Ergänzende Darstellung: KEEPsAKE 1 (Vergleichstherapie: Placebo, Woche 24) – FAS[h i]				
Anteil der Patienten mit MDA[j]	121/483 (25,0)	49/481 (10,2)	RD: 14,8 [10,2; 19,4] < 0,001	Studie wird nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen
DAPSA[k]	45,44 (-24,37)	44,35 (-14,82)	MWD: -9,55 [-11,75; -7,35] < 0,001	
PASDAS[k]	6,48 (-2,16)	6,32 (-1,05)	MWD: -1,11 [-1,40; -0,82] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI75[j]	185/273 (67,8)	45/272 (16,6)	RD: 51,3 [44,2; 58,3] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI90[j]	143/273 (52,3)	27/272 (9,9)	RD: 42,5 [35,6; 49,3] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI100[j]	89/273 (32,6)	20/272 (7,4)	RD: 25,3 [19,1; 31,6] < 0,001	
BSA-PsO[k]	16,7 (-13,0)	16,6 (-3,6)	MWD: -9,5 [-11,5; -7,5] < 0,001	
mNAPSI[k]	18,31 (-9,76)	16,70 (-5,57)	MWD: -4,19 [-5,70; -2,68] < 0,001	
EQ-5D VAS[k]	52,8 (13,4)	53,3 (7,7)	MWD: 5,8 [3,1; 8,4] < 0,001	
SF-36 PCS[k]	35,3 (6,52)	35,5 (3,20)	MWD: 3,32 [2,42; 4,22] < 0,001	
SF-36 MCS[k]	44,8 (3,78)	45,6 (1,92)	MWD: 1,86 [0,82; 2,90] < 0,001	
Ergänzende Darstellung: KEEPsAKE 2 (Vergleichstherapie: Placebo, Woche 24) – FAS[h,l]				
Anteil der Patienten mit MDA[j]	57/224 (25,6)	25/219 (11,4)	RD: 14,0 [7,0; 21,0] < 0,001	
DAPSA[k]	47,70 (-23,07)	46,60 (-13,51)	MWD: -9,56 [-13,20; -5,92] < 0,001	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Baseline MW (Δ MW)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Vergleichstherapie		
PASDAS[k]	6,29 (-1,97)	6,21 (-0,73)	MWD: -1,24 [-1,76; -0,72] < 0,001	Studie wird nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen
Anteil der Patienten mit PASI75[j]	87/123 (70,7)	19/119 (16,2)	RD: 55,0 [44,6; 65,4] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI90[j]	68/123 (55,0)	12/119 (10,2)	RD: 44,3 [33,9; 54,6] < 0,001	
Anteil der Patienten mit PASI100[j]	46/123 (37,4)	9/119 (7,6)	RD: 29,2 [19,6; 38,7] < 0,001	
BSA-PsO[k]	12,1 (-10,5)	9,3 (-1,8)	MWD: -8,7 [-11,0; -6,5] < 0,001	
EQ-5D VAS[k]	56,6 (7,6)	56,0 (1,7)	MWD: 5,9 [1,9; 9,8] 0,004	
SF-36 PCS[k]	36,0 (5,87)	36,3 (2,01)	MWD: 3,86 [2,41; 5,31] < 0,001	

a: Population: Patienten mit einer aktiven PsA nach CASPAR

b: Adjustierung: Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg) und vorheriger TNF-Antagonist (0 vs. ≥ 1)

c: MWD basieren auf einer ANCOVA mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Meta-Analyse ist zusätzlich noch Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Als Imputationsmethode wurde LOCF verwendet.

d: Die RD ist die Differenz der Ereignisraten. RD, 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariablen mit NRI als Imputationsmethode. Für die Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab dar.

e: RR, 95% KI und der p-Wert basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable mit einem Log-Link zur Berechnung des RR. Ein RR kleiner Eins stellt einen Vorteil von Risankizumab dar. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt in das Modell eingeschlossen.

f: für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer PsO

g: Statistisch signifikanter Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung; deshalb werden die Einzelergebnisse und nicht die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen.

h: Population: Full Analysis Set; für PASI und BSA-PsO eingeschränkt auf Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 %; für mNAPSI eingeschränkt auf Patienten mit einer Nagelpsoriasis zu Baseline.

i: Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Vorhandensein einer Daktylitis (ja vs. nein), Vorhandensein einer Enthesitis (ja vs. nein) und das Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA vs. < 3 % BSA) zu Baseline.

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Baseline MW (Δ MW)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risanki-zumab	Vergleichs therapie		
j: Die RD ist die Differenz der Ereignisraten, das zugehörige 95 %-KI wird basierend auf einer Approximation der Binomialverteilung durch die Normalverteilung berechnet. RD, 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einem CMH-Test adjustiert für die Hauptstratifizierungsvariablen mit NRI-C als Imputationsmethode. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab dar. k: MWD basieren auf einem MMRM mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Stratifizierungsvariablen als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariable. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar. l: Adjustierung: Derzeitige Behandlung mit mindestens einem csDMARD (0 vs. ≥ 1), Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0 vs. ≥ 1) und Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA oder < 3 % BSA) zu Baseline ANCOVA: Kovarianzanalyse; BSA: body surface area; BSA-PsO: body surface area-psoriasis; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: coronavirus disease 2019; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DAS28-CRP: disease activity score mit 28 Gelenken – C-reaktives Protein; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MCS: mental health component summary score; MDA: minimal disease activity; MI: multiple imputation; MMRM: mixed model for repeated measures; mNAPSI: modified nail psoriasis severity index; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation (NRI) incorporating multiple imputation (MI) to handle missing data due to COVID-19; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsO: Plaque-Psoriasis; RD: Risikodifferenz; SF-36: short form – 36; SJC28: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 28 Gelenken; TNF: Tumornekrosefaktor; VAS: visuelle Analogskala				

Morbidität

Remission und Krankheitsaktivität

In der PsA-Teilpopulation der PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigte sich hinsichtlich der Krankheitsaktivität ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Die Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ergab eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der Krankheitsaktivität gemessen anhand des DAS28-CRP zu Woche 52 unter Risankizumab gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,83 [-1,54; -0,13]; p = 0,022).

In den PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 wurde die Krankheitsaktivität anhand der MDA, der mittleren Veränderung des DAPSA und der mittleren Veränderung des PASDAS beurteilt. Hier konnte durchweg eine stringente Kontrolle der Krankheitssymptomatik durch Risankizumab im Vergleich zu Placebo beobachtet werden. So war der Anteil der Patienten, die eine MDA erzielten, sowohl in der Studie KEEPsAKE 1 als auch in der Studie KEEPsAKE 2 unter Risankizumab signifikant höher als unter Placebo. In der Studie KEEPsAKE 1 erreichten 25 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 10 % der Patienten im Placebo-Arm 24 Wochen nach Therapiebeginn eine MDA (RD [95 %-KI]; p-Wert:

14,8 [10,2; 19,4]; p < 0,001); in der Studie KEEPsAKE 2 erreichten ca. 26 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 11 % der Patienten im Placebo-Arm 24 Wochen nach Therapiebeginn eine MDA (RD [95 %-KI]; p-Wert: 14,0 [7,0; 21,0]; p < 0,001). Zu Woche 24 zeigte sich bei Betrachtung der mittleren Veränderung der Krankheitsaktivität gegenüber Baseline eine größere Verbesserung der Krankheitsaktivität unter Risankizumab als unter Placebo. Im Hinblick auf den DAPSA zeigte sich sowohl in der Studie KEEPsAKE 1 (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -9,55 [-11,75; -7,35]; p < 0,001) als auch in der Studie KEEPsAKE 2 (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -9,56 [-13,20; -5,92]; p < 0,001) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab. Auch im Hinblick auf den PASDAS wurde in der Studie KEEPsAKE 1 (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -1,11 [-1,40; -0,82]; p < 0,001) und in der Studie KEEPsAKE 2 (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -1,24 [-1,76; -0,72]; p < 0,001) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab ermittelt.

Die dargestellten Ergebnisse der PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 beruhen auf der PsA-Teilpopulation von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer PsO. Trotzdem liegt dem statistisch signifikanten Ergebnis ein relevanter Effekt zugunsten von Risankizumab zugrunde, dieser lässt sich im Sinne von § 5 Satz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) nicht eindeutig quantifizieren. Daher wird für die Krankheitsaktivität gemessen anhand des DAS28 ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Hautsymptomatik

In den PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigten sich in der PsA-Teilpopulation statistisch signifikante Vorteile einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung im PASI75/90-Ansprechen. Der Anteil der Patienten, die in der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 einen PASI90 zu Woche 52 aufwiesen, war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm. Ein PASI90-Ansprechen wurde bei ca. 79 % unter Risankizumab und bei ca. 46 % unter Ustekinumab beobachtet (RD [95 %-KI]; p-Wert: 34,1 [14,7; 53,5]; < 0,001). Der PASI75 wurde zu Woche 52 im Risankizumab-Arm im Vergleich zum Ustekinumab-Arm ebenfalls statistisch signifikant häufiger erreicht. So erreichten ein PASI75-Ansprechen unter einer Risankizumab-Behandlung ca. 95 % der Patienten gegenüber ca. 77 % unter der Behandlung mit Ustekinumab (RD [95 %-KI]; p-Wert: 19,7 [4,4; 34,9]; 0,012).

Auch in den PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 zeigten sich unter der Behandlung mit Risankizumab statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Risankizumab hinsichtlich der Hautsymptomatik gemessen anhand des PASI, der BSA-PsO und des mNAPSI. So wurden zu Woche 24 unter der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo deutlich höhere Ansprechraten bezüglich des PASI75/90/100 erreicht. In der Studie KEEPsAKE 1 lag der Anteil der Patienten mit einer Psoriasis mit BSA ≥ 3 % zu Baseline und einem PASI75-Ansprechen im Risankizumab-Arm bei ca. 68 % und im Placebo-Arm bei ca. 17 % (RD [95 %-KI]; p-Wert: 51,3 [44,2; 58,3]; p < 0,001); ein PASI90-Ansprechen wurde bei ca. 52 % im Risankizumab-Arm und bei ca. 10 % im Placebo-Arm beobachtet (RD [95 %-KI]; p-Wert: 42,5 [35,6; 49,3]; p < 0,001); ein PASI100-Ansprechen und somit eine vollkommene Erscheinungsfreiheit der Haut zeigte sich bei ca. 33 % im Risankizumab-Arm und bei ca. 7 %

im Placebo-Arm (RD [95 %-KI]; p-Wert: 25,3 [19,1; 31,6]; p < 0,001). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren hierbei jeweils statistisch signifikant. In der Studie KEEPsAKE 2 lag der Anteil der Patienten mit einer Psoriasis mit BSA ≥ 3 % zu Baseline und einem PASI75-Ansprechen im Risankizumab-Arm bei ca. 71 % und im Placebo-Arm bei ca. 16 % (RD [95 %-KI]; p-Wert: 55,0 [44,6; 65,4]; p < 0,001); ein PASI90-Ansprechen wurde bei ca. 55 % im Risankizumab-Arm und bei ca. 10 % im Placebo-Arm beobachtet (RD [95 %-KI]; p-Wert: 44,3 [33,9; 54,6]; p < 0,001); ein PASI100-Ansprechen und somit eine vollkommene Erscheinungsfreiheit der Haut zeigte sich bei ca. 37 % im Risankizumab-Arm und bei ca. 8 % im Placebo-Arm (RD [95 %-KI]; p-Wert: 29,2 [19,6; 38,7]; p < 0,001). Auch hier waren die Ergebnisse jeweils statistisch signifikant zugunsten von Risankizumab. Zu Woche 24 ergab sich im Hinblick auf die mittlere Veränderung der Hautsymptomatik gemessen mit dem BSA-PsO gegenüber Baseline sowohl in der Studie KEEPsAKE 1 (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -9,5 [-11,5; -7,5]; p < 0,001) als auch in der Studie KEEPsAKE 2 (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -8,7 [-11,0; -6,5]; p < 0,001) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Placebo. Eine statistisch signifikante Verringerung der Ausprägung der Nagelpsoriasis unter Risankizumab im Vergleich zu Placebo konnte anhand der mittleren Veränderung der Hautsymptomatik gemessen mit dem mNAPSI zwischen Baseline und Woche 24 in der Studie KEEPsAKE 1 (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -4,19 [-5,70; -2,68]; p < 0,001) gezeigt werden.

Die dargestellten Ergebnisse der PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 beruhen auf der PsA-Teilpopulation von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer PsO. Trotzdem liegt dem statistisch signifikanten Ergebnis ein relevanter Effekt zugunsten von Risankizumab zugrunde, dieser lässt sich im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV nicht eindeutig quantifizieren. Daher wird für die Hautsymptomatik gemessen anhand des PASI75/90-Ansprechens ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Gelenksymptomatik

Für die Gelenksymptomatik gemessen anhand des SJC28 findet aufgrund des statistisch signifikanten Interaktionsterms (p = 0,044) von Behandlung und Studie keine Interpretation der Meta-Analyse statt. Es wird daher das jeweilige Ergebnis der Einzelstudien betrachtet. Hier zeigt sich für die PsA-Teilpopulation der Studie UltIMMa-1 ein statistisch signifikanter Vorteil einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung bei Betrachtung der mittleren Veränderung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -5,1 [-9,9; -0,4]; p = 0,036). Die statistische Signifikanz der Ergebnisse aus der Studie UltIMMa-1 wird durch die Ergebnisse der Studie UltIMMa-2 unterstützt. Für die Studie UltIMMa-2 zeigt sich ein numerischer Vorteil der Risankizumab-Behandlung gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -1,0 [-3,9; 2,0]; p = 0,496). Somit wird für die Gelenksymptomatik gemessen anhand des SJC28 ein **Hinweis** auf einen nicht-**quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Allgemeiner Gesundheitszustand

In den PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 zeigten sich unter der Behandlung mit Risankizumab statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Risankizumab

gegenüber Placebo hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS. 24 Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline sowohl in der Studie KEEPsAKE 1 (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 5,8 [3,1; 8,4]; p < 0,001) als auch in der Studie KEEPsAKE 2 (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 5,9 [1,9; 9,8]; p = 0,004) unter Risankizumab eine größere Verbesserung als unter Placebo.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 zeigten sich unter der Behandlung mit Risankizumab zu Woche 24 positive Effekte hinsichtlich der physischen und der mentalen Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 PCS/MCS. In der Studie KEEPsAKE 1 wurde eine statistische Signifikanz zugunsten von Risankizumab, sowohl für den PCS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 3,32 [2,42; 4,22]; p < 0,001) als auch für den MCS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 1,86 [0,82; 2,90]; p < 0,001) erreicht. In der Studie KEEPsAKE 2 zeigten sich ebenfalls Vorteile für Risankizumab. Dabei wurde für den PCS eine statistische Signifikanz zugunsten von Risankizumab erreicht (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 3,86 [2,41; 5,31]; p < 0,001).

Verträglichkeit

Bei der PsA handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit Mortalitätsraten, die sich nicht wesentlich von denjenigen in der Gesamtbevölkerung unterscheiden. Die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt ist in dieser Indikation daher nicht üblich. Die Ergebnisse zur Mortalität werden für die PsA-Teilpopulation der PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sowie für die PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 somit im Rahmen der Darstellung zur Verträglichkeit berichtet.

In der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE im Risankizumab-Arm geringer als im Ustekinumab-Arm (71,3 % vs. 84,6 %). Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE betrug im Ustekinumab-Arm 15,4 % und im Risankizumab-Arm 3,2 %. Im Hinblick auf die SUE-Gesamtraten zeigte dieser Unterschied in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risankizumab (RR [95% KI]; p-Wert: 0,21 [0,05; 0,87];0,031).

In den beiden Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigten sich in keinem der beiden Behandlungsarme zum Tod führende UE. Im Hinblick auf das Auftreten von schweren UE war der Anteil zwischen dem Risankizumab-Arm und dem Ustekinumab-Arm vergleichbar (Risankizumab 2,1 % vs. Ustekinumab 3,8 %). Bei Betrachtung der zum Therapieabbruch führenden UE wurde ein Ereignis im Ustekinumab-Arm beobachtet. Für die UESI zeigte sich für die PsA-Teilpopulation lediglich ein Ereignis in der Kategorie schwerwiegende Infektionen. Sowohl in der Studie KEEPsAKE 1 als auch in der Studie KEEPsAKE 2 zeigten sich hinsichtlich der UE-Gesamtraten nur minimale Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Gesamtrate jeglicher UE war im Risankizumab-Arm geringfügig höher als im Placebo-Arm (KEEPsAKE 1: 40,4 % vs. 38,7 %; KEEPsAKE 2: 55,4 % vs. 54,8 %). Die Gesamtraten der SUE, der schweren UE und auch der COVID-19 bedingten UE sind im Risankizumab-Arm und

im Placebo-Arm annähernd gleich (KEEPsAKE 1: SUE: 2,5 % vs. 3,7 %, schwere UE: 2,1 % vs. 1,9 %; COVID-19 bedingte UE: 0,2 % vs. 0,4 %; KEEPsAKE 2: SUE: 4,0 % vs. 5,5 %, schwere UE: 2,7 % vs. 3,2 %; COVID-19 bedingte UE: 0,4 % vs. 0 %).

In der Studie KEEPsAKE 1 waren die Gesamtraten der UE, die zu einem Therapieabbruch führten, für beide Behandlungsarme ausgeglichen (0,8 %); in der Studie KEEPsAKE 2 waren die Gesamtraten der UE, die zu einem Therapieabbruch führten, unter Risankizumab geringer als unter Placebo (0,9 % vs. 2,3 %). In der Studie KEEPsAKE 1 trat im Risankizumab-Arm ein Todesfall (0,2 %) auf, im Placebo-Arm trat kein Todesfall auf; es konnte kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen werden. In der Studie KEEPsAKE 2 traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf. Schwerwiegende UESI wurden sowohl in der Studie KEEPsAKE 1 als auch in der Studie KEEPsAKE 2 unter der Behandlung mit Risankizumab insgesamt seltener berichtet als unter der Behandlung mit Placebo. Die aufgetretenen UESI waren größtenteils mild und moderat.

Die Daten zur Verträglichkeit von Risankizumab entsprechen dem gut charakterisierten und konsistenten Sicherheitsprofil in der PsO; es wurden keine unerwarteten UE detektiert (155-161). Die Ergebnisse der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 bestätigen das gute Verträglichkeitsprofil von Risankizumab. Neben den Daten zur Verträglichkeit aus den PsA-Studien unterstreichen dies auch die Ergebnisse zur Verträglichkeit der PsA-Teilpopulation der beiden PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2.

Weitere Studien im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis mit PsA-Teilpopulation

In den PsO-Studien IMMerge (M16-766) und IMMvent (M16-010) wurde Risankizumab gegenüber den Vergleichstherapien Secukinumab bzw. Adalimumab untersucht. Eine hinreichende Interpretation der Studien IMMerge und IMMvent ist zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Indikation PsA aus methodischen Gründen nicht möglich. Zwar umfassten die Studienpopulationen der Studien IMMerge und IMMvent Teilpopulationen an Patienten mit einer bestätigten oder vermuteten PsA, jedoch war die PsA-Erkrankung in diesen Teilpopulationen unzureichend charakterisiert. Retrospektiv konnte nicht bestimmt werden, ob bei diesen Patienten eine aktive PsA vorlag, da keine Klassifikation anhand der CASPAR-Kriterien erfolgt war. Zusätzlich war die Studiendauer mit 16 Wochen für den Parallelvergleich in der Studie IMMvent zu kurz. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Patienten mit einer diagnostizierten oder vermuteten PsA aus den Studien IMMerge und IMMvent unterstützen jedoch das positive Wirksamkeitsprofil von Risankizumab. Der Vorteil einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit der entsprechenden Vergleichstherapie Secukinumab bzw. Adalimumab zeigt sich bezogen auf die Hautsymptomatik gemessen mit dem PASI90 und dem sPGA. Sowohl in der Studie IMMerge als auch in der Studie IMMvent verbesserte sich die Hautsymptomatik unter Risankizumab deutlich. So erreichten in der Studie IMMerge in der PsA-Teilpopulation statistisch signifikant mehr Patienten unter Risankizumab zu Woche 52 ein PASI90-Ansprechen als unter Secukinumab (Risankizumab: 20 von 27 Patienten (74,1 %), Secukinumab: 11 von 23 Patienten (47,8 %); RD [95 %-KI]: 33,8 [8,0; 59,6]; p = 0,016). Auch in der Studie IMMvent war in der PsA-Teilpopulation gegenüber Adalimumab zu Woche 16 ein numerischer Vorteil im PASI90-Ansprechen

zugunsten von Risankizumab zu erkennen (Risankizumab: 38 von 57 Patienten (66,7 %), Adalimumab: 31 von 62 Patienten (50,0 %); RD [95 %-KI]: 16,9 [-0,2; 34,1]; p = 0,053). Zudem zeigte sich anhand des sPGA in der PsA-Teilpopulation der Studie IMMvent zu Woche 16 eine signifikante Verbesserung der Hautsymptomatik zugunsten von Risankizumab (Risankizumab: 47 von 57 Patienten (82,5 %), Adalimumab: 39 von 62 Patienten (62,9 %); RD [95 %-KI]: 19,2 [4,4; 34,1], p = 0,011).

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Risankizumab

Für viele Patienten mit PsA sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von csDMARDs, bDMARDs und tsDMARDs die Therapieziele einer niedrigen Krankheitsaktivität und besonders einer anhaltenden Remission nach wie vor nicht zu erreichen. Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen. Risankizumab adressiert sowohl die muskuloskelettale Symptomatik als auch die Hautbeteiligung und ist aufgrund seines guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils sowie seiner patientenfreundlichen Anwendung eine Bereicherung der Therapielandschaft in Deutschland.

Mit den vier direkt vergleichenden PsO-Studien (UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMerge und IMMvent) und den zwei placebokontrollierten PsA-Studien (KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2) liegen insgesamt sechs RCTs vor. In den vier direkt vergleichenden Studien wird jeweils eine PsA-Teilpopulation gegenüber drei ZVT (Ustekinumab, Adalimumab und Secukinumab) verglichen. Alle vier direkt vergleichenden Studien sowie die zwei placebokontrollierten Studien zeigen die zahlreichen Vorteile von Risankizumab gegenüber den Vergleichstherapien bzw. Placebo. Die Vorteile zeigen sich in verschiedenen Krankheitsdomänen wie der Remission oder der Verbesserung der Haut- und der Gelenksymptomatik.

In der Gesamtschau ergibt sich aus der PsA-Teilpopulation der PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 für die Risankizumab-Therapie bei Patienten mit aktiver PsA im Vergleich zur ZVT Ustekinumab ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer PsO. Wie in Tabelle 4-101 beschrieben, ergeben sich statistisch signifikante Vorteile für eine Risankizumab-Therapie gegenüber einer Ustekinumab-Therapie aus den im Folgenden aufgeführten patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten: Krankheitsaktivität gemessen anhand des DAS28-CRP, Hautsymptomatik gemessen anhand des Anteils der Patienten mit PASI75 bzw. PASI90 und Gelenksymptomatik gemessen anhand des SJC28. Die positiven Effekte von Risankizumab auf patientenrelevante Morbiditätsendpunkte werden zudem durch die Ergebnisse der PsA-Teilpopulationen der Studie IMMerge gegenüber Secukinumab sowie der Studie IMMvent gegenüber Adalimumab untermauert.

Zudem konnten in den Zulassungsstudien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 in den Wirksamkeitsendpunkten zur Remission und Krankheitsaktivität, zur Hautsymptomatik und zum allgemeinen Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutliche Vorteile einer Risankizumab-Behandlung gegenüber Placebo gezeigt werden. Die Evidenz aus den beiden pivotalen placebokontrollierten PsA-Studien in Kombination mit den vier direkt vergleichenden PsO-Studien lässt auf eine stringente Kontrolle der

Krankheitsaktivität sowie einer Verbesserung über alle PsA-relevanten Krankheitsdomänen schließen und trägt gemäß den Empfehlungen der EULAR zum Erreichen des übergeordneten Therapieziels der langfristigen Verbesserung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten bei.

Die Ergebnisse der Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 sowie der UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bestätigen zudem das gute Verträglichkeitsprofil von Risankizumab. So war das Auftreten der UE unter Risankizumab und Ustekinumab bzw. Placebo ähnlich. Im Vergleich zu der bereits zugelassenen Indikation der PsO wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen detektiert und das Gesamtsicherheitsprofil von Risankizumab ist über die beiden zugelassenen Indikationen PsO und PsA konsistent und gut charakterisiert.

Tabelle 4-101: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Ustekinumab aus den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Positive Effekte (statistisch signifikante Effekte)	**Negative Effekte (statistisch signifikante Effekte)**
• Krankheitsaktivität (DAS28-CRP) (**Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen) • Hautsymptomatik (PASI75/90) (**Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen) • Gelenksymptomatik (SJC28) (**Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen) • Gesamtrate - SUE (**Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen)	-
DAS28-CRP: disease activity score mit 28 Gelenken – C-reaktives Protein; PASI: psoriasis area and severity index; SJC28: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 28 Gelenken	

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 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Population A: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten).	nicht quantifizierbar (Hinweis)[a]
Population B: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten).	nicht quantifizierbar (Hinweis)[a]
a: für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer PsO bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsO: Plaque-Psoriasis	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). 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 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) 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:

[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.

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: November 2021.
2. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;376(10):957-70.
3. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet. 2018;391(10136):2273-84.
4. Boehncke WH, Friedrich M, Kaltwasser JP, Manger B, Mrowietz U, Reich K, et al. Psoriasis-Arthritis – eine interdisziplinäre Herausforderung. Dtsch Arztebl International. 2006;103(21):A-1455.
5. Krueger GG. Clinical features of psoriatic arthritis. Am J Manag Care. 2002;8(6 Suppl):S160-70.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Secukinumab (D-576) Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 11. Januar 2021 von 10:01 Uhr bis 11:24 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-590/2021-01-11_Wortprotokoll_Secukinumab%20D-576.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
7. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? Ann Rheum Dis. 2005;64(2):188-90.
8. Frediani B, Falsetti P, Storri L, Allegri A, Bisogno S, Baldi F, et al. Ultrasound and clinical evaluation of quadricipital tendon enthesitis in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2002;21(4):294-8.

9. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of entheseal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis. 2002;61(10):905-10.
10. Gladman DD, Cook RJ, Schentag C, Feletar M, Inman RI, Hitchon C, et al. The clinical assessment of patients with psoriatic arthritis: results of a reliability study of the spondyloarthritis research consortium of Canada. J Rheumatol. 2004;31(6):1126-31.
11. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2504-17.
12. 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):1357-9.
13. 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):700-12.
14. 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):1060-71.
15. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaci D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. J Am Acad Dermatol. 2013;69(5):729-35.
16. Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(6):683-91.
17. Gottlieb A, Merola JF. Psoriatic arthritis for dermatologists. J Dermatolog Treat. 2020;31(7):662-79.
18. Sakkas LI, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini Review: New Treatments in Psoriatic Arthritis. Focus on the IL-23/17 Axis. Front Pharmacol. 2019;10:872.
19. Orbai AM, de Wit M, Mease P, Shea JA, Gossec L, Leung YY, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. Ann Rheum Dis. 2017;76(4):673-80.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
21. 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 (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5189/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_TrG-15-10-2018.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]

22. Husted JA, Tom BD, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. A longitudinal study of the effect of disease activity and clinical damage on physical function over the course of psoriatic arthritis: Does the effect change over time? Arthritis Rheum. 2007;56(3):840-9.
23. 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):680-9.
24. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Psoriatic Arthritis. 2006. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis_en.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B151. 2017.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-079. 2020.
27. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):3-17.
28. Radtke MA, Reich K, Beikert F, Augustin M. [Psoriasis arthritis. An interdisciplinary challenge]. Hautarzt. 2011;62(10):779-90; quiz 91-2. Psoriasisarthritis. Eine interdisziplinäre Herausforderung.
29. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(5):640-7.
30. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995;38(1):44-8.
31. AbbVie Inc. Clinical Study Report - M16-008. BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis. 2017.
32. AbbVie Inc. Clinical Study Report - M15-995. BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis-2. 2017.
33. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis. 2005;64(Suppl 2):ii49-54.
34. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. Arthritis Rheum. 1998;41(10):1845-50.
35. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):954-60.

36. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, Gasparini S, Gutierrez M. Disease activity in psoriatic arthritis: comparison of the discriminative capacity and construct validity of six composite indices in a real world. Biomed Res Int. 2014;2014:528105.
37. 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):1373-8.
38. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. Ann Rheum Dis. 2010;69(1):48-53.
39. AbbVie Inc. Clinical Study Report - Interim - M15-998 (Date of Report: 19Feb2021). A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(ies) (KEEPsAKE 2). 2021.
40. AbbVie Inc. Clinical Study Report - Interim - M16-011 (Date of Report: 19Feb2021). A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or Intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). 2021.
41. 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 – Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5588/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4920/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
43. Coates LC, Cook R, Lee KA, Chandran V, Gladman DD. Frequency, predictors, and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(7):970-6.
44. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(7):965-9.
45. Wong PC, Leung YY, Li EK, Tam LS. Measuring disease activity in psoriatic arthritis. Int J Rheumatol. 2012;2012:839425.
46. Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Gladman D, Mease P, Krueger GG, et al. Radiographic Progression of Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Golimumab Therapy: Results Through 5 Years of a Randomized, Placebo-Controlled Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(2):267-74.
47. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(8):1441-7.
48. Orbai AM, Ogdie A. Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(2):265-83.

49. 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.
50. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. Ann Rheum Dis. 2016;75(5):811-8.
51. Husic R, Gretler J, Felber A, Graninger WB, Duftner C, Hermann J, et al. Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(8):1529-36.
52. Helliwell P, Coates LC, FitzGerald O, Nash P, Soriano ER, Elaine Husni M, et al. Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):242.
53. Helliwell PS, Kavanaugh A. Radiographic Progression in Psoriatic Arthritis Achieving a Good Response to Treatment: Data Using Newer Composite Indices of Disease Activity. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(5):797-800.
54. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity states of the DAPSA, a psoriatic arthritis specific instrument, are valid against functional status and structural progression. Ann Rheum Dis. 2017;76(2):418-21.
55. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). Ann Rheum Dis. 2013;72(6):986-91.
56. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J. Composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2013 meeting on development of cutoffs for both disease activity states and response. J Rheumatol. 2014;41(6):1212-7.
57. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978;157(4):238-44.
58. Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke WH, Härle P, Klaus J, et al. S3-Leitlinie Therapie der Psoriasis vulgaris. AWMF-Register-Nr.: 013 - 001. 2021. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-07.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
59. Gladman DD, Mease PJ, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, Cauli A, et al. Outcome measures in psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2007;34(5):1159-66.
60. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. Ann Rheum Dis. 2007;66(2):163-8.
61. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2001;45(2):151-8.

62. Krenzer S, Radtke M, Schmitt-Rau K, Augustin M. Characterization of patient-reported outcomes in moderate to severe psoriasis. Dermatology. 2011;223(1):80-6.
63. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Dermatology. 2008;216(3):260-70.
64. Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. Eur J Dermatol. 2010;20(1):62-7.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
66. 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). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
68. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products indicated for the Treatment of Psoriasis. 2004. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
69. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303(1):1-10.
70. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. Dermatology. 2005;210(3):194-9.
71. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csorgo Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(11):2461-98.
72. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):206-12.
73. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2007;34(1):123-9.
74. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. Reumatologia. 2017;55(3):131-5.

75. Haacke TC, Mrowietz U. Therapie der Nagelpsoriasis. Akt Dermatol. 2003;29:517-20.
76. de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. Dermatology. 1996;193(4):300-3.
77. Augustin M, Reich K, Blome C, Schafer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. Br J Dermatol. 2010;163(3):580-5.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6142/2019-11-22_AM-RL-XII_Risankizumab_D-453_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
79. Manhart R, Rich P. Nail psoriasis. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(5 Suppl 93):S7-13.
80. Sokka T, Pincus T. Quantitative joint assessment in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S58-62.
81. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. Arthritis Rheum. 1995;38(1):38-43.
82. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58(5):851-64.
83. Deandrade JR, Casagrande PA. A seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1965;8:302-34.
84. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. Arthritis Rheum. 2004;50(1):24-35.
85. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1989;32(5):531-7.
86. Englbrecht M, Wang Y, Ronneberger M, Manger B, Vastesaeger N, Veale DJ, et al. Measuring joint involvement in polyarticular psoriatic arthritis: an introduction of alternatives. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(7):977-83.
87. Taylor WJ. Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International Classification of Functioning, Health, and Disability. Curr Rheumatol Rep. 2012;14(4):369-74.
88. Alten R, Strand V, Conaghan PG, Huneault L, Sullivan E, Blackburn S, et al. Abstract Number: 2770. Psoriatic Arthritis Limits Patients' Abilities to Undertake Activities Crucial for Normal Daily Life and Impacts Happiness, Results from a Multinational Real-World Sample. Arthritis Rheumatol. 2016;68(suppl 10).
89. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum. 1980;23(2):137-45.
90. Sokka T, Krishnan E, Häkkinen A, Hannonen P. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland. Arthritis Rheum. 2003;48(1):59-63.
91. 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):1495-501.

92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Updacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7672/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
93. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:20.
94. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. J Rheumatol. 2003;30(1):167-78.
95. Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. J Rheumatol. 2011;38(11):2461-5.
96. Coates LC, Orbai A, Azevedo VF, Cappelleri JC, Moser J, Lippe R, et al. Abstract Number:1390. Impact of Psoriatic Arthritis from the Patient's Perspective in the Context of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) Questionnaire: An Online Global Survey. Arthritis Rheumatol 2018;70(Suppl. 10).
97. Garrido-Cumbrera M, Hillmann O, Mahapatra R, Trigos D, Zajc P, Weiss L, et al. Improving the Management of Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis: Roundtable Discussions with Healthcare Professionals and Patients. Rheumatol Ther. 2017;4(2):219-31.
98. Kiltz U, Baraliakos X, Regel A, Buhring B, Braun J. Causes of pain in patients with axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2017;35 Suppl 107(5):102-7.
99. Heiberg T, Lie E, van der Heijde D, Kvien TK. Sleep problems are of higher priority for improvement for patients with ankylosing spondylitis than for patients with other inflammatory arthropathies. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):872-3.
100. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. Ann Rheum Dis. 1978;37(4):378-81.
101. Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(5):405-17.
102. Geenen R, Overman CL, Christensen R, Åsenlöf P, Capela S, Huisinga KL, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):797-807.
103. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scrivo R, et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1012-9.
104. Conaghan PG, Strand V, Alten R, Sullivan E, Blackburn S, Huneault L, et al. Pain still remains a high unmet need amongpsoriatic arthritis patients receiving existingbiologic treatment: results from a multi nationalreal-world survey. Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl 2):96.
105. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. Lancet. 2011;377(9784):2226-35.
106. Krajewska-Wlodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Sleep disorders in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. Reumatologia. 2018;56(5):301-6.
107. Wong ITY, Chandran V, Li S, Gladman DD. Sleep Disturbance in Psoriatic Disease: Prevalence and Associated Factors. J Rheumatol. 2017;44(9):1369-74.

108. Duvetorp A, Ostergaard M, Skov L, Seifert O, Tveit KS, Danielsen K, et al. Quality of life and contact with healthcare systems among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PAtient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). Arch Dermatol Res. 2019;311(5):351-60.
109. Gupta MA, Simpson FC, Gupta AK. Psoriasis and sleep disorders: A systematic review. Sleep Med Rev. 2016;29:63-75.
110. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S240-52.
111. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, Desthieux C, Zabalan C, van Eijk-Hustings Y, et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. Arthritis Res Ther. 2016;18(1):251.
112. 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.
113. 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):729-40.
114. Lati C, Guthrie LC, Ward MM. Comparison of the construct validity and sensitivity to change of the visual analog scale and a modified rating scale as measures of patient global assessment in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2010;37(4):717-22.
115. EuroQol G. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.
116. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
117. Cabases J, Rabin R. Introduction. In: Szende A, Janssen B , Cabases J (Hrsg.). Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht (NL)2014. S. 1-6.
118. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019. Verfügbar unter: https://euroqol.org/publications/user-guides. [Zugriff am: 27.09.2021]
119. Strand V, Sharp V, Koenig AS, Park G, Shi Y, Wang B, et al. Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. Ann Rheum Dis. 2012;71(7):1143-50.
120. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1045-50.
121. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
122. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05. November 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500. [Zugriff am: 27.09.2021]
123. Ellert U, Kurth BM. [Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung

Gesundheitsschutz. 2004;47(11):1027-32. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevolkerung.
124. Tarlov AR, Ware JE, Jr., Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. Jama. 1989;262(7):925-30.
125. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically important changes in short form 36 health survey scales for use in rheumatoid arthritis clinical trials: the impact of low responsiveness. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(12):1783-9.
126. 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):511-7.
127. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4025/2019-11-22_AM-RL-XII_Risankizumab_D-453_BAnz.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
128. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6142/2019-11-22_AM-RL-XII_Risankizumab_D-453_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
129. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6608/2019-11-22_AM-RL-XII_Risankizumab_D-453_ZD.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
130. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Risankizumab (Skyrizi™). Modul 1. Stand: 02.05.2019. Modul 1. Zusammenfassung der Aussagen im Dossier. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3098/2019-05-02_Modul1_Risankizumab.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
131. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Risankizumab (Skyrizi™). Modul 3B. Stand: 02.05.2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3101/2019-05-02_Modul3B_Risankizumab.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
132. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Risankizumab (Skyrizi™). Modul 4B. Stand: 02.05.2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3103/2019-05-02_Modul4B_Risankizumab.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
133. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 811 Risankizumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3104/2019-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Risankizumab-D-453.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
134. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 834 Risankizumab (Plaque-Psoriasis) – Addendum zum Auftrag A19-

41. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3199/2019-10-22_Addenum-IQWiG_Risankizumab_D-453.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
135. ClinicalTrials.gov. NCT03675308 - Titel: A Study Comparing Risankizumab to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or Intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). 2021. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03675308. [Zugriff am: 28.09.2021]
136. EU-CTR. 2017-002465-22 - Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002465-22/DE. [Zugriff am: 28.09.2021]
137. ICTRP. NCT03675308 - Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or Intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). 2021. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675308. [Zugriff am: 28.09.2021]
138. ClinicalTrials.gov. NCT03671148 - Titel: A Study Comparing Risankizumab to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(Ies) (KEEPsAKE2). 2021. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03671148. [Zugriff am: 28.09.2021]
139. EU-CTR. 2017-002464-40 - Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or intolerance to Biologic Therapy(ies) (KEEPsAKE 2). 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002464-40/DE. [Zugriff am: 28.09.2021]
140. ICTRP. NCT03671148 - Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(Ies) (KEEPsAKE 2). 2021. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03671148. [Zugriff am: 28.09.2021]
141. ClinicalTrials.gov. NCT02684370 - Titel: BI 655066 (Risankizumab) Compared to Placebo and Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. 2021. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684370. [Zugriff am: 28.09.2021]
142. EU-CTR. 2014-005117-23 - Titel: BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1). 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005117-23/DE. [Zugriff am: 28.09.2021]
143. ICTRP. NCT02684370 - Titel: BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind trIal for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (UltIMMa-1). 2021.

Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684370. [Zugriff am: 28.09.2021]
144. ICTRP. EUCTR2014-005117-23 - Titel: BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1) - UltIMMa-1. 2021. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005117-23-DE. [Zugriff am: 28.09.2021]
145. ClinicalTrials.gov. NCT02684357 - Titel: BI 655066 Versus Placebo & Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. 2021. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684357. [Zugriff am: 28.09.2021]
146. EU-CTR. 2015-003622-13 - Titel: BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2). 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003622-13/DE. [Zugriff am: 28.09.2021]
147. ICTRP. NCT02684357 - Titel: BI 655066 Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind trIal for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis-2 (UltIMMa-2). 2021. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684357. [Zugriff am: 28.09.2021]
148. ICTRP. EUCTR2015-003622-13 - Titel: BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2) - BI 655066 (risankizumab) pivotal efficacy trial with placebo and active comparator 2021. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003622-13-DE. [Zugriff am: 28.09.2021]
149. AbbVie Inc. Clinical Study Report - Interim - M16-011 (Date of Report: 05Oct2021). A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or Intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy (KEEPsAKE 1). 2021.
150. AbbVie Inc. Clinical Study Report - Interim - M15-998 (Date of Report: 05Oct2021). A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(ies) (KEEPsAKE 2). 2021.
151. Michelsen B, Diamantopoulos AP, Hoiberg HK, Soldal DM, Kavanaugh A, Haugeberg G. Need for Improvement in Current Treatment of Psoriatic Arthritis: Study of an Outpatient Clinic Population. J Rheumatol. 2017;44(4):431-6.
152. Coates LC, Mease PJ, Gossec L, Kirkham B, Sherif B, Gaillez C, et al. Minimal Disease Activity Among Active Psoriatic Arthritis Patients Treated With Secukinumab: 2-Year Results From a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase III Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(10):1529-35.
153. Mease PJ, Heckaman M, Kary S, Kupper H. Application and modifications of minimal disease activity measures for patients with psoriatic arthritis treated with adalimumab: subanalyses of ADEPT. J Rheumatol. 2013;40(5):647-52.

154. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. Arthritis Rheumatol. 2019;71(7):1112-24.
155. Visvanathan S, Baum P, Vinisko R, Schmid R, Flack M, Lalovic B, et al. Psoriatic skin molecular and histopathologic profiles after treatment with risankizumab versus ustekinumab. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(6):2158-69.
156. Reich K, Gooderham M, Thaci D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10198):576-86.
157. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2017;376(16):1551-60.
158. Ohtsuki M, Fujita H, Watanabe M, Suzaki K, Flack M, Huang X, et al. Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the SustaIMM phase 2/3 trial. J Dermatol. 2019;46(8):686-94.
159. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A, Visvanathan S, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(1):116-24.e7.
160. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet. 2018;392(10148):650-61.
161. Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M, Papp KA, Philipp S, Wu JJ, et al. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020;156(6):649-58.

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: Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2021 February 05;
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.09.2021
Zeitsegment	1947 to 2021 February 05
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	risankizumab.mp.	672
2	exp risankizumab/	652
3	(BI-655066 or BI655066 or ABBV-066 or ABBV066).mp.	80
4	1612838-76-2.rn.	607
5	skyrizi.mp.	34
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	706
7	exp psoriatic arthritis/	26.406
8	(psoria* and arthrit*).mp.	38.162
9	7 or 8	38.162
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.994.628
11	6 and 9 and 10	57

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to February 05, 2021;
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.09.2021
Zeitsegment	1946 to February 05, 2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	risankizumab.mp.	211
2	(BI-655066 or BI655066 or ABBV-066 or ABBV066 or 1612838-76-2).mp.	8
3	skyrizi.mp.	9
4	1 or 2 or 3	212
5	exp Arthritis, Psoriatic/	6.914
6	(psoria* and arthrit*).mp.	15.410
7	5 or 6	15.410
8	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	985.542
9	4 and 7 and 8	9

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.09.2021
Zeitsegment	Dezember 2020
Suchfilter	keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	risankizumab.mp.	141
2	(BI-655066 or BI655066 or ABBV-066 or ABBV066 or 1612838-76-2).mp.	50
3	skyrizi.mp.	3
4	1 or 2 or 3	155
5	exp Arthritis, Psoriatic/	518
6	(psoria* and arthrit*).mp.	2.981
7	5 or 6	2.981
8	4 and 7	32

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ 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), 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/ct2/search/advanced
Datum der Suche	20.09.2021
Suchstrategie	Risankizumab OR BI655066 OR BI-655066 OR ABBV066 OR ABBV-066 OR 1612838-76-2 [intervention]
Treffer	**52**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20.09.2021
Suchstrategie	Risankizumab OR BI655066 OR BI-655066 OR (BI 655066) OR ABBV066 OR ABBV-066 OR (ABBV 066) OR 1612838-76-2
Treffer	**30**

Studienregister	WHO ICTRP (basic search)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	20.09.2021
Suchstrategie	Risankizumab OR BI655066 OR BI-655066 OR ABBV066 OR ABBV-066 OR 1612838-76-2
Treffer	266 Treffer für **75** Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend – es wurden keine Referenzen im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01577550	Single Rising Dose Study of BI 655066 in Patients With Moderate and Severe Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577550	A3 Vergleichstherapie
(2)	NCT02031276	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Patients With Active, Moderate-to-severe Crohn's Disease.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031276	A1 Patientenpopulation
(3)	NCT02047110	BI 655066 (Risankizumab) Proof of Concept Dose Finding Study in Ankylosing Spondylitis (AS). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047110	A1 Patientenpopulation
(4)	NCT02054481	BI 655066 Dose Ranging in Psoriasis, Active Comparator Ustekinumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054481	A2 Intervention
(5)	NCT02203851	Extension Trial Assessing the Safety and Efficacy of BI 655066/ABBV-066/Risankizumab in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203851	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(6)	NCT02443298	Efficacy and Safety of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Patients With Severe Persistent Asthma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443298	A1 Patientenpopulation
(7)	NCT02513459	A Long Term Extension Trial of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab), in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513459	A1 Patientenpopulation
(8)	NCT02596217	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Healthy Asian and Caucasian Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596217	A1 Patientenpopulation
(9)	NCT02672852	BI 655066 / ABBV-066 (Risankizumab) in Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Randomized Withdrawal and Re-treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672852	A3 Vergleichstherapie
(10)	NCT02684357	BI 655066 Versus Placebo & Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684357	A1 Patientenpopulation
(11)	NCT02684370	BI 655066 (Risankizumab) Compared to Placebo and Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684370	A1 Patientenpopulation
(12)	NCT02694523	BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Compared to Active Comparator (Adalimumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02694523	A1 Patientenpopulation
(13)	NCT02719171	BI 655066/ABBV-066/Risankizumab Compared to Placebo in Patients With Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719171	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(14)	NCT02772601	This Study Tests the Effect of Risankizumab on the Metabolism in the Liver of Five Additional Drugs to Study Possible Drug Interactions in Patients With Psoriasis With or Without Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772601	A5 Studientyp
(15)	NCT02986373	A Study to Investigate Safety With Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study M16-002 (NCT02719171). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02986373	A5 Studientyp
(16)	NCT03000075	BI 655066 (Risankizumab) Compared to Placebo in Japanese Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000075	A3 Vergleichstherapie
(17)	NCT03022045	A Study to Assess Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of Risankizumab Administered Subcutaneously in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022045	A3 Vergleichstherapie
(18)	NCT03047395	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab for Maintenance in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (LIMMITLESS). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047395	A3 Vergleichstherapie
(19)	NCT03104413	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104413	A1 Patientenpopulation
(20)	NCT03105102	A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03105102	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(21)	NCT03105128	A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03105128	A1 Patientenpopulation
(22)	NCT03219437	A Study Comparing the Safety and Efficacy of Risankizumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219437	A3 Vergleichstherapie
(23)	NCT03255382	A Study to Assess the Efficacy of Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255382	A3 Vergleichstherapie
(24)	NCT03398135	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03398135	A1 Patientenpopulation
(25)	NCT03398148	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03398148	A1 Patientenpopulation
(26)	NCT03478787	Risankizumab Versus Secukinumab for Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478787	A1 Patientenpopulation
(27)	NCT03518047	Risankizumab Therapy Versus Placebo for Subjects With Psoriasis in the Russian Federation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518047	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(28)	NCT03671148	A Study Comparing Risankizumab to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(Ies). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671148	A3 Vergleichstherapie
(29)	NCT03675308	A Study Comparing Risankizumab to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or Intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675308	A3 Vergleichstherapie
(30)	NCT03706040	A Study to Evaluate Risankizumab in Adult and Adolescent Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706040	A1 Patientenpopulation
(31)	NCT03875482	A Study to Assess Safety and Efficacy of Risankizumab Using a New Formulation in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875482	A3 Vergleichstherapie
(32)	NCT03875508	A Study to Assess Usability of Risankizumab Autoinjector Combination Product in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875508	A5 Studientyp
(33)	NCT03914261	Expanded Access to Risankizumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914261	A1 Patientenpopulation
(34)	NCT03926169	A Global Study Comparing Risankizumab to Placebo in Adult Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03926169	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(35)	NCT03982394	Observational Study of Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982394	A5 Studientyp
(36)	NCT04102007	A Study of the Safety and Efficacy of Risankizumab in Adult Participants With Plaque Psoriasis Who Have Had a Suboptimal Response to Secukinumab or Ixekizumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04102007	A5 Studientyp
(37)	NCT04254783	A Study to Evaluate the Effect of Intravenous (IV) Infusions of Risankizumab on Pharmacokinetics of Cytochome P450 Substrates in Adult Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254783	A1 Patientenpopulation
(38)	NCT04340076	Dose Reduction of IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340076	A2 Intervention
(39)	NCT04433442	Study to Assess the Safety and Change in Disease Symptoms of Risankizumab (Skyrizi Prefilled Syringe for Injection) in Adult Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433442	A5 Studientyp
(40)	NCT04435600	A Study of Subcutaneous Risankizumab Injection for Pediatric Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Change in Disease Symptoms. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04435600	A1 Patientenpopulation
(41)	NCT04451720	Study of Subcutaneous Risankizumab Injection to Assess Change in Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index [PPPASI] in Adult Japanese Participants With Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451720	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(42)	NCT04524611	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). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04524611	A1 Patientenpopulation
(43)	NCT04583956	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-A) for the Treatment of COVID-19. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04583956	A1 Patientenpopulation
(44)	NCT04630652	Risankizumab Long-term Remission Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04630652	A5 Studientyp
(45)	NCT04713592	Study of Subcutaneous (Injected Under the Skin) Risankizumab to Assess Change in Disease Symptoms in Adult Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Palmoplantar Involvement. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04713592	A3 Vergleichstherapie
(46)	NCT04722640	Exploring the Effects of IL-23 Inhibition by Risankizumab on Psoriasis Autoimmunity. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722640	A5 Studientyp
(47)	NCT04780516	Study to Assess Change in Disease Symptoms in Adult Participants With Moderate to Severe Psoriasis Treated With Subcutaneous Risankizumab Injection According to Standard of Care. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04780516	A1 Patientenpopulation
(48)	NCT04799990	Study to Assess Adverse Events When Subcutaneous Risankizumab Injection is Given to Adult Participants With Psoriasis in Real World Setting. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04799990	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(49)	NCT04818385	Study to Assess the Change in Disease State When Subcutaneous Risankizumab Injection is Given to Adult Participants With Psoriasis in Taiwan. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04818385	A1 Patientenpopulation
(50)	NCT04846959	Study to Evaluate Pregnancy Outcomes in Risankizumab Exposed Pregnancies Relative to Those Non-risankizumab Exposed Pregnancies in Women With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04846959	A1 Patientenpopulation
(51)	NCT04862286	Study to Evaluate Adverse Events and Change in Disease Activity in Participants Between 6 and 17 Years With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Treated With Subcutaneous (SC) Injection of Risankizumab Who Have Completed Participation in Study M19-977. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04862286	A1 Patientenpopulation
(52)	NCT04908475	Study of Subcutaneous Risankizumab Injection Compared to Oral Apremilast Tablets to Assess Change in Disease Activity And Adverse Events in Adult Participants With Moderate Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 20.09.21]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908475	A1 Patientenpopulation
EU-CTR			
(53)	2014-005117-23	BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005117-23	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(54)	2016-004676-22	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis Who [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004676-22	A1 Patientenpopulation
(55)	2020-002674-26	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 fail [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation
(56)	2016-004677-40	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004677-40	A1 Patientenpopulation
(57)	2019-004141-32	A Randomized, Active-Controlled, Efficacy Assessor-Blinded Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Risankizumab in Patients from 6 to Less than 18 Years of Age with Moderate to S [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004141-32	A1 Patientenpopulation
(58)	2020-005512-21	A Phase 3b Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Apremilast for the Treatment of Adult Subjects with Moderate Plaque Psoriasis who are Can [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005512-21	A1 Patientenpopulation
(59)	2019-004250-28	EXPLORING THE EFFECTS OF IL-23 INHIBITION BY RISANKIZUMAB ON PSORIASIS AUTOIMMUNITY. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004250-28	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(60)	2013-003666-13	A 48 weeks, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof of concept and dose finding study of three different dose regimens of BI 655066 administered subcutaneously in patients wit [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003666-13	A1 Patientenpopulation
(61)	2012-004384-48	A 48 weeks study of three different dose regimens of BI 655066 administered subcutaneously in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis (randomised, dose-ranging, active-comparator- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004384-48	A2 Intervention
(62)	2019-004230-42	Dose reduction of the new generation biologics (IL17 and IL23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004230-42	A2 Intervention
(63)	2014-005102-38	BI 655066 / ABBV-066 (risankizumab) versus placebo In a Multicenter randomized double-blind study in patients with Moderate to severe chronic plaque psoriasis evaluating the efficacy and safety [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005102-38	A3 Vergleichstherapie
(64)	2016-003123-32	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003123-32	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(65)	2016-003113-94	Phase 2 Single-Arm Open-Label Extension Study to Investigate Safety with Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study 1311.5. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003113-94	A5 Studientyp
(66)	2014-001687-36	An open label extension trial assessing the safety and and efficay of BI 655066 administered subcutaneously in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001687-36	A5 Studientyp
(67)	2014-004932-20	A phase IIa, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to assess the safety and efficacy of subcutaneously administered BI 655066 (risankizumab) as add-on therapy over 24 w [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004932-20	A1 Patientenpopulation
(68)	2015-001834-15	An open label, single group, long term safety extension trial of BI 655066, in patients with moderately to severely active Crohn's disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001834-15	A1 Patientenpopulation
(69)	2016-003046-87	A multicenter, open Label study to assess the safety and efficacy of rIsankizuMab for MaInTenance in moderate to severe pLaquE type pSoriaSis (LIMMITLESS). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003046-87	A5 Studientyp
(70)	2017-004932-12	A Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Secukinumab for the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis who are C [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004932-12	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(71)	2017-002465-22	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or intolerance to at Leas [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002465-22	A3 Vergleichstherapie
(72)	2017-002464-40	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Risankizumab to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or intolerance to B [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002464-40	A3 Vergleichstherapie
(73)	2019-000122-21	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Risankizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000122-21	A1 Patientenpopulation
(74)	2015-003625-34	A randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-ranging study of BI 655066 / ABBV-066 / risankiumab in patients with active psoriatic arthritis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003625-34	A3 Vergleichstherapie
(75)	2016-003190-17	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn’s Disease Who Fail [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003190-17	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(76)	2019-000904-14	A Phase 3b, multicenter, interventional, open-label study of adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis who have a suboptimal response to secukinumab or ixekizumab and are switched to [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000904-14	A5 Studientyp
(77)	2016-003191-50	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Crohn's Disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003191-50	A1 Patientenpopulation
(78)	2021-002203-34	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Risankizumab in Adult and Adolescent Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002203-34	A1 Patientenpopulation
(79)	2013-002902-29	A phase II, multicenter, randomized, double-blind, multiple dose, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, pharmacokinetics, and safety of BI 655066, an IL-23 p19 antagoni [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002902-29	A1 Patientenpopulation
(80)	2015-003623-65	BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus adalimumab in a randomized, double blind, parallel group trial in moderate to severe plaque psoriasis to assess safety and efficacy after 16 weeks of treatm [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003623-65	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(81)	2016-003718-28	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open Label Study with Blinded Assessment of the Efficacy of the Humanized Anti-IL-23p19 Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects with Moderate to Severe [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003718-28	A1 Patientenpopulation
(82)	2015-003622-13	BI 655066 versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trIal for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003622-13	A1 Patientenpopulation
ICTRP			
(83)	DRKS00006788	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Multiple Dose, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of BI 655066, an IL-23 p19 Antagonist Monoclonal Antibody, in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease, Who Are naïve to, or Were Previously Treated With Anti-TNF Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006788	A1 Patientenpopulation
(84)	EUCTR2012-004384-48-FI	BI 655066 dose ranging in psoriasis, active comparator ustekinumab. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004384-48-FI	A2 Intervention
(85)	EUCTR2013-002902-29-BE	Efficacy, safety and pharmacokinetics of BI 655066 in patients with active, moderate-to-severe Crohn's disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002902-29-BE	A1 Patientenpopulation
(86)	EUCTR2013-003666-13-ES	BI 655066 proof of concept dose finding study in AS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003666-13-ES	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(87)	EUCTR2014-001687-36-FI	Extension trial assessing the safety and efficacy of BI 655066 in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001687-36-FI	A5 Studientyp
(88)	EUCTR2014-004932-20-BE	Efficacy and safety of BI 655066 (risankizumab) in patients with severe persistent asthma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004932-20-BE	A1 Patientenpopulation
(89)	EUCTR2014-005102-38-CZ	BI655066 / ABBV-066 (risankizumab) in moderate to severe chronic plaque psoriasis with randomized withdrawal and re-treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005102-38-CZ	A3 Vergleichstherapie
(90)	EUCTR2014-005102-38-DE	BI 655066 / ABBV-066 (risankizumab) in moderate to severe chronic plaque psoriasis with randomized withdrawal and retreatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005102-38-DE	A3 Vergleichstherapie
(91)	EUCTR2014-005117-23-DE	BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) compared to placebo and active comparator (ustekinumab) in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005117-23-DE	A1 Patientenpopulation
(92)	EUCTR2015-001834-15-ES	A long term extension trial of BI 655066 in patients with moderately to severely active Crohn's disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001834-15-ES	A1 Patientenpopulation
(93)	EUCTR2015-003622-13-BE	BI 655066 compared to placebo and ustekinumab in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003622-13-BE	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(94)	EUCTR2015-003623-65-DE	BI 655066 (risankizumab) compared to active comparator (adalimumab) in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003623-65-DE	A1 Patientenpopulation
(95)	EUCTR2015-003625-34-FI	BI 655066 / ABBV-066 / risankizumab compared to placebo in patients with active psoriatic arthritis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003625-34-FI	A3 Vergleichstherapie
(96)	EUCTR2016-003046-87-AT	A multicenter, open label study to assess the safety and efficacy of risankizumab for maintenance in moderate to severe plaque type psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003046-87-AT	A1 Patientenpopulation
(97)	EUCTR2016-003046-87-SE	A multicenter, open label study to assess the safety and efficacy of risankizumab for maintenance in moderate to severe plaque type psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003046-87-SE	A1 Patientenpopulation
(98)	EUCTR2016-003113-94-CZ	Phase 2, Single-Arm, Open-Label Extension Study to Investigate Safety with Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study 1311.5. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003113-94-CZ	A5 Studientyp
(99)	EUCTR2016-003123-32-GB	A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003123-32-GB	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(100)	EUCTR2016-003718-28-DE	Study comparing risankizumab and Fumaderm, for the treatment of a moderate to severe inflammatory disease of the skin called psoriasis in patients who have never been treated with oral or injectable drugs. Patients will know which drug they receive, the person evaluating the skin will not. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003718-28-DE	A3 Vergleichstherapie
(101)	EUCTR2016-004676-22-DK	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis Who Responded to Induction Treatment in M16-067 or M16-065. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004676-22-DK	A1 Patientenpopulation
(102)	EUCTR2017-004932-12-DE	Risankizumab versus Secukinumab for Subjects with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004932-12-DE	A1 Patientenpopulation
(103)	EUCTR2017-004932-12-GB	Risankizumab versus Secukinumab for Subjects with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004932-12-GB	A1 Patientenpopulation
(104)	EUCTR2019-004230-42-NL	Dose reduction of IL17 and IL23 inhibitors for psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004230-42-NL	A2 Intervention
(105)	EUCTR2019-004250-28-IT	EXPLORING THE EFFECTS OF IL-23 INHIBITION BY RISANKIZUMAB ON PSORIASIS AUTOIMMUNITY. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004250-28-IT	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(106)	EUCTR2021-002203-34-Outside-EU/EEA	A Study to Evaluate Risankizumab in Adult and Adolescent Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002203-34-Outside-EU/EEA	A1 Patientenpopulation
(107)	JPRN-JapicCTI-183997	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Have Failed Prior Biologic Therapy [M16-067]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183997	A1 Patientenpopulation
(108)	NCT01577550	Single Rising Dose Study of BI 655066 in Patients With Moderate and Severe Psoriasis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01577550	A3 Vergleichstherapie
(109)	NCT02031276	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Patients With Active, Moderate-to-severe Crohn's Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02031276	A1 Patientenpopulation
(110)	NCT02047110	BI 655066 (Risankizumab) Proof of Concept Dose Finding Study in Ankylosing Spondylitis (AS). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02047110	A1 Patientenpopulation
(111)	NCT02203851	Extension Trial Assessing the Safety and Efficacy of BI 655066/ABBV-066/Risankizumab in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203851	A5 Studientyp
(112)	NCT02443298	Efficacy and Safety of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Patients With Severe Persistent Asthma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443298	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(113)	NCT02513459	A Long Term Extension Trial of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab), in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513459	A1 Patientenpopulation
(114)	NCT02596217	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Healthy Asian and Caucasian Male Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596217	A1 Patientenpopulation
(115)	NCT02672852	BI 655066 / ABBV-066 (Risankizumab) in Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Randomized Withdrawal and Re-treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02672852	A3 Vergleichstherapie
(116)	NCT02684357	BI 655066 Versus Placebo & Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684357	A1 Patientenpopulation
(117)	NCT02684370	BI 655066 (Risankizumab) Compared to Placebo and Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684370	A1 Patientenpopulation
(118)	NCT02694523	BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Compared to Active Comparator (Adalimumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02694523	A1 Patientenpopulation
(119)	NCT02719171	BI 655066/ABBV-066/Risankizumab Compared to Placebo in Patients With Active Psoriatic Arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719171	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(120)	NCT02772601	This Study Tests the Effect of Risankizumab on the Metabolism in the Liver of Five Additional Drugs to Study Possible Drug Interactions in Patients With Psoriasis With or Without Psoriatic Arthritis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02772601	A5 Studientyp
(121)	NCT02986373	A Study to Investigate Safety With Risankizumab in Psoriatic Arthritis Subjects Who Have Completed Week 24 Visit of Study M16-002 (NCT02719171). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02986373	A5 Studientyp
(122)	NCT03000075	BI 655066 (Risankizumab) Compared to Placebo in Japanese Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000075	A3 Vergleichstherapie
(123)	NCT03022045	A Study to Assess Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of Risankizumab Administered Subcutaneously in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03022045	A3 Vergleichstherapie
(124)	NCT03104413	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104413	A1 Patientenpopulation
(125)	NCT03105102	A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Crohn's Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105102	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(126)	NCT03105128	A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105128	A1 Patientenpopulation
(127)	NCT03219437	A Study Comparing the Safety and Efficacy of Risankizumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219437	A3 Vergleichstherapie
(128)	NCT03255382	A Study to Assess the Efficacy of Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255382	A3 Vergleichstherapie
(129)	NCT03398135	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Ulcerative Colitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03398135	A1 Patientenpopulation
(130)	NCT03398148	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03398148	A1 Patientenpopulation
(131)	NCT03478787	Risankizumab Versus Secukinumab for Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03478787	A1 Patientenpopulation
(132)	NCT03518047	Risankizumab Therapy Versus Placebo for Subjects With Psoriasis in the Russian Federation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03518047	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(133)	NCT03671148	A Study Comparing Risankizumab to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Including Those Who Have a History of Inadequate Response or Intolerance to Biologic Therapy(Ies). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03671148	A3 Vergleichstherapie
(134)	NCT03675308	A Study Comparing Risankizumab to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Have a History of Inadequate Response to or Intolerance to at Least One Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675308	A3 Vergleichstherapie
(135)	NCT03706040	A Study to Evaluate Risankizumab in Adult and Adolescent Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03706040	A1 Patientenpopulation
(136)	NCT03875482	A Study to Assess Safety and Efficacy of Risankizumab Using a New Formulation in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875482	A3 Vergleichstherapie
(137)	NCT03875508	A Study to Assess Usability of Risankizumab Autoinjector Combination Product in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875508	A5 Studientyp
(138)	NCT03914261	Expanded Access to Risankizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914261	A1 Patientenpopulation
(139)	NCT03926169	A Global Study Comparing Risankizumab to Placebo in Adult Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03926169	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(140)	NCT04102007	A Study of the Safety and Efficacy of Risankizumab in Adult Participants With Plaque Psoriasis Who Have Had a Suboptimal Response to Secukinumab or Ixekizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04102007	A5 Studientyp
(141)	NCT04254783	A Study to Evaluate the Effect of Intravenous (IV) Infusions of Risankizumab on Pharmacokinetics of Cytochome P450 Substrates in Adult Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254783	A1 Patientenpopulation
(142)	NCT04340076	Dose Reduction of IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04340076	A2 Intervention
(143)	NCT04433442	Study to Assess the Safety and Change in Disease Symptoms of Risankizumab (Skyrizi Prefilled Syringe for Injection) in Adult Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04433442	A5 Studientyp
(144)	NCT04435600	A Study of Subcutaneous Risankizumab Injection for Pediatric Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Change in Disease Symptoms. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04435600	A1 Patientenpopulation
(145)	NCT04451720	Study of Subcutaneous Risankizumab Injection to Assess Change in Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index [PPPASI] in Adult Japanese Participants With Palmoplantar Pustulosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04451720	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(146)	NCT04524611	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). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04524611	A1 Patientenpopulation
(147)	NCT04583956	ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-A) for the Treatment of COVID-19. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04583956	A1 Patientenpopulation
(148)	NCT04630652	Risankizumab Long-term Remission Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04630652	A5 Studientyp
(149)	NCT04713592	Study of Subcutaneous (Injected Under the Skin) Risankizumab to Assess Change in Disease Symptoms in Adult Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Palmoplantar Involvement. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04713592	A3 Vergleichstherapie
(150)	NCT04722640	Exploring the Effects of IL-23 Inhibition by Risankizumab on Psoriasis Autoimmunity. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04722640	A5 Studientyp
(151)	NCT04780516	Study to Assess Change in Disease Symptoms in Adult Participants With Moderate to Severe Psoriasis Treated With Subcutaneous Risankizumab Injection According to Standard of Care. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04780516	A1 Patientenpopulation
(152)	NCT04799990	Study to Assess Adverse Events When Subcutaneous Risankizumab Injection is Given to Adult Participants With Psoriasis in Real World Setting. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04799990	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(153)	NCT04818385	Study to Assess the Change in Disease State When Subcutaneous Risankizumab Injection is Given to Adult Participants With Psoriasis in Taiwan. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04818385	A1 Patientenpopulation
(154)	NCT04846959	Study to Evaluate Pregnancy Outcomes in Risankizumab Exposed Pregnancies Relative to Those Non-risankizumab Exposed Pregnancies in Women With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04846959	A1 Patientenpopulation
(155)	NCT04862286	Study to Evaluate Adverse Events and Change in Disease Activity in Participants Between 6 and 17 Years With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Treated With Subcutaneous (SC) Injection of Risankizumab Who Have Completed Participation in Study M19-977. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04862286	A1 Patientenpopulation
(156)	NCT04908475	Study of Subcutaneous Risankizumab Injection Compared to Oral Apremilast Tablets to Assess Change in Disease Activity And Adverse Events in Adult Participants With Moderate Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908475	A1 Patientenpopulation
(157)	NL8470	Dose reduction of the new generation biologicals (IL17 and IL23 inhibitors) in psoriasis: A pragmatic, multicentre, randomized, controlled, non-inferiority study - BeNeBio study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.09.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8470	A2 Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-103 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-103 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

KEEPsAKE 1, KEEPsAKE 2

Da die Studien keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf die Beschreibung der Methodik der eingeschlossenen Studien verzichtet.

UltIMMa-1

Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UltIMMa-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist, die Wirksamkeit und Sicherheit von RZB im Vergleich zu UST und Placebo bei Patienten (≥ 18 Jahre) mit chronischer mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu untersuchen. Um die Wirksamkeit von RZB zu untersuchen, wurden zwei koprimäre Endpunkte untersucht: • PASI90 zu Woche 16 • sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 Die Nullhypothese: PASI90 (sPGA von 0 oder 1) zu Woche 16 ist nicht verschieden bei Patienten mit einer RZB-Behandlung im Gegensatz zu einer Placebo-Behandlung. Beide koprimären Endpunkte müssen gleichzeitig signifikant sein.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo- und aktivkontrollierte, parallele Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis: 3:1:1 (RZB, UST, Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab zwei Amendments zum ursprünglichen Protokoll. Wesentliche Änderungen vom ursprünglichen Protokoll zum Amendment 1: Zusätzliche Anti-Drug Antibody-Probe zu Woche 4, Klarstellung der Definition des Analysesets, zusätzliche Definition für „Zeit bis zum Eintreten des Endpunkts“. Wesentliche Änderungen vom Amendment 1 zum Amendment 2: Übertragung der US Investigational New Drug application für RZB von Boehringer Ingelheim an AbbVie, Änderung des Sponsors für die Studie UltIMMa-1 innerhalb der USA von Boehringer Ingelheim zu AbbVie, Änderung der Sponsorinformation und verschiedener Verantwortlichkeiten (z. B. statistische Analyse) Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Änderungen Einfluss auf die Integrität oder Interpretation der Daten haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien: • Männliche oder weibliche Patienten, Frauen im gebärfähigen Alter müssen hochwirksame Methoden der Geburtskontrolle verwenden. • Alter: ≥ 18 Jahre zu Studienbeginn • Chronische Plaque-Psoriasis (mit oder ohne psoriatischer Arthritis) seit mindestens 6 Monaten vor Einnahme der Studienmedikation. Dauer der Erkrankung kann auf Einschätzung des Patienten beruhen. • Mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu Screening und zu Baseline (Randomisierung): - betroffene BSA ≥ 10 % - PASI ≥ 12 - sPGA ≥ 3 • Geeignet für eine systemische Therapie oder Phototherapie nach Einschätzung des Prüfarztes • Geeignet für eine Therapie mit UST (Stelara®) gemäß lokaler Fachinformation • Vorliegen einer Einwilligungserklärung Ausschlusskriterien: • Patienten mit - einer anderen Form (non-plaque) der Psoriasis (inklusive der guttaten, der erythrodermalen oder der pustulösen Form) - mit einer medikamenten-induzierten Form der Psoriasis (inklusive einer Exazerbation der Psoriasis aufgrund von Beta-Blockern, Calciumkanalblockern oder Lithium) -mit einer andauernden entzündlichen Erkrankung (ausgenommen Psoriasis oder psoriatischer Arthritis), die nach Einschätzung des Prüfarztes, die Studienergebnisse verzerren können • Vorangegangene Behandlung mit RZB • Teilnahme in einer anderen experimentellen Studie oder weniger als 30 Tage seit Beendigung einer anderen experimentellen Studie (Teilnahme an einer Beobachtungsstudie ist erlaubt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorangegangene Behandlung mit UST (Stelara®) • Einnahme von in der Studie verbotenen Medikamenten oder anderen Medikamenten, die die sichere Durchführung der Studien beeinträchtigen können • Größere Operation innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung oder eine geplante Operation innerhalb der nächsten 12 Monate nach Screening • Bekannte chronische oder relevante akute Infektion (inklusive einer aktiven Tuberkulose, HIV oder einer viralen Hepatitis: QuantiFERON® TB Tests oder PPD (purified protein derivative)-Hauttest werden durchgeführt) • Dokumentierter aktiver oder vermuteter bösartiger Tumor oder ein bösartiger Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening (außer angemessen behandelter Basal- oder Stachelzellkrebs oder lokaler Gebärmutterhalskrebs) • Aktuelle oder vorangegangene Erkrankung oder medizinische Verfassung (inklusive Alkohol- oder Drogenmissbrauch) wonach eine Studienteilnahme nach Meinung des Prüfarztes nicht angebracht ist • Allergie oder Hypersensitivität auf einen systemisch verabreichten biologischen Wirkstoff oder dessen Bestandteile • Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden • Vorangegangener Einschluss in diese Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde in 79 Zentren in 8 Ländern durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor. Folgende Länder nahmen an der Studie teil: Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Japan, Korea, USA, Tschechische Republik
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: Subkutane Injektion von 150 mg RZB in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen Arm 2: Subkutane Injektion von 45 mg für Patienten ≤ 100 kg bzw. 90 mg für Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		> 100 kg UST in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen Arm 3: Subkutane Injektion von Placebo in Woche 0 und 4, ab Woche 16 alle 12 Wochen 150 mg RZB
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Koprimäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit PASI90 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 Key-sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit PASI75 zu Woche 12 • Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 12 • Anteil der Patienten mit PASI100 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit PASI90/PASI100 zu Woche 52 • Veränderung der PSS von Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 zu Woche 16 Sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit einem PASI75 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einem PASI75 zu Woche 52 Weitere Endpunkte: • Anteil der Patienten mit einem PASI50/75/90/100 zu allen Visiten • Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI50/75/90/100 und sPGA von 0 oder 1 • Zeit bis zum ersten Verlust von PASI75/90/100 und sPGA von 0 oder 1 • Prozentuale und absolute Veränderung des PASI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem PASI < 3 zu allen Visiten • Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 zu allen Visiten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 zu allen Visiten • Veränderung der PSS zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 zu allen Visiten • Veränderung des DLQI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu allen Visiten • Anteil der Patienten mit einer Reduktion von 5 oder mehr Punkten im DLQI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Veränderung des HADS zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Veränderung des HAQ-DI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline (bei Patienten mit PsA) • Veränderung der geschwollenen oder druckempfindlichen Gelenke zu allen Visiten (bei Patienten mit PsA) • Anteil der Patienten mit DAS28 (bei Patienten mit PsA) • Prozentuale und absolute Veränderung des NAPSI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Prozentuale und absolute Veränderung des PPASI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Prozentuale und absolute Veränderung des PSSI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Veränderung der metabolischen Risikofaktoren (Bauchumfang, Körpergewicht, HOMA-Index) zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline Sicherheitsendpunkte (deskriptiv): • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Klinische Laborwerte (Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse) • Intensität der UE (bewertet von Rheumatology Common Toxicity Criteria (RCTC) Version 2.0)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, eine Gesamtzahl von 500 Patienten (300 im RZB-Arm und jeweils 100 im UST-/Placebo-Arm) in diese Studie aufzunehmen. Die primären Endpunkte sind der PASI90 und der sPGA-Response (von 0 oder 1) zu Woche 16. PASI90 wird von mindestens 65 % der Patienten im RZB-Arm und von höchstens 45 % der Patienten im UST-Arm erreicht (Annahme aus den vorangegangenen Studien 1311.1 und 1311.2). Unter Verwendung des Randomisierungsschemas 3:1 genügen 300 Patienten im RZB-Arm und 100 im UST-Arm, um eine Power von 94 % zu erreichen. sPGA 0 oder 1 wird von mindestens 85 % der Patienten im RZB-Arm und von höchstens 67,5 % der Patienten im UST-Arm erreicht (Annahme aus den vorangegangenen Studien 1311.1 und 1311.2). Unter Verwendung des Randomisierungsschemas 3:1 genügen 237 Patienten im RZB-Arm und 79 im UST-Arm, um eine Power von 90 % zu erreichen. Mit einer Fallzahl basierend auf dem PASI90 (300:100) hätte man für den sPGA eine Power von 95 %. Unter Placebo wird eine Responserate von 5 % für PASI90 und sPGA angenommen. Mit einer Fallzahl von 300:100 (RZB:Placebo) wird eine Power von > 99 % für beide Endpunkte erreicht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig. Es gab ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC), das die Studie hinsichtlich möglicher Sicherheitssignale überwachte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsequenz erfolgte computergeneriert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Blockrandomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1:1 mittels IRT. Stratifiziert wurde nach: • Gewicht der Patienten (≤ 100 kg vs. > 100 kg) • TNF-Vorbehandlung (0 vs. ≥ 1)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Zuteilung zur Studienmedikation wurde durch ein IRT durchgeführt (unabhängig und zentral).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IRT weist den Patienten die Studienmedikation anhand der Medikationsnummern zu, Studienpersonal trägt diese in das eCRF (electronic Case Report Form) ein.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Der Randomisierungscode blieb vertraulich bis zum Database lock (Clinical Trial Support) Verblindung konnte durch das doppelblinde/-dummy Studiendesign gewährleitet werden. Patienten erhielten jeweils 3 Injektionen pro Visite.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Injektionsflüssigkeiten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die ITT-Population wird für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen. Folgende Behandlungsperioden werden analysiert: • Part A (bis zu Woche 16) • Part B (Woche 16 und danach) Time-to-Event-Analysen werden während der gesamten Studiendauer durchgeführt basierend auf den Patienten, die zu RZB oder UST randomisiert wurden, zusätzlich zu den Analysen in Part A. Die primären und geordneten key-sekundären Endpunkte werden auch basierend auf der Per-Protokoll (PP)-Population analysiert. Analyse von kategorialen Variablen: Variablen werden anhand von Häufigkeiten und Prozenten zusammengefasst, Behandlungseffekte werden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests stratifiziert nach den Stratifizierungsvariablen verglichen. Die Gewichte für den CMH-Test basieren auf dem Vorschlag von Greenland & Robins.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse von stetigen Variablen: Die Veränderung der Baseline der PSS wird mittels des stratifizierten van Elteren-Tests analysiert. Für die anderen stetigen Variablen wird ein modelbasierter Mittelwert mit Standardfehler präsentiert. Die Mittelwerte zu Baseline und zu den Visiten werden getrennt für die Behandlungsgruppen für die Patienten dargestellt, bei denen sowohl der Baselinewert als auch der Wert zur jeweiligen Visite vorhanden ist. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird anhand einer ANCOVA analysiert (stratifiziert nach Behandlungsgruppe, Baselinewert und Stratifizierungsfaktoren). Analyse von Time-to-Event-Variablen: Time-to-Event-Analysen werden für alle drei Arme in Part A und für die RZB- und UST-Arme über die gesamte Studie hinweg durchgeführt. Time-to-Event-Variablen werden mittels Kaplan-Meier-Schätzer für jede Behandlungsgruppe analysiert. Behandlungsunterschiede werden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Imputation von fehlenden Werten: Fehlende Werte für die Wirksamkeitsanalyse werden anhand folgender Methoden ersetzt: • Non-Responder-Imputation (NRI) • Last observation carried forward (LOCF) • As-observed (keine Imputation findet statt) • Multiple Imputation (MI) Für die koprimären Endpunkte: Ein zweiseitiger CMH-Test mit Signifikanzniveau von 0,05 stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren wird für jeden koprimären Endpunkt durchgeführt. Beide Endpunkte müssen gleichzeitig signifikant sein, um die Nullhypothese zu verwerfen. Fehlende Werte werden anhand der NRI ersetzt. Zusätzlich werden LOCF und MI als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Key-sekundäre Endpunkte: Key-sekundäre Endpunkte werden auf Grundlage der ITT- und PP-Population durchgeführt, diese werden hierarchisch mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einem zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet, falls die Nullhypothese der koprimären Endpunkte abgelehnt wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für die primären Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt anhand folgender Merkmale • Alter (< 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (weiß, nicht weiß) • Raucherstatus (Raucher, Ex- oder Nichtraucher) • BMI (normal: < 25, Übergewicht: ≥ 25 – < 30, starkes Übergewicht: ≥ 30) • Baseline-PASI (stratifiziert anhand des Medians) • Baseline-sPGA (3, 4) • Psoriatische Arthritis (ja (diagnostiziert oder vermutet), nein) • Vorangegangene Therapie: Phototherapie oder Photochemotherapie (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: TNF-Antagonisten (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: andere Biologika (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: nicht-biologische systemische Therapien (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: alle Biologika (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: naiv bezüglich systemischer Therapien (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: naiv bezüglich aller Therapien (ja, nein) • Region (USA, Asien, andere)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a) Placebo: N = 102; UST: N = 100; RZB: N = 304 b) Placebo: N = 102; UST: N = 100; RZB: N = 304 c) Placebo: N = 102; UST: N = 100; RZB: N = 304

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 24. Februar 2016 Letzter Patient letzte Visite: 18. September 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: body mass index; BSA: body surface area; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DAS28: disease activity score mit 28 Gelenken; DLQI: dermatology life quality index; DMC: Data Monitoring Committee; eCRF: electronic Case Report Form; HADS: hospital anxiety and depression scale; HAQ-DI: health assessment questionnaire disability index; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HOMA: homeostasis model assessment; IRT: interaktives Response Technologie System; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: last observation carried forward; MI: multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; NAPSI: nail psoriasis severity index; PASI: psoriasis area and severity index; PP: per Protokoll; PPASI: palmoplantar PASI; PPD: purified protein derivative; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSS: psoriasis symptoms scale; PSSI: psoriasis scalp severity index; RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; RZB: Risankizumab; sPGA: static physician's global assessment; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis; UST: Ustekinumab

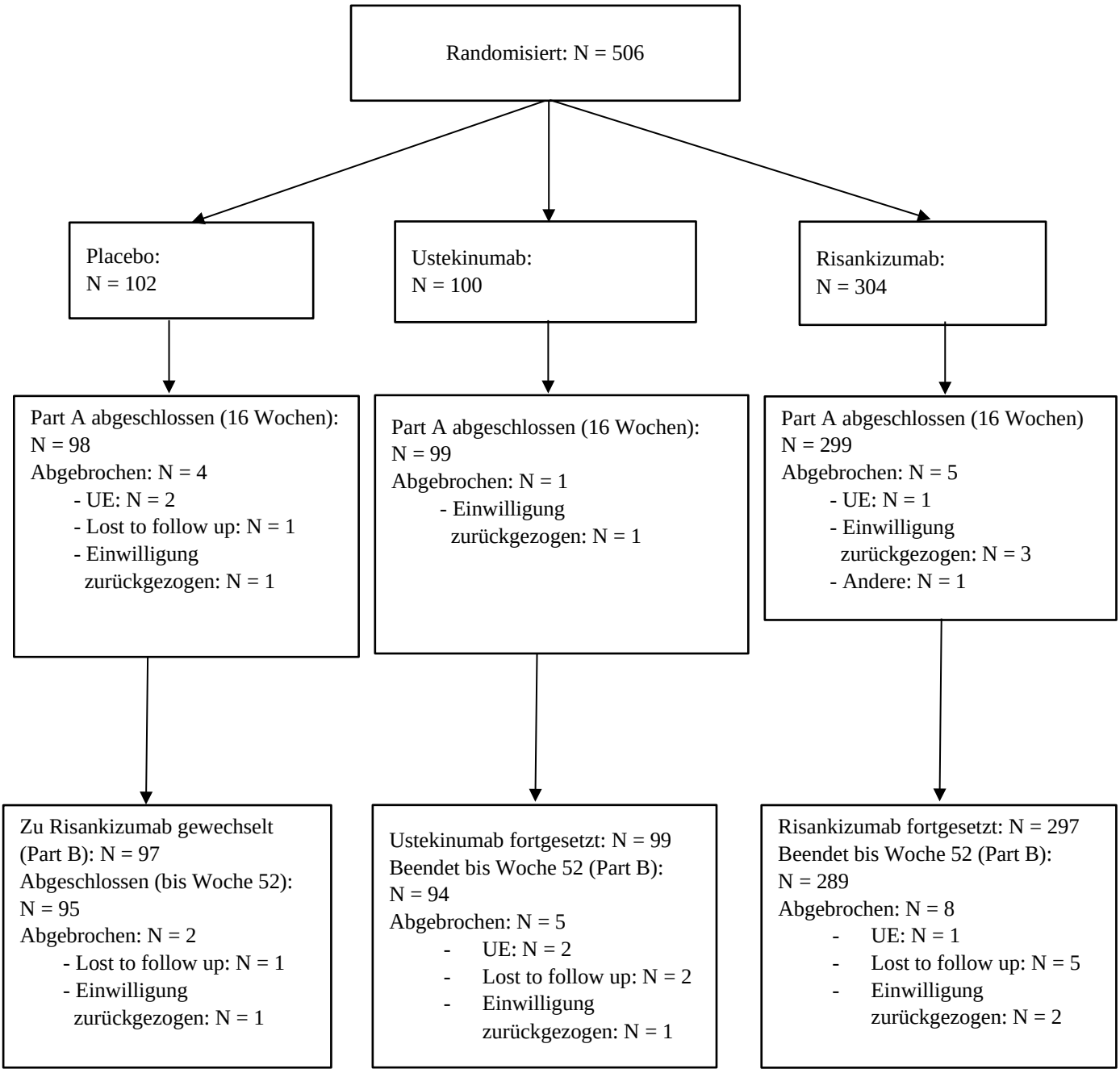

Abbildung 4-12: Flow-Chart der Studie UltIMMa-1

UltIMMa-2

Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UltIMMa-2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist, die Wirksamkeit und Sicherheit von RZB im Vergleich zu UST und Placebo bei Patienten (≥ 18 Jahre) mit chronischer mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu untersuchen. Um die Wirksamkeit von RZB zu untersuchen, wurden zwei koprimäre Endpunkte untersucht: • PASI90 zu Woche 16 • sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 Die Nullhypothese: PASI90 (sPGA von 0 oder 1) zu Woche 16 ist nicht verschieden bei Patienten mit einer RZB-Behandlung im Gegensatz zu einer Placebo-Behandlung Beide koprimären Endpunkte müssen gleichzeitig signifikant sein.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo- und aktivkontrollierte, parallele Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis: 3:1:1 (RZB, UST, Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab zwei Amendments zum ursprünglichen Protokoll. Wesentliche Änderungen vom ursprünglichen Protokoll zum Amendment 1: Zusätzliche Anti-Drug Antibody-Probe zu Woche 4, Klarstellung der Definition des Analysesets, zusätzliche Definition für „Zeit bis zum Eintreten des Endpunkts“. Wesentliche Änderungen vom Amendment 1 zum Amendment 2: Übertragung der US Investigational New Drug application für RZB von Boehringer Ingelheim an AbbVie, Änderung des Sponsors für die Studie UltIMMa-2 innerhalb der USA von Boehringer Ingelheim zu AbbVie, Änderung der Sponsorinformation und verschiedener Verantwortlichkeiten (z. B. statistische Analyse) Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Änderungen Einfluss auf die Integrität oder Interpretation der Daten haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Männliche oder weibliche Patienten, Frauen im gebärfähigen Alter müssen hochwirksame Methoden der Geburtskontrolle verwenden. • Alter: ≥ 18 Jahre zu Studienbeginn • Chronische Plaque-Psoriasis (mit oder ohne psoriatischer Arthritis) seit mindestens 6 Monaten vor Einnahme der Studienmedikation. Dauer der Erkrankung kann auf Einschätzung des Patienten beruhen. • Mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu Screening und zu Baseline (Randomisierung): - betroffene BSA ≥ 10 % - PASI ≥ 12 - sPGA ≥ 3 • Geeignet für eine systemische Therapie oder Phototherapie nach Einschätzung des Prüfarztes • Geeignet für eine Therapie mit UST (Stelara®) gemäß lokaler Fachinformation • Vorliegen einer Einwilligungserklärung Ausschlusskriterien: • Patienten mit - einer anderen Form (non-plaque) der Psoriasis (inklusive der guttaten, der erythrodermalen oder der pustulösen Form) - mit einer medikamenten-induzierten Form der Psoriasis (inklusive einer Exazerbation der Psoriasis aufgrund von Beta-Blockern, Calciumkanalblockern oder Lithium) -mit einer andauernden entzündlichen Erkrankung (ausgenommen Psoriasis oder psoriatische Arthritis), die nach Einschätzung des Prüfarztes, die Studienergebnisse verzerren können • Vorangegangene Behandlung mit RZB • Teilnahme in einer anderen experimentellen Studie oder weniger als 30 Tage seit Beendigung einer anderen experimentellen Studie (Teilnahme an einer Beobachtungsstudie ist erlaubt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorangegangene Behandlung mit UST (Stelara®) • Einnahme von in der Studie verbotenen Medikamenten oder anderen Medikamenten, die die sichere Durchführung der Studien beeinträchtigen können • Größere Operation innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung oder eine geplante Operation innerhalb der nächsten 12 Monate nach Screening • Bekannte chronische oder relevante akute Infektion (inklusive einer aktiven Tuberkulose, HIV oder einer viralen Hepatitis: QuantiFERON® TB Tests oder PPD (purified protein derivative)-Hauttest werden durchgeführt) • Dokumentierter aktiver oder vermuteter bösartiger Tumor oder ein bösartiger Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening (außer angemessen behandelter Basal- oder Stachelzellkrebs oder lokaler Gebärmutterhalskrebs) • Aktuelle oder vorangegangene Erkrankung oder medizinische Verfassung (inklusive Alkohol- oder Drogenmissbrauch) wonach eine Studienteilnahme nach Meinung des Prüfarztes nicht angebracht ist • Allergie oder Hypersensitivität auf einen systemisch verabreichten biologischen Wirkstoff oder dessen Bestandteile • Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden • Vorangegangener Einschluss in diese Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde in 64 Zentren in 10 Ländern durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor. Folgende Länder nahmen an der Studie teil: Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Mexiko, Polen, Portugal, Spanien und USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1: Subkutane Injektion von 150 mg RZB in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen Arm 2: Subkutane Injektion von 45 mg für Patienten ≤ 100 kg bzw. 90 mg für Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		> 100 kg UST in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen Arm 3: Subkutane Injektion von Placebo in Woche 0 und 4, ab Woche 16 alle 12 Wochen 150 mg RZB
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Koprimäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit PASI90 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 Key-sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit PASI75 zu Woche 12 • Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 12 • Anteil der Patienten mit PASI100 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit PASI90/PASI100 zu Woche 52 • Veränderung der PSS von Woche 16 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 zu Woche 16 Sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit einem PASI75 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit sPGA von 0 oder 1 zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einem PASI75 zu Woche 52 Weitere Endpunkte: • Anteil der Patienten mit einem PASI50/75/90/100 zu allen Visiten • Zeit bis zum ersten Erreichen von PASI50/75/90/100 und sPGA von 0 oder 1 • Zeit bis zum ersten Verlust von PASI75/90/100 und sPGA von 0 oder 1 • Prozentuale und absolute Veränderung des PASI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem PASI < 3 zu allen Visiten • Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 zu allen Visiten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 zu allen Visiten • Veränderung der PSS zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer PSS von 0 zu allen Visiten • Veränderung des DLQI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu allen Visiten • Anteil der Patienten mit einer Reduktion von 5 oder mehr Punkten im DLQI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Veränderung des HADS zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Veränderung des HAQ-DI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline (bei Patienten mit PsA) • Veränderung der geschwollenen oder druckempfindlichen Gelenke zu allen Visiten (bei Patienten mit PsA) • Anteil der Patienten mit DAS28 (bei Patienten mit PsA) • Prozentuale und absolute Veränderung des NAPSI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Prozentuale und absolute Veränderung des PPASI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Prozentuale und absolute Veränderung des PSSI zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline • Veränderung der metabolischen Risikofaktoren (Bauchumfang, Körpergewicht, HOMA-Index) zu allen Visiten im Vergleich zu Baseline Sicherheitsendpunkte (deskriptiv): • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Klinische Laborwerte (Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse) • Intensität der UE (Bewertet von Rheumatology Common Toxicity Criteria (RCTC) Version 2.0)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, eine Gesamtzahl von 500 Patienten (300 im RZB-Arm und jeweils 100 im UST-/Placebo-Arm) in diese Studie aufzunehmen. Die primären Endpunkte sind der PASI90 und der sPGA-Response (von 0 oder 1) zu Woche 16. PASI90 wird von mindestens 65 % der Patienten im RZB-Arm und von höchstens 45 % der Patienten im UST-Arm erreicht (Annahme aus den vorangegangenen Studien 1311.1 und 1311.2). Unter Verwendung des Randomisierungsschemas 3:1 genügen 300 Patienten im RZB-Arm und 100 im UST-Arm, um eine Power von 94 % zu erreichen. sPGA 0 oder 1 wird von mindestens 85 % der Patienten im RZB-Arm und von höchstens 67,5 % der Patienten im UST-Arm erreicht (Annahme aus den vorangegangenen Studien 1311.1 und 1311.2). Unter Verwendung des Randomisierungsschemas 3:1 genügen 237 Patienten im RZB-Arm und 79 im UST-Arm, um eine Power von 90 % zu erreichen. Mit einer Fallzahl basierend auf dem PASI90 (300:100) hätte man für den sPGA eine Power von 95 %. Unter Placebo wird eine Responserate von 5 % für PASI90 und sPGA angenommen. Mit einer Fallzahl von 300:100 (RZB:Placebo) wird eine Power von > 99 % für beide Endpunkte erreicht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig. Es gab ein unabhängiges data monitoring committee (DMC), das die Studie hinsichtlich möglicher Sicherheitssignale überwachte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsequenz erfolgte computergeniert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Blockrandomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1:1 mittels IRT. Stratifiziert wurde nach: • Gewicht der Patienten (≤ 100 kg vs. > 100 kg) • TNF-Vorbehandlung (0 vs. ≥ 1)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Zuteilung zur Studienmedikation wurde durch ein IRT durchgeführt (unabhängig und zentral).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IRT weist den Patienten die Studienmedikation anhand der Medikationsnummern zu, Studienpersonal trägt diese in das eCRF (electronic Case Report Form) ein.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Der Randomisierungscode blieb vertraulich bis zum Database lock (Clinical Trial Support) Verblindung konnte durch das doppelblinde/-dummy Studiendesign gewährleitet werden. Patienten erhielten jeweils 3 Injektionen pro Visite.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Injektionsflüssigkeiten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die ITT-Population wird für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen. Folgende Behandlungsperioden werden analysiert: • Part A (bis zu Woche 16) • Part B (Woche 16 und danach) Time-to-Event-Analysen werden während der gesamten Studiendauer durchgeführt basierend auf den Patienten, die zu RZB oder UST randomisiert wurden, zusätzlich zu den Analysen in Part A. Die primären und geordneten key-sekundären Endpunkte werden auch basierend auf der Per-Protokoll (PP)-Population analysiert. Analyse von kategorialen Variablen: Variablen werden anhand von Häufigkeiten und Prozenten zusammengefasst, Behandlungseffekte werden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests stratifiziert nach den Stratifizierungsvariablen verglichen. Die Gewichte für den CMH-Test basieren auf dem Vorschlag von Greenland & Robins.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse von stetigen Variablen: Die Veränderung von Baseline der PSS wird mittels des stratifizierten van Elteren-Tests analysiert. Für die anderen stetigen Variablen wird ein modelbasierter Mittelwert mit Standardfehler präsentiert. Die Mittelwerte zu Baseline und zu den Visiten werden getrennt für die Behandlungsgruppen für die Patienten dargestellt, bei denen sowohl der Baselinewert als auch der Wert zur jeweiligen Visite vorhanden ist. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird anhand einer ANCOVA analysiert (stratifiziert nach Behandlungsgruppe, Baselinewert und Stratifizierungsfaktoren). Analyse von Time-to-Event-Variablen: Time-to-Event-Analysen werden für alle drei Arme in Part A und für die RZB- und UST-Arme über die gesamte Studie hinweg durchgeführt. Time-to-Event-Variablen werden mittels Kaplan-Meier-Schätzer für jede Behandlungsgruppe analysiert. Behandlungsunterschiede werden anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Imputation von fehlenden Werten: Fehlende Werte für die Wirksamkeitsanalyse werden anhand folgender Methoden ersetzt: • Non-Responder-Imputation (NRI) • Last observation carried forward (LOCF) • As-Observed (keine Imputation findet statt) • Multiple Imputation (MI) Für die koprimären Endpunkte: Ein zweiseitiger CMH-Test mit Signifikanzniveau von 0,05 stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren wird für jeden koprimären Endpunkt durchgeführt. Beide Endpunkte müssen gleichzeitig signifikant sein, um die Nullhypothese zu verwerfen. Fehlende Werte werden anhand der NRI ersetzt. Zusätzlich werden LOCF und MI als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Key-sekundäre Endpunkte: Key-sekundäre Endpunkte werden auf Grundlage der ITT- und PP-Population durchgeführt, diese werden hierarchisch mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einem zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet, falls die Nullhypothese der koprimären Endpunkte abgelehnt wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für die primären Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt anhand folgender Merkmale: • Alter (< 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (weiß, nicht weiß) • Raucherstatus (Raucher, Ex- oder Nichtraucher) • BMI (normal: < 25, Übergewicht: ≥ 25 – < 30, starkes Übergewicht: ≥ 30) • Baseline-PASI (stratifiziert anhand des Medians) • Baseline-sPGA (3, 4) • Psoriatische Arthritis (ja (diagnostiziert oder vermutet), nein) • Vorangegangene Therapie: Phototherapie oder Photochemotherapie (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: TNF-Antagonisten (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: andere Biologika (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: nicht biologische systemische Therapien (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: alle Biologika (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: naiv bezüglich systemischer Therapien (ja, nein) • Vorangegangene Therapie: naiv bezüglich aller Therapien (ja, nein) • Region (USA, andere)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a) Placebo: N = 98; UST: N = 99; RZB: N = 294 b) Placebo: N = 98; UST: N = 99; RZB: N = 294 c) Placebo: N = 98; UST: N = 99; RZB: N = 294

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 1. März 2016 Letzter Patient letzte Visite: 4. September 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: body mass index; BSA: body surface area; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DAS28: disease activity score mit 28 Gelenken; DLQI: dermatology life quality index; DMC: Data Monitoring Committee; eCRF: electronic Case Report Form; HADS: hospital anxiety and depression scale; HAQ-DI: health assessment questionnaire disability index; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HOMA: homeostasis model assessment; IRT: interaktives Response Technologie System; ITT: Intention-to-Treat; LOCF:last observation carried forward; MI: multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; NAPSI: nail psoriasis severity index; PASI: psoriasis area and severity index; PP: per Protokoll; PPASI: palmoplantar PASI; PPD: purified protein derivative; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSS: psoriasis symptoms scale; PSSI: psoriasis scalp severity index; RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; RZB: Risankizumab; sPGA: static physician's global assessment; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis; UST: Ustekinumab

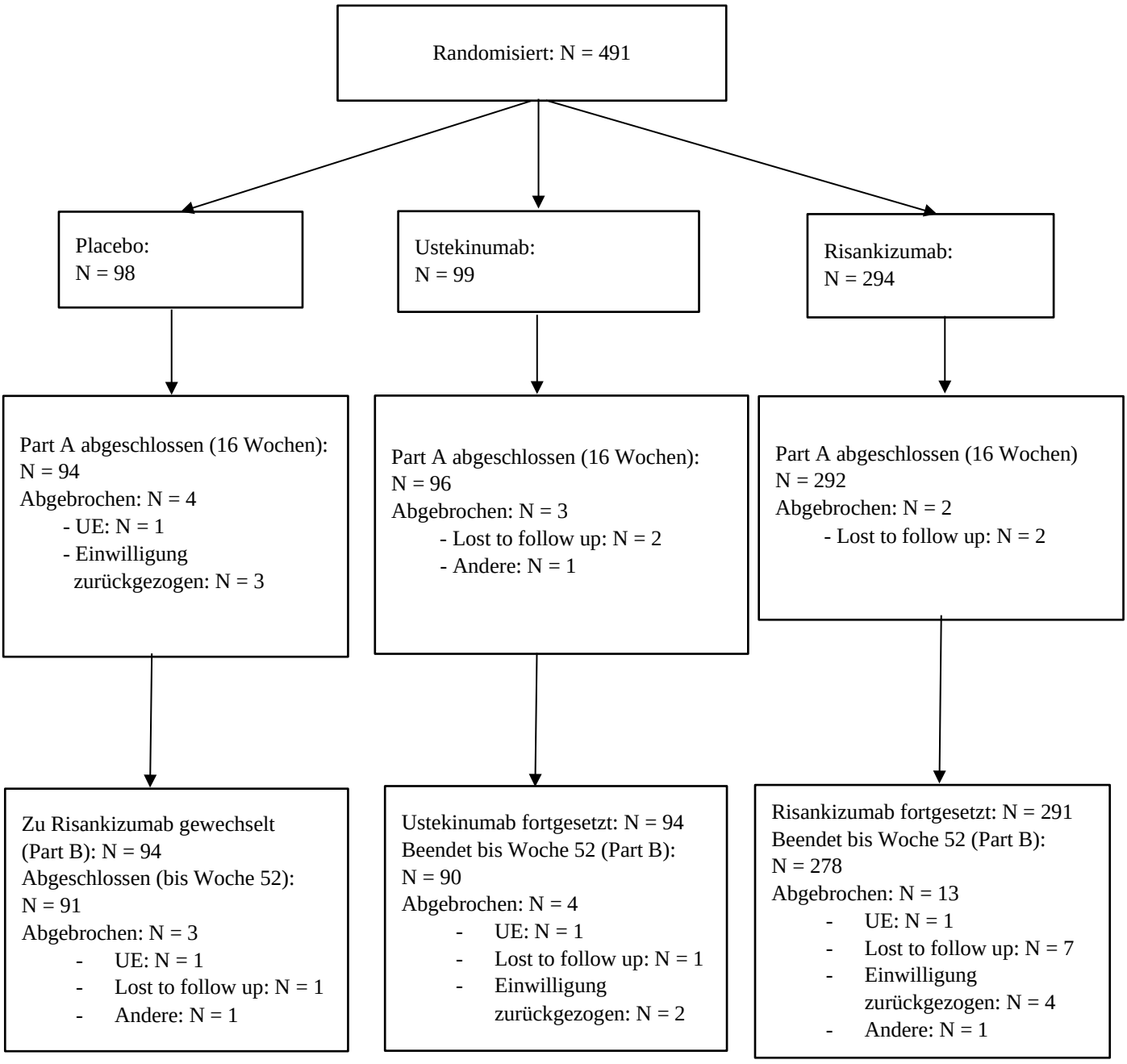

Abbildung 4-13: Flow-Chart der Studie UltIMMa-2

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.

UltIMMa-1, UltIMMa-2

Für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wird die Einschätzung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene, sowie auf Endpunktebene, dargestellt.

KEEPsAKE 1, KEEPsAKE 2

Da die Studien keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden können, wird auf die Einschätzung von Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene verzichtet.

Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UltIMMa-1

Studie: UltIMMa-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B, C
Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: PtGADA

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: DAS28-CRP

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: PASI75/90/100

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: TJC28/SJC28

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: HAQ-DI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Schmerz (Pain VAS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Verträglichkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UltIMMa-2

Studie: UltIMMa-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B, C
Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: PtGADA

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: DAS28-CRP

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: PASI75/90/100

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: TJC28/SJC28

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: HAQ-DI

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Schmerz (Pain VAS)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Verträglichkeit

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Aufgrund der geringen Zahl an verbleibenden Patienten in der PsA-Teilpopulation wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.