

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Spesolimab (SPEVIGO®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 A

*Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen
und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis
(GPP) als Monotherapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 20.01.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	185
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	206
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	206
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	207
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	218
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	219
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	219
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	219
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	219
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	219
4.6 Referenzliste.....	221
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	227
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	237
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	240
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	253
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	320
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	334
Anhang 4-G: Ergänzende Analysen	353

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Bewertungen und Gesamtaussagen zum medizinischen Nutzen von Spesolimab gegenüber Vergleichsarm je Endpunkt bzw. Endpunktkategorie	23
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Spesolimab	30
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von möglichen Brückenkompargatoren zum indirekten Vergleich von Spesolimab mit systemischen Glukokortikoiden (Spesolimab vs. Brückenkompargator).....	32
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien zum indirekten Vergleich von Spesolimab mit systemischen Glukokortikoiden (systemische Glukokortikoide vs. Brückenkompargator).....	34
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen mit systemischen Glukokortikoiden.....	36
Tabelle 4-6: Patientencharakteristika	46
Tabelle 4-7: Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte der Studie EFFISAYIL [®] 1.....	50
Tabelle 4-8: Übersicht der im Dossier verwendeten Estimand-Konzepte für die Studie EFFISAYIL [®] 1	64
Tabelle 4-9: Transformierung der Kategorien der Zeit bis zur Pustelfreiheit Prä-Spesolimab in exakte Zeitpunkte	66
Tabelle 4-10: Übersicht der Sensitivitätsanalysen in der Studie EFFISAYIL [®] 1.....	69
Tabelle 4-11: Definition der Estimands der Sensitivitätsanalysen in der Studie EFFISAYIL [®] 1	70
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation – Disposition der Patientinnen und Patienten (Enrolled Set)	85

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation – Gabe einer Ausweichmedikation, Open-label Spesolimab an Tag 8 oder Spesolimab als Rescue-Medikation (Randomized Set)	86
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation – Ausmaß der Exposition gegenüber Spesolimab bzw. Placebo an Tag 1 und Open-label Spesolimab an Tag 8 (Randomized Set).....	87
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation – Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set)	87
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation – Genvariationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set).....	88
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation – Scores zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set).....	89
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulation – Charakteristika des aktuellen Schubes der GPP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set)	90
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulation – Vorgeschichte der GPP (Randomized Set).....	91
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulation – Vorgeschichte anderer Erkrankungen von Interesse (Randomized Set).....	92
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulation – Begleitmedikation berichtet für mindestens 3 Patientinnen und Patienten (Randomized Set).....	93
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulation – Hintergrundmedikation für GPP (gegeben während Screening, abgebrochen vor Randomisierung) (Randomized Set).....	94
Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-32: Operationalisierung Vollständige Pustelfreiheit.....	106
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vollständige Pustelfreiheit und die Endpunkte des GPPGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Vollständige Pustelfreiheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE).....	107
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Vollständige Pustelfreiheit an Tag 2 und Tag 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE).....	108
Tabelle 4-36: Operationalisierung von GPPGA.....	109
Tabelle 4-37: Ergebnisse für GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE).....	111
Tabelle 4-38: Operationalisierung GPPGA inklusive Open-label Spesolimab und historischer Vergleich	113
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines GPPGA-Pustelwertes 0, intraindividuellem Vergleich von „nach Beginn der Studie EFFISAYIL® 1 (Post-	

Spesolimab)“ vs. „vor Beginn der Studie EFFISAYIL® 1“ (Prä-Spesolimab) (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR)	120
Tabelle 4-40: Operationalisierung von GPPASI.....	127
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für GPPASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-42: Operationalisierung von GPPASI.....	128
Tabelle 4-43: Ergebnisse für GPPASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE)	129
Tabelle 4-44: Ergebnisse für GPPASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE)	130
Tabelle 4-45: Operationalisierung von GPPASI – inklusive Open-label Spesolimab.....	132
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Schmerz-VAS	135
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerz-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Verbesserung der Schmerz-VAS um mindestens 30 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set – Patientinnen und Patienten mit einem Schmerz-VAS ≥ 30 zu Baseline, EN-NRI-IE).....	137
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten der Schmerz-VAS (gesamtes Randomized Set und Randomized Set ohne Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-50: Operationalisierung von FACIT-Fatigue.....	139
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Verbesserung des FACIT-Fatigue um mindestens 4 Punkte (präspezifiziert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set – Patientinnen und Patienten mit einem FACIT-Fatigue ≤ 48 zu Baseline, EN-NRI-IE)	141
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Verbesserung des FACIT-Fatigue um mindestens 8 Punkte (15% der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set – Patientinnen und Patienten mit einem FACIT-Fatigue ≤ 44 an Baseline, EN-NRI-IE)	142
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten des FACIT-Fatigue (gesamtes Randomized Set und Randomized Set ohne Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-55: Operationalisierung von PSS	144
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-57: Ergebnisse für PSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE)	146
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten der PSS (gesamtes Randomized Set und Randomized Set ohne Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-59: Operationalisierung von DLQI	149

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Verbesserung des DLQI um 4 (präspezifiziert) bzw. 5 Punkte (15% der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set – Patientinnen und Patienten mit einem DLQI ≥ 4 bzw. 5 zu Baseline, EN-NRI-IE).....	151
Tabelle 4-62: Ergebnisse für DLQI 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE).....	151
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten des DLQI (gesamtes Randomized Set und Randomized Set ohne Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-64: Operationalisierung von EQ-5D VAS	154
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set – Patientinnen und Patienten mit einem EQ-5D VAS ≤ 85 zu Baseline, EN-NRI-IE).....	156
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set – Patientinnen und Patienten mit einem EQ-5D VAS ≤ 90 zu Baseline, EN-NRI-IE).....	156
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS (gesamtes Randomized Set und Randomized Set ohne Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	158
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC)	162
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Gesamtraten UE aufgeschlüsselt nach Behandlungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC-IR)	164
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Gesamtraten UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC).....	165
Tabelle 4-74: Ergebnisse für jegliche UESI/UDAEC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC)	167
Tabelle 4-75: Ergebnisse für schwerwiegende UESI/UDAEC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC).....	168
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten deren schlimmstes UESI/UDAEC einen RCTC-Grad 4 hatte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC)	169
Tabelle 4-77: Ergebnisse für jegliche UESI/UDAEC aufgeschlüsselt nach Behandlungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC-IR).....	170

Tabelle 4-78: Ergebnisse für UE auf SOC/PT-Ebene (statistisch signifikant) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC).....	172
Tabelle 4-79 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in EFFISAYIL® 1.....	175
Tabelle 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für EFFISAYIL® 1 zum Zeitpunkt Woche 1	178
Tabelle 4-81: Ergebnisse für statistisch signifikante Subgruppenanalysen: Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 1, Safety Analysis Set, OC)...	183
Tabelle 4-82: Ergebnisse für statistisch signifikante Subgruppenanalysen: Gesamtraten UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 1, Safety Analysis Set, OC).....	184
Tabelle 4-83: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen.....	185
Tabelle 4-84: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche	186
Tabelle 4-85: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche	186
Tabelle 4-86: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche (Suche nach Spesolimab)	189
Tabelle 4-87: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche (Suche nach Spesolimab)	190
Tabelle 4-88: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche (Suche nach Spesolimab)	191
Tabelle 4-89: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	192
Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	193
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	194
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	194
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	195
Tabelle 4-94: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	195
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	197
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	198
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	198
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	199
Tabelle 4-99: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide	201

Tabelle 4-100: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide	203
Tabelle 4-101: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide	203
Tabelle 4-102: Studienpool – weitere Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide	204
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	205
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	205
Tabelle 4-105: Bewertungen und Gesamtaussage zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Spesolimab gegenüber Placebo je Endpunkt bzw. Endpunktkategorie	215
Tabelle 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	219
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EFFISAYIL [®] 1	321
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EFFISAYIL [®] 1	335

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Charakteristische Erscheinungsbilder der Haut von Patientinnen und Patienten mit GPP zur Beurteilung des Subscores Pusteln des GPPGA-Gesamtwertes.....	54
Abbildung 4-2: Charakteristische Erscheinungsbilder der Haut von Patientinnen und Patienten mit GPP zur Beurteilung des Subscores Rötung des GPPGA-Gesamtwertes.....	54
Abbildung 4-3: Charakteristische Erscheinungsbilder der Haut von Patientinnen und Patienten mit GPP zur Beurteilung des Subscores Schuppung des GPPGA-Gesamtwertes ...	55
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Abbildung 4-5: GPPGA-Pustelwert über die Zeit (inkl. Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-ID8-NRI, im Falle einer Ausweich-/Rescue-Behandlung: OC-IR).....	116
Abbildung 4-6: GPPGA-Gesamtwert über die Zeit (inkl. Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-ID8-NRI, im Falle einer Ausweich-/Rescue-Behandlung: OC-IR).....	119
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis GPPGA-Pustelwert 0 Post- vs. Prä-Spesolimab (typischer Schub, Mittelpunkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR).....	121
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis GPPGA-Pustelwert 0 Post- vs. Prä-Spesolimab (typischer Schub, linke Grenze) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR).....	122
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis GPPGA-Pustelwert 0 Post- vs. Prä-Spesolimab (typischer Schub, rechte Grenze) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR).....	123
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis GPPGA-Pustelwert 0 Post- vs. Prä-Spesolimab (schwerster Schub, Mittelpunkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR).....	124
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis GPPGA-Pustelwert 0 Post- vs. Prä-Spesolimab (schwerster Schub, linke Grenze) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR).....	125
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis GPPGA-Pustelwert 0 Post- vs. Prä-Spesolimab (schwerster Schub, rechte Grenze) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR).....	126

Abbildung 4-13: GPPASI über die Zeit (inkl. Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-ID8-NRI, im Falle einer Ausweich-/Rescue-Behandlung: OC-IR)	134
Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung der Schmerz-VAS im Vergleich zu Baseline über die Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, OC-IR).....	138
Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung des FACIT-Fatigue im Vergleich zu Baseline über die Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, OC-IR).....	143
Abbildung 4-16: Mittlere Veränderung der PSS im Vergleich zu Baseline über die Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, OC-IR)	147
Abbildung 4-17: Mittlere Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline über die Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, OC-IR)	152
Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche (Suche nach Spesolimab)...	187
Abbildung 4-19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche (Suche nach systemischen Glukokortikoiden)	188
Abbildung 4-20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide.....	202
Abbildung 4-21: Flow-Chart der Studie EFFISAYIL® 1.....	333

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AGEP	Akute generalisierte exanthematische Pustulose
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AP	Alkalische Phosphatase
AP1S3	Adaptor-Related Protein Complex 1 Subunit Sigma 3
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
BRI	Best Response Imputation
CGI	Clinical Global Improvement
CARD14	Caspase-Rekrutierungsdomänen-Protein 14 (Caspase Recruitment Domain Family Member 14)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRESS	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
eCRF	Electronic Case Report Form
eGFR/CLCR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)/Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
EM	Exhaustive Method
EN	Estimand
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EoS	End of Study
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions

Abkürzung	Bedeutung
ERASPEN	European Rare and Severe Psoriasis Expert Network
ES	Enrolled Set
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPP	Generalisierte pustulöse Psoriasis
GPPASI	Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis
GPPGA	Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICH GCP	International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ID8	Open-label Spesolimab on Day 8 after Randomized Dose on Day 1
IE	Including Escape Medication
IL	Interleukin
IL-36RN	Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist-Gen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Including values after use of rescue or escape medication
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-Treat
i. v. oder IV	Intravenös
JDA	Japanese Dermatological Association
KI(CI)	Konfidenzintervall
LCL	Untere Grenze des Konfidenzintervalls (Lower Confidence Limit)
LOCF	Last Observation Carried Forward
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MID	Minimal Important Differences
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe)
N	Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm
n. b.	Nicht berechnet
NB oder n. c.	Nicht berechenbar (Not Calculable)
NCT	National Clinical Trial
NMSC	Nichtmelanozytärer Hautkrebs
NRI	Non-Response Imputation
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
OC	Observed Cases
OL	Open-label
OL D8	Verabreichung von Open-label Spesolimab an Tag 8
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Physician's Global Assessment
PPS	Per-Protocol-Set
PSS	Psoriasis Symptom Scale
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PtGA	Patient Global Assessment
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RCTC	Rheumatology Common Toxicity Criteria
RD	Risikodifferenz
RegiSCAR	Internationales Register für schwere Arzneimittel-induzierte Hautreaktionen und Sammlung von Probenmaterial (International Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs and Collection of Biological Samples)
RR	Relatives Risiko
RS	Randomized Set
SAF	Safety Analysis Set

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung (Standard Deviation) oder Einzeldosis (Single Dose)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UCL	Obere Grenze des Konfidenzintervalls (Upper Confidence Limit)
UDAEC	User Defined Adverse Event Category
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
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.

Am 09.12.2022 erfolgte die Zulassung für Spesolimab (SPEVIGO®) in der Indikation „Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) als Monotherapie“ durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet und die umfasste Patientenpopulation leiten sich aus der zulassungsbegründenden konfirmatorischen Phase-II-Studie EFFISAYIL® 1 ab.

Fragestellung

Das Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gemäß § 35 Sozialgesetzbuch (SGB) V für die Behandlung mit Spesolimab (*Intervention*) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer GPP mit einem Schub (*Patientenpopulation*) gegenüber systemischen Glukokortikoiden (*Vergleichstherapie*). Die Nutzenbewertung basiert auf einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (*Endpunkte*).

Die GPP ist eine seltene, neutrophile, inflammatorische Hauterkrankung, die potenziell lebensbedrohlich verlaufen kann. Charakteristisch sind Schübe mit großflächiger Pustelbildung der Haut, die mit systemischen Entzündungsreaktionen und schwerwiegenden, extrakutanen Komplikationen einhergehen können. Während eines Schubes werden die Patientinnen und Patienten durch Symptome wie Schmerzen, Juckreiz und Fatigue sehr belastet und in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt.

Mit Spesolimab wurde nun erstmals eine spezifische medikamentöse Therapie für Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub entwickelt und somit der hohe medizinische Bedarf adressiert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Relevante Studien müssen eine Bewertung des Zusatznutzens von Spesolimab auf Basis patientenrelevanter Endpunkte ermöglichen. Als Datenquellen sind Ergebnisse aus Vollpublikationen, Studienberichten oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister nötig. Es werden grundsätzlich RCT eingeschlossen, in denen erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) systemische Glukokortikoide gemäß Fachinformation mit Spesolimab behandelt wurden.

Im Rahmen der Evidenzrecherche wurde die Studie EFFISAYIL® 1 identifiziert. Da die Verabreichung der zVT in der Studie EFFISAYIL® 1 nicht regelhaft vorgesehen war, ergeben sich mögliche Limitationen. Um jegliche Art relevanter Evidenz zu identifizieren, erfolgte zusätzlich eine Suche nach RCT, die über einen Placebo-Arm als Brückenkomparator einen

indirekten Vergleich zwischen Spesolimab und der zVT ermöglichen. Bei dieser Suche wurde keine Studie auf Seite der zVT identifiziert. Auch eine Suche nach weiteren Untersuchungen ergab für die zVT keine relevanten Studien.

Die Studie EFFISAYIL[®] 1 stellt somit die einzige Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und wird daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Hinblick auf die insgesamt limitierte Evidenzlage (keine spezifischen Studien zu systemischen Glukokortikoiden zur Behandlung von Erwachsenen mit GPP mit einem Schub, keine Möglichkeit zu indirekten Vergleichen) stellt die Studie EFFISAYIL[®] 1 die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie EFFISAYIL[®] 1 erfolgte entsprechend der im Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart) dargestellten Standards auf Basis des Studienprotokolls, des Studienberichts, des statistischen Analyseplans sowie zugehöriger Amendments. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studien- und Endpunktebene bewertet.

Datenquellen

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegt die globale Zulassungsstudie EFFISAYIL[®] 1 als einzige Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet zugrunde (siehe Abschnitt 4.2.2). Die Studie EFFISAYIL[®] 1 ist eine randomisierte, parallele, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische, konfirmatorische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Spesolimab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub.

Außer der Studie EFFISAYIL[®] 1 wurden keine weiteren für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.2).

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Studie mit 53 Patientinnen und Patienten in 26 Zentren in Europa, Afrika, den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und Asien durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Japan vs. Nicht-Japan) und blockweise im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Spesolimab und Placebo. Die Laufzeit der Studie betrug 12 Wochen. Im Hinblick auf den akuten Verlauf eines Schubes bei Erwachsenen mit GPP wurde der primäre Endpunkt (Vollständige Pustelfreiheit) bereits an Tag 8 erhoben.

Zu Studienbeginn wurde den Patientinnen und Patienten verblindet eine Einzeldosis 900 mg Spesolimab bzw. Placebo intravenös verabreicht. Nachfolgend war die Möglichkeit gegeben,

dass die Patientinnen und Patienten zusätzlich eine Therapie nach Maßgabe der/des behandelnden Ärztin/Arztes (Ausweichmedikation) bekommen konnten. Diese Ausweichmedikation war nicht beschränkt und konnte auch die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erachtete zVT (systemische Glukokortikoide) umfassen.¹ An Tag 8 war – nach Erfassung des primären Endpunkts „Vollständige Pustelfreiheit“ – eine Gabe von 900 mg Spesolimab in beiden Behandlungsarmen möglich, sofern die Symptome anhielten. Danach konnte bei Verschlechterung des Gesundheitszustands erneut eine zusätzliche Therapie nach Maßgabe der/des behandelnden Ärztin/Arztes gegeben werden. Dabei war ebenfalls eine weitere Gabe von Spesolimab (als Rescue-Medikation) möglich.

Durch die in der Studie EFFISAYIL[®] 1 nicht regelhaft vorgesehene Verabreichung der zVT können sich methodische Limitationen ergeben. Im Hinblick auf die insgesamt limitierte Evidenzlage stellt die Studie EFFISAYIL[®] 1 allerdings die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Spesolimab im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerten.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie EFFISAYIL[®] 1 in Bezug auf die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit beschrieben.

In der Gesamtschau der bewertungsrelevanten Evidenz ergibt sich für Spesolimab ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit einem mindestens beträchtlichen Ausmaß, der insbesondere durch den dramatischen Effekt im patientenrelevanten Endpunkt Vollständige Pustelfreiheit begründet ist. Spesolimab weist patientenrelevante Vorteile in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf und zeigt keine Nachteile in der Nutzendimension Sicherheit (siehe Tabelle 4-1).

Mortalität

Es liegen keine Ereignisse in der Nutzendimension Mortalität vor.

¹ If the severity and progression of the disease worsens within the first week (disease worsening is defined as worsening of clinical status or GPP skin and/or systemic symptoms as defined by the investigator), the investigator can treat the patient with a [...] treatment of his/her choice (escape medication). If the disease condition is stable, it is recommended to wait until the primary endpoint visit [...] before prescribing an escape medication [...] since there will be an option to administer open-label [...] Spesolimab instead at this time (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021d).

Innerhalb der ersten Woche nach Randomisierung erhielt ein/e Patientin/Patient im Placebo-Arm ein systemisches Glukokortikoid als Ausweichmedikation (siehe Tabelle 4-20).

Morbidität

Vollständige Pustelfreiheit (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment [GPPGA]-Pustelwert 0)

Dem Leitsymptom Pusteln kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine besondere Bedeutung zu. Das European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) definiert GPP als Erkrankung mit primären, sterilen, makroskopisch sichtbaren Pusteln auf nicht-akraler Haut (außerhalb von Psoriasis-Plaques) (siehe auch Modul 3) (Navarini et al., 2017). Gemäß den ERASPEN-Kriterien stellt die Pustelbildung dabei das Leitsymptom der Erkrankung dar. Auch auf pathophysiologischer Ebene ist die Pustelbildung infolge einer Dysregulation des Interleukin (IL)-36-Signalwegs als primäres Symptom anzusehen, während Entzündungsprozesse, die zu einer Rötung und Schuppung der Haut führen, nachgelagert vonstatten gehen (siehe auch Module 2 und 3) (Gooderham et al., 2019; Iznardo & Puig, 2021; Zhou et al., 2021).

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 zeigt sich in Bezug auf den primären Endpunkt Vollständige Pustelfreiheit (GPPGA-Pustelwert 0) ein statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab gegenüber dem Vergleichsarm zu Woche 1 (relatives Risiko [RR]=10,80; 95%-Konfidenzintervall [KI]: [2,10; 324,59]; p=0,0002). Dieser Vorteil ist bereits ab Tag 3 zu beobachten (siehe Tabelle 4-35). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen entspricht einem dramatischen Effekt. Bereits ein relatives Risiko zwischen 5 und 10 lässt sich in Kombination mit einem p-Wert auf einem Signifikanzniveau von unter 1% nicht mehr allein durch Störgrößeneinflüsse erklären (Glasziou et al., 2007). Somit wird durch Spesolimab eine bisher nicht beschriebene deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) erreicht.

Gesamthautbild (GPPGA-Gesamtwert)

Die Einschätzung des Gesamthautbildes wurde in der Studie EFFISAYIL[®] 1 anhand des GPPGA-Gesamtwertes vorgenommen. Der GPPGA-Score ist eine Modifizierung des Physician's Global Assessment (PGA), der für die Beurteilung des Schweregrades der GPP mithilfe klinischer Experten aus den Bereichen GPP und Plaque-Psoriasis angepasst und validiert wurde (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021a; Reich et al., 2022). Für den GPPGA wurde die Komponente „Induration“ durch die Komponente „Pustelbildung“ ersetzt (Bachelez et al., 2019; Bachelez et al., 2021), um das Krankheitsbild der GPP besser abzubilden. Der GPPGA-Gesamtwert und auch seine Subscores werden als patientenrelevant eingestuft, da die bewerteten Ausprägungen aller Subscores (Pusteln, Rötung, Schuppung) von der Patientin oder dem Patienten direkt wahrgenommen werden können.

Für den GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1 zu Woche 1 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab zum Vergleichsarm vor (RR=2,91; 95%-KI: [1,02; 17,10]; p=0,0382).

Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis (GPPASI) 75/90

Der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) for Generalized Pustular Psoriasis (GPPASI) stellt eine modifizierte, GPP-spezifische Variante des für die Plaque-Psoriasis entwickelten und standardisierten PASI dar (Bachelez et al., 2019; Bachelez et al., 2021). Im Gegensatz zum

PASI wurde beim GPPASI die Komponente „Induration“ durch die Komponente „Pustelbildung“ ersetzt (Bachelez et al., 2019; Bachelez et al., 2021), um so das Krankheitsbild der GPP besser abzubilden. Die Verbesserung des GPPASI um mindestens 75% bzw. 90% im Vergleich zu Baseline wird als GPPASI 75-Ansprechen bzw. GPPASI 90-Ansprechen bezeichnet. Da der GPPASI speziell darauf ausgelegt ist, die charakteristische Symptomatik der GPP zu erfassen und die bewerteten Ausprägungen der Komponenten Pusteln, Rötung und Schuppung von der Patientin oder dem Patienten direkt wahrgenommen werden können, werden der GPPASI-Gesamtwert sowie die Subdomänen (Pusteln, Rötung und Schuppung) im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft.

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 liegt für das GPPASI 75-Ansprechen zu Woche 1 ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab im Vergleich zu Placebo vor. So erreichten zu Woche 1 4 Patientinnen und Patienten (11,4%) im Spesolimab-Arm und eine Patientin bzw. ein Patient (5,6%) im Placebo-Arm ein GPPASI 75-Ansprechen. Für das GPPASI 90-Ansprechen liegt zu Woche 1 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Ein GPPASI 90-Ansprechen erreichte zu Woche 1 eine Patientin bzw. ein Patient im Placebo-Arm und keine Patientin bzw. kein Patient im Spesolimab-Arm.

Für die Subdomäne Pusteln liegt zu Woche 1 jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab im Vergleich zu Placebo bei einer Reduktion der Pusteln um mindestens 75% (RR=5,66; 95%-KI: [1,69; 65,20]; p=0,0005) bzw. um mindestens 90% (RR=5,40; 95%-KI: [1,56; 65,20]; p=0,0015) vor.

Schmerz-visuelle Analogskala (VAS)

Die Schmerz-VAS ist ein eindimensionales Messinstrument zur Selbsteinschätzung der Intensität des Schmerzes durch die Patientin bzw. den Patienten (Hawker et al., 2011). Der Großteil der GPP-Patientinnen und -Patienten beschreibt die GPP-verursachten Schmerzen als starke Belastung (Reisner et al., 2022). Schmerzen werden von den Patientinnen und Patienten unmittelbar wahrgenommen und anhand der Schmerz-VAS selbst beurteilt, weshalb dieser Endpunkt direkt patientenrelevant ist. Eine Verbesserung der Schmerz-VAS um mindestens 30 Punkte im Vergleich zu Baseline war präspezifiziert und wurde deshalb als Relevanzschwelle herangezogen.

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 zeigt sich zu Woche 1 ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab im Vergleich zu Placebo bezüglich der Verbesserung der Schmerz-VAS um mindestens 30 Punkte (RR=1,25; 95%-KI: [0,64; 4,05]; p=0,7988). Insgesamt 16 Patientinnen und Patienten (47,1%) im Spesolimab-Arm und 6 Patientinnen und Patienten (37,5%) im Placebo-Arm wiesen eine solche Verbesserung zum Zeitpunkt Woche 1 auf.

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue

Die FACIT-Fatigue ist ein Fatigue-spezifisches Modul des FACIT-Fragebogens. Er besteht aus 13 Fragen zur Erfassung der patientenberichteten Fatigue und deren Auswirkung auf tägliche Aktivitäten (Chandran et al., 2007). Fatigue ist ein typisches systemisches Symptom der GPP (Bachelez, 2020). Fatigue wird unmittelbar von der Patientin bzw. dem Patienten erfahren und

ist somit direkt patientenrelevant. Untersucht wurde die Verbesserung der FACIT-Fatigue um mindestens die präspezifizierten 4 Punkte (ca. 7,5% der Skalenspannweite) bzw. um mindestens 8 Punkte (ca. 15% der Skalenspannweite) im Vergleich zu Baseline.

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 zeigt sich zu Woche 1 ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab im Vergleich zu Placebo bezüglich der Verbesserung der FACIT-Fatigue um mindestens 4 Punkte (RR=1,50; 95%-KI: [0,91; 3,57]; p=0,1251), sowie bezüglich der Verbesserung um mindestens 8 Punkte (RR=1,55; 95%-KI: [0,78; 5,64]; p=0,3125).

Psoriasis Symptom Scale (PSS)

Die PSS ist ein patientenberichtetes Messinstrument zur Ermittlung der Schwere der Krankheitssymptomatik bei Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Psoriasis (Rentz et al., 2017). Da die erfassten Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen auch von Patientinnen und Patienten mit GPP direkt wahrgenommen und als belastend erlebt werden, sind die Einzelitems der PSS in der Indikation GPP ebenfalls direkt patientenrelevant (Reisner et al., 2022).

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 erreichte keine Patientin bzw. kein Patient zu Woche 1 einen PSS von 0; somit liegen keine Effektschätzer vor. Bezüglich der einzelnen Subdomänen Schmerzen, Rötung, Brennen und Jucken war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Wert 0 zu Woche 1 jeweils größer im Spesolimab-Arm als im Placebo-Arm; der Unterschied ist für keine der Subdomänen statistisch signifikant.

Fazit zur Nutzendimension Morbidität

Insgesamt lässt sich für die Nutzendimension *Morbidität* festhalten, dass unter der Behandlung mit Spesolimab ein Vorteil für das Leitsymptom *Pusteln (GPPGA-Pustelwert 0)* vorliegt, der sich in einem dramatischen Effekt zu Woche 1 widerspiegelt. Für das *Gesamthautbild (GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1)* liegt zu Woche 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Spesolimab vor. Für alle anderen Morbiditätsendpunkte zeigen sich numerische Vorteile, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Spesolimab. Nach Woche 1 wurden allerdings bei Patientinnen und Patienten, die mit Spesolimab behandelt wurden, deutliche und bis Woche 12 weiter zunehmende Verbesserungen im *GPPASI 75/90*, der *Schmerz-VAS*, der *FACIT-Fatigue* und dem *PSS* gegenüber Baseline beobachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand

Dermatologischer Lebensqualitäts-Index (DLQI)

Der DLQI ist ein häufig eingesetztes patientenberichtetes zehnteiliges Instrument zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hauterkrankungen (Finlay & Khan, 1994; Ali et al., 2017). Untersucht wurde die Verbesserung des DLQI um mindestens 4 (präspezifiziert) bzw. 5 Punkte (entsprechend 15%

der Skalenspannweite) im Vergleich zu Baseline, bzw. die Veränderung der DLQI-Subscores um mindestens 1 Punkt (präspezifiziert) im Vergleich zu Baseline.

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 liegt zu Woche 1 bei der Verbesserung um mindestens 4 Punkte (RR=1,45; 95%-KI: [0,76; 3,69]; p=0,3368), als auch bei der Verbesserung um mindestens 5 Punkte (RR=1,50 95%-KI: [0,75; 4,88]; p=0,4162) des DLQI ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab gegen Placebo vor.

Nach Woche 1 wurden bei Patientinnen und Patienten, die mit Spesolimab behandelt wurden, deutliche und bis Woche 12 weiter zunehmende Verbesserungen des DLQI gegenüber Baseline beobachtet.

Hinsichtlich der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* zeigen sich im DLQI *qualitative Verbesserungen*. Gegenüber Baseline erfahren Patientinnen und Patienten, die mit Spesolimab behandelt werden, nach Woche 1 zunehmende Verbesserungen.

European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) VAS

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erhebung des selbstberichteten Gesundheitszustands einer Patientin bzw. eines Patienten (Herdman et al., 2011). Untersucht wurde die Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte und um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Baseline, entsprechend 10% bzw. 15% der Skalenspannweite.

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 zeigen sich zu Woche 1 numerische Vorteile von Spesolimab gegenüber Placebo bezüglich der Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte (RR=1,31; 95%-KI: [0,81; 2,76]; p=0,3794) bzw. 15 Punkte (RR=1,39; 95%-KI: [0,86; 2,92]; p=0,1857). Somit erfuhr ein numerisch größerer Anteil an Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm eine deutliche Verbesserung der EQ-5D VAS als im Vergleichsarm.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die Verringerung von Nebenwirkungen stellt gemäß § 2 Abs.3 AM-NutzenV einen patientenrelevanten Endpunkt dar und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Das Erfassungskonzept unerwünschter Ereignisse (UE) in der Studie EFFISAYIL[®] 1 wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.9 beschrieben.

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 konnte hinsichtlich der Gesamtraten an UE zu keinem Analysezeitpunkt und für keine UE-Kategorie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

UE von speziellem Interesse (UESI) und User Defined Adverse Event Categories (UDAEC) wurden insgesamt nur bei sehr wenigen Patientinnen und Patienten beobachtet (siehe Tabelle 4-74 bis Tabelle 4-77).

Auf System Organ Class nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (SOC)/Preferred Terms nach MedDRA (PT)-Ebene zeigten sich zum Zeitpunkt des Erreichens des primären Endpunkts keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Studienverlauf traten keine Todesfälle und keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

In der Kategorie *Sicherheit* ergeben sich in der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie EFFISAYIL[®] 1 *keine Nachteile* für Spesolimab gegenüber Placebo. Vielmehr zeigt sich ein mit einer Placebo-Behandlung vergleichbares, sehr gut verträgliches Nebenwirkungsprofil.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie EFFISAYIL[®] 1 handelt es sich um eine multinationale Studie, deren Patientenpopulation basierend auf den demografischen Faktoren als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen wird (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Fazitrelevante Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts oder in einer medizinisch eindeutig abgrenzbaren Subgruppe schließen lassen, wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Daher sind alle in der EFFISAYIL[®] 1 beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zur bewertungsrelevanten Population einzuordnen.

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass die Ergebnisse der Studie EFFISAYIL[®] 1 auf den deutschen Versorgungskontext vollumfänglich übertragbar sind.

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise und Ergebnissicherheit

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliografische Literaturrecherche bestätigt. Da mit der Studie EFFISAYIL[®] 1 eine randomisierte klinische Studie vorliegt, liegt für die Bewertung des Zusatznutzens von Spesolimab eine Evidenz der Stufe Ib vor (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b).

Die Studie wurde verblindet durchgeführt, sodass weder die Patientinnen und Patienten, noch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte oder die Mitarbeiterinnen oder Mitarbeiter des Sponsors, welche an der Behandlung oder der Beurteilung der Patientinnen und Patienten beteiligt waren, Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Patientinnen und Patienten hatten. Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die

vergleichenden Studienarme adäquat war. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, vor. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie EFFISAYIL[®] 1 als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Somit kann das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist insgesamt als hoch einzuschätzen.

Aufgrund der Evidenzstufe, der hohen Datenqualität, der Validität der Endpunkte und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erlaubt die RCT EFFISAYIL[®] 1 einen Nachweis über den Zusatznutzen von Spesolimab. Vor dem Hintergrund der methodischen Limitation der Studie EFFISAYIL[®] 1 hinsichtlich der nicht regelhaft vorgesehenen Verabreichung der zVT lässt sich ein Anhaltspunkt für den Zusatznutzen von Spesolimab ableiten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau weist Spesolimab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub gegenüber dem Vergleichsarm patientenrelevante Vorteile in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf und zeigt keine Nachteile in der Nutzendimension Sicherheit (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Bewertungen und Gesamtaussagen zum medizinischen Nutzen von Spesolimab gegenüber Vergleichsarm je Endpunkt bzw. Endpunktkategorie

Endpunkt bzw. Endpunktkategorie	EFFISAYIL [®] 1	
	Schätzer [95%-KI], p-Wert Analysezeitpunkt Woche 1 ^a	Gesamtaussagen zum medizinischen Nutzen
Gesamtaussage: Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen in mindestens beträchtlichem Ausmaß		
Morbidität		
Vollständige Pustelfreiheit		
Pustelwert 0	RR ^b 10,80 [2,10; 324,59] p=0,0002	Dramatischer Effekt zugunsten Spesolimab
Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA)		
GPPGA 0 oder 1	RR ^b 2,91 [1,02; 17,10] p=0,0382	Signifikanter Unterschied zugunsten Spesolimab

Endpunkt bzw. Endpunktkategorie	EFFISAYIL® 1	
	Schätzer [95%-KI], p-Wert Analysezeitpunkt Woche 1 ^a	Gesamtaussagen zum medizinischen Nutzen
Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis (GPPASI)		
GPPASI 75	RR ^b 2,06 [0,30; 52,13] p=0,7740	Numerischer Vorteil im Gesamtwert zugunsten Spesolimab, signifikanter Unterschied im GPPASI75 Subscore Pusteln zu Woche 1 zugunsten Spesolimab (p=0,0005), deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Baseline über Woche 1 hinaus
Schmerz-VAS		
Verringerung um mind. 30 Punkte	RR ^b 1,25 [0,64; 4,05] p=0,7988	Numerischer Vorteil zugunsten Spesolimab, deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Baseline über Woche 1 hinaus
FACIT-Fatigue		
Verbesserung um ≥4 Punkte	RR ^b 1,50 [0,91; 3,57] p=0,1251	Numerischer Vorteil zugunsten Spesolimab, deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Baseline über Woche 1 hinaus
Verbesserung um ≥8 Punkte (15% der Skalenspannweite)	RR ^b 1,55 [0,78; 5,64] p=0,3125	
PSS		
PSS 0	keine Ereignisse	Numerischer Vorteil zugunsten Spesolimab, deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Baseline über Woche 1 hinaus
PSS Schmerz 0	RR ^b 4,11 [0,72; 107,24] p=0,1336	
PSS Rötung 0	RR ^b 1,54 [0,17; 39,66] p=0,8564	
PSS Brennen 0	RR ^b 1,71 [0,58; 7,65] p=0,4283	
PSS Jucken 0	RR ^b 2,06 [0,30; 52,13] p=0,7740	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand		
DLQI		
Verbesserung um mindestens 4 Punkte (präspezifiziert)	RR ^b 1,45 [0,76; 3,69] p=0,3368	Numerischer Vorteil zugunsten Spesolimab, deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Baseline über Woche 1 hinaus
Verbesserung um mindestens 5 Punkte (15% der Skalenspannweite)	RR ^b 1,50 [0,75; 4,88] p=0,4162	
DLQI 0 oder 1	RR NB [0,20; NB] p=0,4283	

Endpunkt bzw. Endpunktkategorie	EFFISAYIL® 1	
	Schätzer [95%-KI], p-Wert Analysezeitpunkt Woche 1 ^a	Gesamtaussagen zum medizinischen Nutzen
EQ-5D VAS		
Verbesserung um mind. 15 Punkte (15% der Skalenspannweite)	RR ^b 1,39 [0,86; 2,92] p=0,1857	Numerischer Vorteil zugunsten Spesolimab, deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Baseline über Woche 1 hinaus
Verbesserung um mind. 10 Punkte	RR ^b 1,31 [0,81; 2,76] p=0,3794	
Sicherheit		
Jegliche UE	RR 1,16 [0,82; 1,96] p=0,4577	Keine Vorteile/Nachteile von Spesolimab gegenüber Placebo
SUE	RR 0,86 [0,22; 7,46] p=0,8862	
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad 1-4 hatte	keine signifikanten Unterschiede zu Woche 1	
UESI/UDAEC jeglichen Schweregrades		
schwerwiegende UESI/UDAEC		
UESI/UDAEC RCTC-Grad 3 oder 4		
UE, die zum Therapieabbruch führten ^c		
UE auf SOC/PT-Ebene ^d	siehe Tabelle 4-78	
<p>a: An Tag 8 (nach Erhebung der Endpunkte) erhielten 83% (15/18) der Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm Open-label Spesolimab. Aus diesem Grund wurden für die Ableitung des Zusatznutzens vorrangig die Woche 1 (entspricht Tag 8) Analysen herangezogen.</p> <p>b: Ein relatives Risiko >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Spesolimab an.</p> <p>c: Es traten keine UE auf, die zum Therapieabbruch führten auf.</p> <p>d: Zu Woche 1 gab es keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf SOC/PT-Ebene, insbesondere trat keine bestimmte Art von Infektion gehäuft auf.</p> <p>DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NB: nicht berechenbar; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; UDAEC: User Defined Adverse Events Category; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf der Studie EFFISAYIL® 1. Im Hinblick auf die insgesamt sehr limitierte Evidenzlage im Anwendungsgebiet stellt die Studie EFFISAYIL® 1 die bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens dar.

Angesichts der Schwere und des akuten Verlaufs der Erkrankung und aufgrund des Mangels an standardisierten, spezifisch für Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub

entwickelten Behandlungsoptionen, wird der Zusatznutzen insbesondere über den dramatischen Effekt beim patientenrelevanten Endpunkt „vollständige Pustelfreiheit“ abgeleitet. Das Erreichen vollständiger Pustelfreiheit, definiert als GPPGA-Pustelwert 0, zeigte bereits nach 3 Tagen signifikante Effekte.

Der dramatische Effekt wird durch konsistente Vorteile für Spesolimab gegenüber Placebo in weiteren Morbiditätsendpunkten gestützt. So zeigen sich zu Woche 1 neben statistisch signifikanten Verbesserungen im Gesamthautbild (GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1) sowie statistisch signifikanten Verbesserungen in Bezug auf die Subdomäne Pusteln im GPPASI 75- bzw. GPPASI 90-Ansprechen, numerische Vorteile in Bezug auf patientenberichtete Symptome (Schmerz-VAS, FACIT-Fatigue, PSS). Auch hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich im DLQI und EQ-5D VAS qualitative Verbesserungen. Gegenüber Baseline erfahren Patientinnen und Patienten, die mit Spesolimab behandelt werden, nach Woche 1 zunehmende Verbesserungen.

Insgesamt ergibt sich für die unerwünschten Ereignisse ein mit einer Placebo-Behandlung vergleichbares, sehr gutes Verträglichkeitsprofil.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie EFFISAYIL[®] 1 liegt für die Behandlung mit Spesolimab von Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub gemäß AM-NutzenV **ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit einem mindestens beträchtlichen Ausmaß** vor. Dieser ist insbesondere durch den dramatischen Effekt im Endpunkt *Vollständige Pustelfreiheit* begründet.

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.

Fragestellung

Das Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gemäß § 35 SGB V für die Behandlung mit Spesolimab (*Intervention*) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer GPP mit einem Schub (*Patientenpopulation*) gegenüber einer Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (*Vergleichstherapie*). Die Nutzenbewertung basiert auf patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Es werden grundsätzlich RCT eingeschlossen, in denen erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub im Vergleich zur zVT systemische Glukokortikoide gemäß Fachinformation mit Spesolimab behandelt wurden.

Im Rahmen der Evidenzrecherche wurde die Studie EFFISAYIL[®] 1 identifiziert. Da die Verabreichung der zVT in der Studie EFFISAYIL[®] 1 nicht regelhaft vorgesehen war, ergeben sich mögliche Limitationen. Um jegliche Art relevanter Evidenz zu identifizieren, erfolgte zusätzlich eine Suche nach RCT, die über einen Placebo-Arm als Brückenkomparator einen indirekten Vergleich zwischen Spesolimab und der zVT ermöglichen. Bei dieser Suche wurde

keine Studie auf Seite der zVT identifiziert. Auch eine Suche nach weiteren Untersuchungen ergab für die zVT keine relevanten Studien.

Die Studie EFFISAYIL[®] 1 stellt somit die einzige Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und wird daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Hinblick auf die insgesamt limitierte Evidenzlage (keine spezifischen Studien zu systemischen Glukokortikoiden zur Behandlung von Erwachsenen mit GPP mit einem Schub, keine Möglichkeit zu indirekten Vergleichen) stellt die Studie EFFISAYIL[®] 1 die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Patientenpopulation

Die berücksichtigte Patientenpopulation von erwachsenen Patienten mit GPP mit einem Schub entspricht den Angaben der Fachinformation von Spesolimab (SPEVIGO[®]) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022) zum vorliegenden Anwendungsgebiet.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Spesolimab. Für die Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, in welchen Spesolimab gemäß der Fachinformation verabreicht wurde (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA erachtet „Systemische Glukokortikoide“ als zVT für die vorliegende Patientenpopulation „Erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020). Wie oben beschrieben, konnten für diese Patientenpopulation allerdings keine Untersuchungen mit der zVT gefunden werden, welche die in Tabelle 4-5 genannten prädefinierten Ein- und Ausschlußkriterien erfüllen. Die einzig verfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Studie EFFISAYIL[®] 1 dar. Dort war die Möglichkeit gegeben, dass die Patientinnen und Patienten auch eine Therapie nach Maßgabe der/des behandelnden Ärztin/Arztes erhalten. Diese Ausweichmedikation war nicht beschränkt und konnte auch die zVT umfassen.²

Vor dem Hintergrund der in der Studie EFFISAYIL[®] 1 nicht regelhaft vorgesehenen Verabreichung der zVT können sich methodische Limitationen ergeben. Im Hinblick auf die insgesamt limitierte Evidenzlage (es wurden keine Studien mit der zVT zur Behandlung von GPP-Schüben gefunden, daher keine Möglichkeit zu indirekten Vergleichen) stellt die Studie

² If the severity and progression of the disease worsens within the first week (disease worsening is defined as worsening of clinical status or GPP skin and/or systemic symptoms as defined by the investigator), the investigator can treat the patient with a [...] treatment of his/her choice (escape medication). If the disease condition is stable, it is recommended to wait until the primary endpoint visit [...] before prescribing an escape medication [...] since there will be an option to administer open-label [...] Spesolimab instead at this time (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021d).

Innerhalb der ersten Woche nach Randomisierung erhielt ein/e Patientin/Patient im Placebo-Arm ein systemisches Glukokortikoid als Ausweichmedikation (siehe Tabelle 4-20).

EFFISAYIL[®] 1 die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und wird somit zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Endpunkte

Die herangezogene RCT EFFISAYIL[®] 1 berichtet – wie in der Niederschrift zur G-BA-Beratung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020) und in der AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010) gefordert – Ergebnisse zu jeweils mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Studientyp

RCT stellen, neben systematischen Übersichten von RCT, laut G-BA-Verfahrensordnung den Studientyp mit der höchsten Evidenzstufe dar (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Dieser Studientyp wurde deshalb bei der Studiensuche vorrangig berücksichtigt. Die gefundene Studie EFFISAYIL[®] 1 ist eine solche RCT.

Studiendauer

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine akute entzündliche Erkrankung der Haut, die potenziell lebensbedrohlich verlaufen kann. Ein Wirkeintritt sollte demnach rasch erfolgen. Die Mindeststudiendauer sollte sich gemäß den „Allgemeinen Methoden“ des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) an indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden orientieren (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). Für das Anwendungsgebiet der GPP liegen aktuell keine indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden vor. Gemäß der Niederschrift zur G-BA-Beratung erscheinen die Erhebungszeitpunkte der Studie EFFISAYIL[®] 1 aber als geeignet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020).

Publikationstyp

Es wurden nur solche Publikationstypen berücksichtigt, die für eine adäquate Bewertung einer Studie und der berichteten Endpunkte ausreichend Informationen liefern. Dies sind Vollpublikation, Ergebnisberichte aus einem Studienregister oder Studienberichte. Andere Publikationstypen wie Konferenzabstracts oder Reviews wurden als nicht ausreichend zur Bewertung einer Studie angesehen.

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.

Nachfolgend werden diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, anhand von Einschlusskriterien charakterisiert. Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b).

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Spesolimab

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub <u>Begründung:</u> Entspricht der Patientenpopulation, für die Spesolimab im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist.	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2	Behandlung mit Spesolimab (SPEVIGO®) gemäß Fachinformation <u>Begründung:</u> Intervention gemäß Zulassungsstatus von Spesolimab (SPEVIGO®) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022)	A2	Andere Intervention als E2

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Vergleichsintervention	E3	Systemische Glukokortikoide <u>Begründung:</u> Gemäß G-BA-Beratung zur zVT (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020)	A3	Andere Vergleichstherapie als E3
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit <u>Begründung:</u> Gemäß § 2 Abs. 3 in Verbindung mit § 5 Abs. 5 Satz 1 AM-NutzenV wird der Zusatznutzen gegenüber der zVT festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010).	A4	Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen
Studiendauer	E5	Keine Einschränkungen		
Studientyp	E6	RCT <u>Begründung:</u> Bei der Prüfung von Interventionseffekten wird „der höchste Evidenzgrad RCT und systematischen Übersichten von RCT zugeordnet“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).	A6	Andere Studientypen als E5

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Publikationstyp	E7	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar <u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist in der Regel nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.	A7	(Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen ^a
<p>a: Sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>Abs.: Absatz; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Im Rahmen der Evidenzrecherche wurde die Studie EFFISAYIL[®] 1 identifiziert. Da die Verabreichung der zVT in der Studie EFFISAYIL[®] 1 nicht regelhaft vorgesehen war, ergeben sich mögliche Limitationen.

Um jegliche Art relevanter Evidenz zu identifizieren, wurden deshalb zusätzlich folgende Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 für einen indirekten Vergleich von Spesolimab gegenüber systemischen Glukokortikoiden über einen Brückenkomparator formuliert.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von möglichen Brückenkomparatoren zum indirekten Vergleich von Spesolimab mit systemischen Glukokortikoiden (Spesolimab vs. Brückenkomparator)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub <u>Begründung:</u> Entspricht der Patientenpopulation, für die Spesolimab im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist.	A1	Andere Patientenpopulation als E1

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Intervention	E2	Behandlung mit Spesolimab (SPEVIGO®) gemäß Fachinformation <u>Begründung:</u> Intervention gemäß Zulassungsstatus von Spesolimab (SPEVIGO®) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022).	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichsintervention	E3	Keine Einschränkungen		
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit <u>Begründung:</u> Gemäß § 2 Abs. 3 in Verbindung mit § 5 Abs. 5 Satz 1 AM-NutzenV wird der Zusatznutzen gegenüber der zVT festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010).	A4	Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen
Studiendauer	E5	Keine Einschränkungen		
Studientyp	E6	RCT <u>Begründung:</u> Bei der Prüfung von Interventionseffekten wird „der höchste Evidenzgrad RCT und systematischen Übersichten von RCT zugeordnet“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).	A6	Andere Studientypen als E5

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Publikationstyp	E7	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar <u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist in der Regel nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.	A7	(Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen ^a
<p>a: Sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>Abs.: Absatz; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien zum indirekten Vergleich von Spesolimab mit systemischen Glukokortikoiden (systemische Glukokortikoide vs. Brückenkomparator)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub <u>Begründung:</u> Entspricht der Patientenpopulation, für die Spesolimab im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist.	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2	Systemische Glukokortikoide ^a <u>Begründung:</u> Gemäß G-BA-Beratung zur zVT (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020)	A2	Andere Intervention als E2
Vergleichsintervention	E3	Brückenkomparator – alle in der Suche gemäß Tabelle 4-3 identifizierten Vergleichstherapien	A3	Andere Vergleichstherapie als E3

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenrelevante Endpunkte	<p>E4 Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit <p><u>Begründung:</u> Gemäß § 2 Abs. 3 in Verbindung mit § 5 Abs. 5 Satz 1 AM-NutzenV wird der Zusatznutzen gegenüber der zVT festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010).</p>	<p>A4 Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen</p>
Studiendauer	E5 Keine Einschränkungen	
Studientyp	<p>E6 RCT</p> <p><u>Begründung:</u> Bei der Prüfung von Interventionseffekten wird „der höchste Evidenzgrad RCT und systematischen Übersichten von RCT zugeordnet“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).</p>	<p>A6 Andere Studientypen als E5</p>
Publikationstyp	<p>E7 Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist in der Regel nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.</p>	<p>A7 (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen^b</p>

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
a: Einschluss nur sofern Einsatz als Monotherapie erfolgte und Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer vorhanden. b: Sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. Abs.: Absatz; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Da keine RCT mit systemischen Glukokortikoiden für einen indirekten Vergleich von Spesolimab gegenüber systemischen Glukokortikoiden über einen Brückenkomparator vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2), wurden zusätzlich folgende Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-5 für weitere Untersuchungen mit systemischen Glukokortikoiden formuliert.

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen mit systemischen Glukokortikoiden

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub <u>Begründung:</u> Entspricht der Patientenpopulation, für die Spesolimab im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist.	A1 Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2 Systemische Glukokortikoide ^a <u>Begründung:</u> Gemäß G-BA-Beratung zur zVT (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020)	A2 Andere Intervention als E2
Vergleichsintervention	E3 Keine Einschränkungen	

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenrelevante Endpunkte	<p>E4 Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit <p><u>Begründung:</u> Gemäß § 2 Abs. 3 in Verbindung mit § 5 Abs. 5 Satz 1 AM-NutzenV wird der Zusatznutzen gegenüber der zVT festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010).</p>	<p>A4 Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen</p>
Studiendauer	E5 Keine Einschränkungen	
Studientyp	<p>E6 Alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe</p> <p><u>Begründung:</u> Evidenzklassifizierung gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b).</p>	<p>A6 Alle niedrigeren Evidenzstufen als die beste verfügbare Evidenzstufe</p>
Publikationstyp	<p>E7 Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist in der Regel nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.</p>	<p>A7 (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen^b</p>

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	a: Einschluss nur sofern Einsatz als Monotherapie erfolgte und Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer vorhanden b: Sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. Abs.: Absatz; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; 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.

Ziel der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist es, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Spesolimab im vorliegenden Anwendungsgebiet zu identifizieren, die einen Vergleich von Spesolimab zur zVT (systemische Glukokortikoide) erlauben.

Gesucht wurde zunächst nach RCT, die einen direkten Vergleich von Spesolimab gegenüber systemischen Glukokortikoiden beinhalten. Für den Fall, dass keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden kann (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2), wurde zusätzlich nach RCT mit einem Vergleich von Spesolimab zu anderen Kontrollgruppen gesucht, um diese für einen indirekten Vergleich von Spesolimab gegenüber systemischen Glukokortikoiden über einen Brückenkomparator berücksichtigen zu können (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Nachfolgend wurde nach RCT mit systemischen Glukokortikoiden gegenüber dem Brückenkomparator gesucht (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Für den Fall, dass weder eine direkt vergleichende Studie noch eine Studie für einen indirekten Vergleich identifiziert werden konnte, wurde zusätzlich nach weiteren Untersuchungen mit systemischen Glukokortikoiden gesucht (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1).

Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Der Informationsstand bezieht sich auf den 16.11.2022. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt.

Für die Suche wurde die Plattform Ovid verwendet. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Studien wurden nach den in Tabelle 4-2, Tabelle 4-3, Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand erst auf Volltextbasis statt. Sprach- oder Jahreseinschränkungen erfolgten nicht.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Spesolimab wurden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben folgende Register durchsucht:

- ClinicalTrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
- European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)

Es erfolgte eine individuelle Anpassung und Gliederung der Suchstrategien an die jeweilige Datenbank. Bei der Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende bzw. geplante Studien berücksichtigt.

Analog zur systematischen bibliografischen Literaturrecherche wurde auch in den Studienregistern zunächst nach RCT gesucht, die einen direkten Vergleich von Spesolimab zu systemischen Glukokortikoiden beinhalten. Konnte eine direkt vergleichende Studie zwischen Spesolimab und systemischen Glukokortikoiden nicht identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1.3), wurde zusätzlich nach RCT mit direktem Vergleich zu anderen Kontrollgruppen gesucht, um diese für einen indirekten Vergleich von Spesolimab gegenüber systemischen Glukokortikoiden über einen Brückenkomparator berücksichtigen zu können (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Für den Fall, dass weder eine direkt vergleichende Studie noch eine Studie für einen indirekten Vergleich identifiziert werden konnte, wurde zusätzlich nach weiteren Untersuchungen mit systemischen Glukokortikoiden gesucht (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1).

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Registersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3, Abschnitt 4.3.2.1.1 und Abschnitt 4.3.2.3.1 beschrieben.

Zudem wurden die folgenden Studienergebnisdatenbanken nach Ergebnissen zu relevanten Studien durchsucht, die im Zuge der Recherche in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden:

- Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)
- Suchportal der EMA

Der Informationsstand bezieht sich auf den 15.11.2022.

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 –ergebnissen³. 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.

³ 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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die Suche auf der Internetseite des G-BA wurden ausschließlich bereits anderweitig identifizierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Spesolimab bzw. der zVT systemische Glukokortikoide berücksichtigt. Hierfür wurden gegebenenfalls mehrere Synonyme (Titel der Studie, Akronym, Studiennummer, Registernummern) der infrage kommenden Studie über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht und die Ergebnisse geprüft. Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sowie die zugehörigen Vorgangsnummern sind in Abschnitt 4.3.1.1.4, Abschnitt 4.3.2.1.1.4 und Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2) und die Studienregisterabfrage (Abschnitt 4.2.3.3) identifizierten Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien durch zwei Personen unabhängig voneinander auf Relevanz geprüft und selektiert. Abweichende Einschätzungen zur Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregistereinträge wurden im Konsens durch Diskussion zwischen den selektierenden Personen gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird auf Basis der RCT EFFISAYIL[®] 1 bestimmt. In Abschnitt 4.3.1.2.2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene untersucht, in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.9 das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Beides erfolgt gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F. In Abschnitt 4.4.1 wird anschließend die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Spesolimab gegenüber der dem Vergleichsarm in der Studie EFFISAYIL[®] 1 zusammenfassend bewertet.

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)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien inklusive Flow-Chart erfolgt gemäß Formatvorlage anhand des CONSORT bzw. Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁵ 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.

⁶ 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.

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.

Gegenstand der Bewertung ist die Studie EFFISAYIL® 1. Aufgrund der nicht regelhaft vorgesehenen Verabreichung von systemischen Glukokortikoiden in der Studie EFFISAYIL® 1 und dem Ergebnis aus den systematischen Recherchen, wonach keine weiteren direkt vergleichenden RCT mit Spesolimab gegenüber der zVT systemische Glukokortikoide vorliegen, wurde nach Studien mit dem Brückenkomparator Placebo gesucht. Für die zVT systemische Glukokortikoide konnten jedoch keine RCT mit dem Brückenkomparator (Placebo) oder weitere Untersuchungen identifiziert werden. Die Studie EFFISAYIL® 1 stellt somit die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und wird daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in Tabelle 4-6 beschrieben.

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Demografische Charakteristika	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Abstammung	n (%) Asiatisch Kaukasisch
Region	n (%) Europa, Afrika und USA Asien
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppe	n (%) <50 Jahre 50 bis <65 Jahre ≥65 Jahre
BMI (kg/m ²)	Mittelwert (SD) Median (Min; Max)

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
BMI kategoriell	n (%) <25 kg/m ² 25 bis <30 kg/m ² ≥30 kg/m ²
Körpergewicht (kg)	Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Raucherstatus	n (%) Nieraucher Ehemaliger Raucher Raucher
Nierenfunktion basierend auf eGFR/CLCR	n (%) Normale GFR Milde Funktionseinschränkung Mittelgradige Insuffizienz Hochgradige Insuffizienz Fehlend
Leberfunktionseinschränkung	n (%) Ja Nein Fehlend
Genvariationen	
Vorliegen einer krankheitsbegünstigenden Variation von IL-36RN	n (%) Ja Nein DNS-Sequenzierung liegt nicht vor
Vorliegen einer krankheitsbegünstigenden Variation von CARD14	n (%) Ja Nein DNS-Sequenzierung liegt nicht vor
Vorliegen einer krankheitsbegünstigenden Variation von AP1S3	n (%) Ja Nein DNS-Sequenzierung liegt nicht vor
Krankheitsspezifische Charakteristika	
GPPGA-Gesamtwert	n (%) 3 4
GPPGA-Pustelwert	n (%) <4 4

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
GPPASI-Gesamtwert	Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
GPPASI-Pustelschwere	Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Schmerz-VAS	n (%) ≤40 >40
PSS	Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
FACIT-Fatigue	Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
EQ-5D VAS	Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
DLQI	Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Charakteristika des aktuellen Schubes	
Auslöser des Schubes	n (%) Therapie abgesetzt Steroide abgesetzt Stress Infektion Schwangerschaft Andere
Pusteln	n (%) Verschlechtert Neues Auftreten Keine Veränderung
Hautrötung	n (%) Verschlechtert Neues Auftreten Keine Veränderung
Schuppung	n (%) Verschlechtert Neues Auftreten Keine Veränderung
Systemische Komponenten	n (%) Verschlechtert Neues Auftreten Keine Veränderung

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
C-reaktives Protein	n (%) <0,3 mg/dl 0,3 bis 7 mg/dl ≥7 mg/dl Fehlend
Leukozyten	n (%) <10.000 / μ l 10.000-15.000 / μ l ≥15.000 / μ l Fehlend
Albumin	n (%) ≥3,8 g/dl 3-3,8 g/dl <3 g/dl Fehlend
Körpertemperatur	n (%) <37,5°C 37,5-38,5°C >38,5°C
<p>AP1S3: Adaptor-Related Protein Complex 1 Subunit Sigma 3; BMI: Body Mass Index; DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); DNS: Desoxyribonukleinsäure; CARD14: Caspase-Rekrutierungsdomänen-Protein 14 (Caspase Recruitment Domain Family Member 14); eGFR/CLCR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)/Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IL-36RN: Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist-Gen; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); PSS: Psoriasis Symptom Scale; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); VAS: visuelle Analogskala</p>	

4.2.5.2.2 Validität und Patientenrelevanz der für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte

Die in Tabelle 4-7 genannten Endpunkte wurden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 4-7: Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte der Studie EFFISAYIL® 1

Endpunkt	Darstellung aus Studie EFFISAYIL® 1
Morbidität – Vollständige Pustelfreiheit	
GPPGA-Pustelwert 0	Ja
Morbidität – GPPGA-Gesamtwert inkl. Subscores	
GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1 (erscheinungsfrei/nahezu erscheinungsfrei)	Ja
Subscores des GPPGA 0 oder 1	Ja
GPPGA erscheinungsfrei/nahezu erscheinungsfrei (modifiziert) ^a	Ja
Morbidität – GPPGA inklusive Open-label Spesolimab und historischer Vergleich	
GPPGA-Pustelwert und GPPGA-Gesamtwert inkl. Open-label Spesolimab (grafisch)	Ja
Intra-Placebo-Arm-Vergleich für GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1 und GPPGA-Pustelwert 0	Ja
Zeit bis zur vollständigen Pustelfreiheit Prä- und Post-Spesolimab	Ja
Morbidität – GPPASI	
GPPASI 75	Ja
Subdomänen des GPPASI 75	Ja
GPPASI 90	Ja
Subdomänen des GPPASI 90	Ja
GPPASI 50 ^a	Ja
Subdomänen des GPPASI 50 ^a	Ja
GPPASI inkl. Open-label Spesolimab	Ja
Morbidität – Schmerz-VAS	
Verbesserung um mind. 30 Punkte ^b	Ja
Schmerz-VAS inkl. Open-label Spesolimab (grafisch)	Ja
Morbidität – FACIT-Fatigue	
Verbesserung um mind. 4 ^b bzw. 8 ^c Punkte	Ja
FACIT-Fatigue inkl. Open-label Spesolimab (grafisch)	Ja
Morbidität – PSS	
Gesamtscore 0	Ja
Subscores 0	Ja

Endpunkt	Darstellung aus Studie EFFISAYIL® 1
PSS inkl. Open-label Spesolimab (grafisch)	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
DLQI	
Verbesserung um mind. 4 ^b bzw. 5 ^c Punkte	Ja
Verbesserung der Subscores um mind. 1 Punkt ^a	Ja
DLQI (inkl. Subscores) 0 oder 1	Ja
DLQI inkl. Open-label Spesolimab (grafisch)	Ja
EQ-5D VAS	
Verbesserung um mind. 10 Punkte ^b	Ja
Verbesserung um mind. 15 Punkte ^c	Ja
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse	
Jegliche UE	Ja
SUE	Ja
UE nach RCTC-Grad	Ja
UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse ^d	Ja
UESI/UDAEC ^d	Ja
UE auf SOC/PT-Ebene	Ja
Binäre Analysen wurden zu den Zeitpunkten Woche 1, Woche 4 und Woche 12 durchgeführt; für den Endpunkt Vollständige Pustelfreiheit (GPPGA-Pustelwert 0) zusätzlich zu den Zeitpunkten Tag 2 und Tag 3. a: Diese Analyse befindet sich in Anhang 4-G. b: Präspezifiziert c: Post hoc, MID von mindestens 15% der Skalenspannweite. Die Wahl der MID wird unter Berücksichtigung der IQWiG-Methodik (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022) getroffen. d: Die Endpunkte wurden zusätzlich nach Schweregrad (RCTC-Grad 1-4) jeweils nach stärkster Intensität ausgewertet. DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis, GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MID: Minimal Important Differences; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; UDAEC: User Defined Adverse Event Category; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala	

Die Darstellung der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte einschließlich der Beschreibung der Operationalisierung und des Verzerrungspotenzials erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.

Im Folgenden werden die Endpunkte aus den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bezüglich ihrer Patientenrelevanz bzw. Validität bewertet:

Morbidität

Vollständige Pustelfreiheit & Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA)

Patientenrelevanz und Operationalisierung

Die GPP ist eine seltene, neutrophile, inflammatorische Hauterkrankung, die potenziell lebensbedrohlich verläuft (Navarini et al., 2017; Fujita et al., 2018; Bachelez, 2020). Charakteristisch sind akute Schübe mit großflächiger Pustelbildung der Haut, die mit systemischen Entzündungsreaktionen und schwerwiegenden, extrakutanen Manifestationen einhergehen können. Die Hautläsionen lassen sich durch Primär- und Sekundäreffluoreszenzen beschreiben, wobei die auftretenden Pusteln als Primäreffluoreszenz gelten. Die im Verlauf der Erkrankung entstehenden Verschorfungen bzw. Verkrustungen werden als Sekundäreffluoreszenzen bezeichnet, da sie der primären Effluoreszenz nachfolgen (Ochsendorf & Meister, 2017). Besonders im Falle eines Schubes ist die GPP für die Patientin oder den Patienten erheblich belastend. Die ausgeprägte Hautsymptomatik der betroffenen Patientinnen und Patienten führt zu starken Einschränkungen der körperlichen und sozialen Aktivitäten (Reisner et al., 2022). Aufgrund des starken Leidensdrucks ist eine erfolgreiche Schubbehandlung essenziell.

Zur Einschätzung des Schweregrades der GPP und zur Beurteilung von Therapieeffekten benötigen Ärzte validierte Instrumente wie klinische Scores oder Stadieneinteilungen. Standardisierte ärztliche Beurteilungen liefern wertvolle Informationen und sind eine einfache Möglichkeit zur Erhebung der Krankheitslast. Solche Scoring-Systeme werden deshalb häufig in Studien verwendet. Der GPPGA-Score ist eine Modifizierung des PGA, der für die Beurteilung des Schweregrades der GPP mithilfe klinischer Expertinnen und Experten aus den Bereichen GPP und Plaque-Psoriasis angepasst und validiert wurde (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021a; Reich et al., 2022) und als Standardinstrument zur Beurteilung des GPP-Schweregrades eingesetzt wird (Burden et al., 2022a). Das ursprüngliche PGA-Scoring-System basiert auf dem Therapieansprechen bei der Plaque-Psoriasis, gemessen anhand von Verdickung, Rötung und Schuppung mit Score-Zuweisungen, die von klar, fast klar, leicht, mäßig bis schwer reichen (Langley et al., 2015). Der PGA wird in klinischen Studien in der Indikation Plaque-Psoriasis häufig eingesetzt. Für die Beurteilung der GPP ist der PGA jedoch nur bedingt geeignet, da die für einen Schub bei GPP charakteristische Symptomatik der Pustelbildung im PGA nicht abgebildet wird (Lebwohl et al., 2022). Der GPPGA-Gesamtwert und auch seine Subscores werden als patientenrelevant eingestuft, da die bewerteten Ausprägungen aller Subscores (Pusteln, Rötung, Schuppung) von der Patientin oder dem Patienten direkt wahrgenommen werden können. Entsprechend wird in der Studie EFFISAYIL[®] 1 das GPPGA-Scoring-System verwendet, um das Therapieansprechen zu beurteilen. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte, Analysen und Erhebungszeitpunkte der Studie EFFISAYIL[®] 1 sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Vollständige Pustelfreiheit

Eine besondere Bedeutung kommt der Vollständigen Pustelfreiheit (GPPGA-Pustelwert 0) zu. Die GPP wird von ERASPEN als Erkrankung mit primären, sterilen, makroskopisch sichtbaren

Pusteln auf nicht-akraler Haut (außerhalb von Psoriasis-Plaques) definiert (siehe auch Modul 3) (Navarini et al., 2017). Gemäß den ERASPEN-Kriterien stellt die Pustelbildung bei Patientinnen und Patienten mit GPP somit das Leitsymptom der Erkrankung dar. Auch auf pathophysiologischer Ebene ist die Pustelbildung infolge einer Dysregulation des IL-36-Signalwegs als primäres Symptom anzusehen, während Entzündungsprozesse, die zu einer Rötung und Schuppung der Haut führen, nachgelagert vonstattengehen (siehe auch Module 2 und 3) (Gooderham et al., 2019; Iznardo & Puig, 2021; Zhou et al., 2021). Aufgrund der hohen Relevanz von Pusteln bei einem GPP Schub, wurde das Erreichen der vollständigen Pustelfreiheit, definiert als GPPGA-Pustelwert 0, in der Studie EFFISAYIL[®] 1 als primärer Endpunkt festgelegt.

Die Beurteilung des GPPGA-Pustelwertes (s. Abbildung 4-1) in der Studie EFFISAYIL[®] 1 erfolgte durch eine verblindete Ärztin oder einen verblindeten Arzt anhand einer 5-Punkte-Skala (Werte 0-4) zum Zeitpunkt der Visite nach folgenden Kriterien:

- 0: keine sichtbaren Pusteln (vollständige Pustelfreiheit)
- 1: wenig dichte vereinzelte kleine diskrete Pusteln
- 2: moderat dichte gruppierte kleine diskrete Pusteln
- 3: sehr dichte, teilweise miteinander verschmolzene Pusteln
- 4: sehr dichte, stark miteinander verschmolzene Pusteln

GPPGA-Gesamtwert

Die Einschätzung des Gesamthautbildes wurde in der Studie EFFISAYIL[®] 1 anhand des GPPGA-Gesamtwertes vorgenommen. Die globale Beurteilung erfolgte durch eine verblindete Ärztin oder einen verblindeten Arzt anhand einer 5-Punkte-Skala (Werte 0-4) zum Zeitpunkt der Visite. Ein niedriger Score bedeutet einen geringen Schweregrad. Der GPPGA-Gesamtwert setzt sich dabei aus den Subscores Pusteln, Rötung, Schuppung zusammen, die von der Prüferärztin oder dem Prüferarzt wie folgt bewertet werden:

Pusteln (s. Abbildung 4-1)

- 0: keine sichtbaren Pusteln (vollständige Pustelfreiheit)
- 1: wenig dichte vereinzelte kleine diskrete Pusteln
- 2: moderat dichte gruppierte kleine diskrete Pusteln
- 3: sehr dichte, teilweise miteinander verschmolzene Pusteln
- 4: sehr dichte, stark miteinander verschmolzene Pusteln



Abbildung 4-1: Charakteristische Erscheinungsbilder der Haut von Patientinnen und Patienten mit GPP zur Beurteilung des Subscores Pusteln des GPPGA-Gesamtwertes

0: keine sichtbaren Pusteln; 1: wenig dichte vereinzelte kleine diskrete Pusteln; 2: moderat dichte gruppierte kleine diskrete Pusteln; 3: sehr dichte, teilweise miteinander verschmolzene Pusteln; 4: sehr dichte, stark miteinander verschmolzene Pusteln

GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment

Quelle: Boehringer Ingelheim International GmbH

Rötung

- 0: normale Hautfarbe oder postinflammatorische Hyperpigmentierung
- 1: schwaches, diffuses rosa oder rot
- 2: hellrot
- 3: leuchtend rot
- 4: feuerrot



Abbildung 4-2: Charakteristische Erscheinungsbilder der Haut von Patientinnen und Patienten mit GPP zur Beurteilung des Subscores Rötung des GPPGA-Gesamtwertes

0: normale Hautfarbe oder postinflammatorische Hyperpigmentierung; 1: schwaches, diffuses rosa oder rot; 2: hellrot; 3: leuchtend rot; 4: feuerrot

GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment

Quelle: Boehringer Ingelheim International GmbH

Schuppung (Abbildung 4-3)

- 0: keine Schuppung oder Verkrustung
- 1: oberflächliche, auf den Rand der Läsionen begrenzte zentrierte Schuppung oder Verkrustung
- 2: überwiegend feine Schuppung oder Verkrustung
- 3: moderate Schuppung oder Verkrustung auf allen oder fast allen Läsionen
- 4: starke Schuppung oder Verkrustung auf allen oder fast allen Läsionen



Abbildung 4-3: Charakteristische Erscheinungsbilder der Haut von Patientinnen und Patienten mit GPP zur Beurteilung des Subscores Schuppung des GPPGA-Gesamtwertes

0: keine Schuppung oder Verkrustung; 1: oberflächliche, auf den Rand der Läsionen begrenzte zentrierte Schuppung oder Verkrustung; 2: überwiegend feine Schuppung oder Verkrustung; 3: moderate Schuppung oder Verkrustung auf allen oder fast allen Läsionen; 4: starke Schuppung oder Verkrustung auf allen oder fast allen Läsionen

GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment

Quelle: Boehringer Ingelheim International GmbH

Der Mittelwert der drei Komponenten wird gebildet und der GPPGA-Gesamtwert wie folgt ermittelt:

- 0: erscheinungsfrei; alle drei Komponenten haben den Wert 0
- 1: nahezu erscheinungsfrei; $0 < \text{Mittelwert} < 1,5$
- 2: leicht; $1,5 \leq \text{Mittelwert} < 2,5$
- 3: mittelschwer; $2,5 \leq \text{Mittelwert} < 3,5$
- 4: schwer; $\text{Mittelwert} \geq 3,5$
- Fehlend, falls mindestens eine Komponente einen fehlenden Wert aufweist.

Ein Behandlungserfolg lag bei einem GPPGA-Gesamtwert von 0 (erscheinungsfrei) oder 1 (fast erscheinungsfrei) vor.

Validität

Der GPPGA stellt ein modifiziertes und validiertes Scoring-System des für die Plaque-Psoriasis entwickelten und validierten PGA dar (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021a; Reich et al., 2022), der eine gute Reliabilität und Korrelation mit anderen häufig verwendeten Psoriasis-Messinstrumenten wie dem PASI und dem Patient Global Assessment (PtGA) aufweist (Božek & Reich, 2017).

Das für die GPP modifizierte GPPGA-Scoring-System unterscheidet sich zum PGA darin, dass der Subscore Verdickung durch den Subscore Pusteln ersetzt wurde. Psychometrische Analysen für den GPPGA-Gesamtwert und den GPPGA-Pustelwert belegen gute Reliabilität und Validität (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021a). Beide Scores weisen eine gute Test-Retest-Reliabilität, interne Konsistenz, Konvergenzvalidität und Gruppenvalidität auf (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021a). Sowohl der GPPGA-Pustelwert als auch der GPPGA-Gesamtwert werden somit als valide Messinstrumente für die Bestimmung des Schweregrades der GPP und des Behandlungserfolgs betrachtet.

Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis (GPPASI)

Patientenrelevanz und Operationalisierung

Neben dem GPPGA-Score dient der GPPASI als geeignetes Messinstrument um das Ausmaß und den Schweregrad der GPP sowie den Therapieerfolg im Falle eines Schubes zu erfassen. Der GPPASI stellt eine modifizierte, GPP-spezifische Variante des für die Plaque-Psoriasis entwickelten und standardisierten PASI dar (Bachelez et al., 2019; Bachelez et al., 2021). Der PASI wurde erstmals im Jahr 1978 im Rahmen einer klinischen Studie etabliert und zählt zu den am häufigsten verwendeten Instrumenten zur Beurteilung der Ausbreitung und Ausprägung der Plaque-Psoriasis (Fredriksson & Pettersson, 1978; European Medicines Agency (EMA), 2004). Bei der Berechnung des PASI werden sowohl das Ausmaß der betroffenen Hautfläche als auch die Schwere der Hautveränderung hinsichtlich der Symptome Verdickung (Induration), Rötung und Schuppung berücksichtigt. Der PASI spiegelt somit den Schweregrad der Erkrankung und die patientenrelevanten Symptome direkt wider. Für die Beurteilung der GPP ist dieses Messinstrument jedoch nur bedingt geeignet, da die für einen Schub bei GPP charakteristische Symptomatik der Pustelbildung im PASI nicht abgebildet wird (Lebwohl et al., 2022). Mithilfe von klinischen Experten im Bereich GPP und Psoriasis wurde der PASI daher zum GPPASI weiterentwickelt, um die Besonderheiten der GPP zu adressieren (Choon et al., 2021). Hierfür wurde die Komponente Induration des PASI durch die Komponente Pustelbildung ersetzt, wodurch das GPPASI-Messinstrument entsteht (Bachelez et al., 2019; Bachelez et al., 2021). Ein in ähnlicher Weise adaptierter Score wird auch in der Indikation Psoriasis pustulosa palmoplantaris angewendet (Bhushan et al., 2001; Brunasso et al., 2009).

Der PASI wurde in früheren Nutzenbewertungsverfahren in den Indikationen Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017c; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b). Da der GPPASI speziell darauf ausgelegt ist, die charakteristische Symptomatik der GPP zu erfassen und die bewerteten Ausprägungen der Komponenten Pusteln, Rötung und Schuppung von der Patientin oder dem Patienten direkt wahrgenommen werden können, werden der GPPASI-Gesamtwert sowie die Subdomänen (Pusteln, Rötung und Schuppung) im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft. Verbesserungen des GPPASI sind für Patientinnen und Patienten als Verbesserung des Schweregrades der Erkrankung direkt spürbar.

Mithilfe des GPPASI werden die Schwere und das Ausmaß der GPP anhand der drei Komponenten Pusteln, Rötung und Schuppung durch die Prüferin oder den Prüfer beurteilt und in einem gemeinsamen Score zusammengefasst. Für die vier Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine wird die betroffene Körperoberfläche ermittelt. Die drei verschiedenen Komponenten Pusteln, Rötung und Schuppung werden separat mit einer fünfstufigen Skala von 0 (erscheinungsfrei) bis 4 (schwer) bewertet und für jede Körperregion aufsummiert. Das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche der einzelnen Körperregionen wird mit dem Wert 0 (0% betroffen), 1 (1 bis <10% der Körperoberfläche betroffen), 2 (10 bis <30%), 3 (30 bis

<50%), 4 (50 bis <70%), 5 (70 bis <90%) oder 6 (90-100%) angegeben und dieser mit der entsprechenden Summe der Schweregrade der Pusteln, Rötung und Schuppung multipliziert. Die so entstandenen Scores der vier Körperregionen werden nach ihrem prozentualen Anteil der gesamten Körperoberfläche (10% für den Kopf, 30% für den Rumpf, 20% für die Arme und 40% für die Beine) gewichtet gemittelt. Der Berechnung liegt folgende Formel zugrunde:

- $$\text{PASI} = 0,1 \cdot (\text{Eh} + \text{Ph} + \text{Dh}) \cdot \text{Ah} + 0,2 \cdot (\text{Eu} + \text{Pu} + \text{Du}) \cdot \text{Au} + 0,3 \cdot (\text{Et} + \text{Pt} + \text{Dt}) \cdot \text{At} + 0,4 \cdot (\text{El} + \text{Pl} + \text{Dl}) \cdot \text{Al}$$

E: Erythem, P: Pustelbildung, D: Desquamation, A: Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche, h: Kopf, u: Arme, t: Rumpf, l: Beine

Der GPPASI kann Werte zwischen 0 und 72 annehmen, wobei ein größerer Wert eine größere Krankheitsschwere bedeutet. Als Maß für die Wirksamkeit einer Therapie dient die prozentuale Verringerung des Scores im Zeitverlauf. Die Verbesserung des GPPASI um mindestens 75% bzw. 90% im Vergleich zu Baseline wird als GPPASI 75-Ansprechen bzw. GPPASI 90-Ansprechen bezeichnet. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte, Analysen und Erhebungszeitpunkte der Studie EFFISAYIL[®] 1 sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Validität

Der GPPASI basiert auf dem für die Bestimmung des klinischen Schweregrades der Plaque-Psoriasis etablierten Standardinstrument PASI. Der PASI wurde umfassend validiert (Weisman et al., 2003; Puzenat et al., 2010). Validität und Reliabilität des GPPASI wurden in psychometrischen Analysen belegt: Der GPPASI weist eine gute Test-Retest-Reliabilität und Konvergenzvalidität in Bezug auf sechs verschiedene Anker aus den Bereichen Gesundheitszustand und Lebensqualität auf (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021a). Der GPPASI wird somit als valides Messinstrument für die Bestimmung der Schwere und des Ausmaßes der GPP betrachtet.

Schmerz-VAS

Patientenrelevanz und Operationalisierung

Die Schmerz-VAS ist ein eindimensionales Messinstrument zur Selbsteinschätzung der Intensität des Schmerzes durch die Patientin bzw. den Patienten (Hawker et al., 2011). Der Großteil der GPP-Patientinnen und -Patienten beschreibt die GPP-verursachten Schmerzen als starke Belastung (Reisner et al., 2022). Schmerzen werden von den Patientinnen und Patienten unmittelbar wahrgenommen und anhand der Schmerz-VAS selbst beurteilt, weshalb dieser Endpunkt direkt patientenrelevant ist.

Die Schmerz-VAS besteht aus einer visuellen Analogskala, die Werte zwischen 0 und 100 mm annehmen kann (von „kein Schmerz“ zu „sehr starke Schmerzen“). Auf dieser Skala wird das individuelle Schmerzempfinden mittels einer Markierung durch die Patientin oder den Patienten selbst eingeschätzt. Eine Verbesserung der Schmerz-VAS um mindestens 30 Punkte im Vergleich zu Baseline war präspezifiziert und wurde deshalb als Relevanzschwelle

herangezogen. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte, Analysen und Erhebungszeitpunkte der Studie EFFISAYIL® 1 sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Validität

Die Schmerz-VAS ist ein gängiges Instrument, um die selbstberichtete Schmerz-Intensität zu messen (Hawker et al., 2011). Die Schmerz-VAS wurde beispielsweise in den Indikationen Psoriasis-Arthritis und rheumatoide Arthritis vom G-BA bereits als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b). Der Einsatz wurde bei Patientinnen und Patienten mit GPP anhand psychometrischer Tests validiert: Die Schmerz-VAS weist eine gute Test-Retest-Reliabilität, Gruppenvalidität und Konvergenzvalidität in Bezug auf verschiedene Anker aus den Bereichen Gesundheitszustand und Lebensqualität auf (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021b). Die Schmerz-VAS wird somit auch in der Indikation GPP als valides Messinstrument betrachtet.

FACIT-Fatigue

Patientenrelevanz und Operationalisierung

Die FACIT-Fatigue ist ein Fatigue-spezifisches Modul des FACIT-Fragebogens. Er besteht aus 13 Fragen zur Erfassung der patientenberichteten Fatigue und deren Auswirkung auf tägliche Aktivitäten (Chandran et al., 2007). Fatigue ist ein typisches systemisches Symptom der GPP (Bachelez, 2020). Fatigue wird unmittelbar von der Patientin bzw. dem Patienten erfahren und ist somit direkt patientenrelevant. Die FACIT-Fatigue wurde beispielsweise in den Indikationen Psoriasis-Arthritis und rheumatoide Arthritis bereits vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b).

Die Beurteilung der 13 Aussagen des Fatigue-spezifischen Moduls des FACIT-Fragebogens erfolgt anhand einer 5-Punkte-Skala (von 0=„überhaupt nicht“ bis 4=„sehr“) (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2012). Eine der Aussagen, die dahingehend beurteilt werden sollen, wie sehr sie im Laufe der letzten sieben Tage zugetroffen haben, ist z. B. „Ich bin erschöpft“ (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2012). Der FACIT-Fatigue-Gesamtwert wird durch Aufsummieren der Werte aller Aussagen gebildet. Dabei werden die Beurteilungen zu Aussagen, welche sich auf einen negativen Zustand beziehen, wie z. B. „Ich bin müde“ oder „Ich bin erschöpft“ invertiert, d. h. die vergebenen Punkte werden vom höchst möglichen Punktwert 4 abgezogen. Beurteilungen von positiven Aussagen wie „Ich habe Energie“ bleiben im Punktwert unverändert. Dementsprechend zeigt ein höherer Gesamtwert eine höhere Lebensqualität an. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte, Analysen und Erhebungszeitpunkte der Studie EFFISAYIL® 1 sind in Tabelle 4-7 dargestellt. Untersucht wurde die Verbesserung (d. h. Erhöhung) der FACIT-Fatigue um mindestens die präspezifizierten 4 Punkte (ca. 7,5% der Skalenspannweite) bzw. um mindestens 8 Punkte (ca. 15% der Skalenspannweite) im Vergleich zu Baseline.

Validität

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen ist ein etablierter Fragebogen zur Ermittlung des Ausmaßes der Fatigue und deren Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten. Er wurde in der Indikation Psoriasis-Arthritis validiert und wird bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis und multiple Sklerose eingesetzt (Chandran et al., 2007). Bei Patientinnen und Patienten mit GPP wurden die Validität und Reliabilität anhand psychometrischer Tests bestätigt: Der FACIT-Fatigue-Fragebogen weist eine gute Test-Retest-Reliabilität, interne Konsistenz, Gruppenvalidität und Konvergenzvalidität in Bezug auf verschiedene Anker aus den Bereichen Gesundheitszustand und Lebensqualität auf (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021b). Der FACIT-Fatigue-Fragebogen wird somit auch in der Indikation GPP als valides Messinstrument betrachtet.

PSS

Patientenrelevanz und Operationalisierung

Die PSS ist ein patientenberichtetes Messinstrument zur Ermittlung der Schwere der Krankheitssymptomatik bei Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Psoriasis (Rentz et al., 2017). Die Einzelitems der PSS wurden in der Indikation Plaque-Psoriasis vom G-BA bereits als patientenrelevant anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b). Da die erfassten Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen auch von Patientinnen und Patienten mit GPP direkt wahrgenommen und als belastend erlebt werden, sind die Einzelitems der PSS in der Indikation GPP ebenfalls direkt patientenrelevant (Reisner et al., 2022).

Die PSS beinhaltet die Einzelitems Schmerz, Rötung, Jucken und Brennen, die jeweils auf einer Skala von 0 (erscheinungsfrei) bis 4 (sehr schwer) von den Patientinnen und Patienten selbst bewertet werden. Durch Aufsummieren der Einzelscores wird der PSS-Gesamtwert berechnet; er kann Werte zwischen 0 und 16 annehmen, wobei ein höherer Wert eine größere Krankheitsschwere bedeutet. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte, Analysen und Erhebungszeitpunkte der Studie EFFISAYIL[®] 1 sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Validität

Der Inhalt des PSS-Fragebogens wurde anhand von Einzelgespräch-Interviews bei Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis validiert (Rentz et al., 2017). Bei Patientinnen und Patienten mit GPP wurden die Validität und die Reliabilität anhand psychometrischer Tests bestätigt: Die PSS weist eine gute Test-Retest-Reliabilität, interne Konsistenz, Gruppenvalidität und Konvergenzvalidität in Bezug auf verschiedene Anker aus den Bereichen Gesundheitszustand und Lebensqualität auf (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021b). Die PSS wird somit auch in der Indikation GPP als valides Messinstrument betrachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand

DLQI

Patientenrelevanz und Operationalisierung

Der DLQI ist ein häufig eingesetztes patientenberichtetes zehnteiliges Instrument zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hauterkrankungen (Finlay & Khan, 1994; Ali et al., 2017). Der DLQI wurde im Rahmen der Nutzenbewertung bereits in anderen dermatologischen Indikationen wie der Plaque-Psoriasis oder der atopischen Dermatitis durch den G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a).

Die einzelnen Fragen des Fragebogens, welche sich auf den Zustand der Patientin bzw. des Patienten in den letzten sieben Tagen beziehen, werden anhand einer vierstufigen Skala bewertet. Der Fragebogen umfasst die Domänen Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Beispielsweise wird gefragt, wie sehr die Haut der bzw. des Befragten in den vergangenen sieben Tagen gejuckt, geschmerzt oder gebrannt hat oder wund war (Deutscher Psoriasis Bund e.V., 2022). Aus der Summe über alle Fragen wird der DLQI-Gesamtwert berechnet und hat einen Wertebereich zwischen 0 und 30. Je höher die Punktzahl, umso stärker ist die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung. Eine Verringerung der Punktzahl im Therapieverlauf weist auf eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Behandlung hin. Bei Werten unter 10 kann davon ausgegangen werden, dass die Erkrankung keinen, einen kleinen oder einen mäßigen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten hat (Finlay & Khan, 1994). Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte, Analysen und Erhebungszeitpunkte der Studie EFFISAYIL[®] 1 sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Validität

Der DLQI wurde als krankheitsspezifischer Fragebogen für Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Hauterkrankungen entwickelt (Finlay & Khan, 1994). Der Einsatz des DLQI wurde in der Indikation Psoriasis validiert (Ali et al., 2017). Auch wurde in der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA am 28.12.2020 (Vorgangsnummer 2020-B-241) die Anwendung des DLQI für die GPP als angemessen befunden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020). Aus diesen Gründen kann von einer Übertragbarkeit auf das vorliegende Anwendungsgebiet ausgegangen werden.

EQ-5D VAS

Patientenrelevanz und Operationalisierung

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erhebung des selbstberichteten Gesundheitszustands einer Patientin bzw. eines Patienten (Herdman et al., 2011). Die patientenberichtete Erfassung des Gesundheitszustands mittels der VAS des EQ-5D

stellt einen etablierten und validen patientenrelevanten Endpunkt dar und wurde bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in verschiedenen Indikationen vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a).

Mithilfe der visuellen Analogskala des EQ-5D (EQ-5D VAS)-Fragebogens wird der aktuelle, individuelle Gesundheitszustand durch die Patientin bzw. den Patienten gesamthaft selbst bewertet. Die Skala der vertikalen VAS reicht vom „schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand“ (0 Punkte) bis zum „besten denkbaren Gesundheitszustand“ (100 Punkte). Je geringer der Wert, umso schlechter ist der Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte, Analysen und Erhebungszeitpunkte der Studie EFFISAYIL[®] 1 sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Validität

Der EQ-5D ist ein standardisierter, etablierter, generischer Fragebogen, der indikationsübergreifend eingesetzt wird (Szende et al., 2014). Da der EQ-5D nicht krankheitsspezifisch ist, erscheint der Einsatz auch in der Indikation GPP als valide.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz und Operationalisierung

Die Verringerung von Nebenwirkungen stellt gemäß AM-NutzenV einen patientenrelevanten Endpunkt dar und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Auswertungen zu UE durchgeführt:

- Gesamtraten UE
 - Jegliche UE
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - UE nach schlimmstem Grad (RCTC-Grad 1-4)
- Gesamtraten jeglicher UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen (hier definiert als der PT Pustulöse Psoriasis in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)
- UESI

- Leberschädigung
 - Eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich infusionsbedingter Reaktionen und anaphylaktischer Reaktionen
 - Schwerwiegende Infektionen (nach RCTC)
 - Opportunistische Infektionen und Tuberkuloseinfektionen
- UDAEC
 - Infektionen
 - Überempfindlichkeitsreaktion
 - Malignome
 - 3-Point Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)
 - Torsade de pointes
 - UE auf SOC/PT-Ebene

Alle oben aufgeführten Endpunkte werden jeweils als UE jeglicher Intensität, nach SUE und nach UE mit stärkster Intensität vom RCTC-Grad 1 (mild), 2 (moderat), 3 (schwer) oder 4 (Hospitalisierung mit Dauer von mindestens 24 Stunden und/oder potenziell lebensbedrohliches Ereignis) dargestellt.

Validität

Die UE wurden alle verblindet erhoben und gemäß International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice (ICH GCP [ICH E6]) berichtet und nach dem MedDRA Version 24.0 erfasst. Die Erhebung der UE gilt daher als valide.

4.2.5.2.3 Statistische Analysen

Analyse-Sets

Enrolled Set (ES)

Dieses Analyse-Set umfasst alle Patientinnen und Patienten, die eine Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie EFFISAYIL[®] 1 unterschrieben haben. Es wurde für die Darstellung der Patientendisposition verwendet.

Randomized Set (RS)

Dieses Analyse-Set umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten. Es wurde in der Studie EFFISAYIL[®] 1 für die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte als auch für die Auswertung der demografischen Daten, Baseline-Charakteristika, Begleitmedikation,

medizinische Vorgeschichte und Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Sequenzierungsergebnisse verwendet. Dabei wurden die Patientinnen und Patienten in der Behandlungsgruppe dargestellt, zu der sie randomisiert waren.

Safety Analysis Set (SAF)

Dieses Analyse-Set umfasst alle Patientinnen und Patienten, die innerhalb der Studie EFFISAYIL[®] 1 randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation an Tag 1 erhielten. Dies war das Analyse-Set für die Analysen der UE. Die Patientinnen und Patienten wurden hier gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.

Darstellung und Auswertung der Endpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden sowohl vorhandene Analysen aus der Studie EFFISAYIL[®] 1 dargestellt als auch Ergebnisse zusätzlich durchgeführter Analysen. Letztere wurden auf den Daten der Studie EFFISAYIL[®] 1 – wie nachfolgend beschrieben – entsprechend präspezifizierten Methoden durchgeführt. Hierbei wurden statistische Tests auf einem Signifikanzniveau von 5% ohne Berücksichtigung der Multiplizität durchgeführt. Die p-Werte werden als explorativ angesehen und sollten gemeinsam mit den Schätzern des Behandlungseffekts (Punktschätzung und deren 95%-KI) betrachtet werden.

Analysezeitpunkte

Die Analysen wurden für die Zeitpunkte Woche 1, Woche 4 und Woche 12 durchgeführt. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden aber primär die Analysen zu Woche 1 herangezogen. Die Analysen zu den späteren Zeitpunkten werden lediglich supportiv dargestellt, da nur 2 Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms bis zum Ende der Studie kein Spesolimab erhielten, also weder als Open-label-Gabe an Tag 8 oder später als Rescue-Medikation.

Estimand-Konzepte

Für die Analysen werden verschiedene Estimand-Konzepte verwendet (s. Tabelle 4-8). Diese definieren, wie mit der Gabe von Ausweichmedikation, Open-label Spesolimab an Tag 8 oder Spesolimab als Rescue-Medikation sowie mit fehlenden Werten umgegangen wird.

Tabelle 4-8: Übersicht der im Dossier verwendeten Estimand-Konzepte für die Studie EFFISAYIL® 1

Estimand-Konzept	Definition	Verwendet für:
EN-NRI-IE	Tod, Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8 oder Gabe von Spesolimab als Rescue-Medikation (nach Tag 8) vor Beobachtung des Endpunkts wird als Non-Response gewertet. Fehlende Werte werden ebenfalls als Non-Response gewertet, es sei denn, es wurde zur Visite vor und nach dem entsprechenden Zeitpunkt ein Ansprechen beobachtet. Dann wird der fehlende Wert als Ansprechen imputiert.	Binäre Analysen
EN-ID8-NRI	Tod, Gabe einer Ausweichmedikation oder Spesolimab als Rescue-Medikation nach Tag 8 wird als Non-Response gewertet. Fehlende Werte werden ebenfalls als Non-Response gewertet, es sei denn, es wurde zur Visite vor und nach dem entsprechenden Zeitpunkt ein Ansprechen beobachtet. Dann wird der fehlende Wert als Ansprechen imputiert.	Intra-Placebo-Arm-Vergleich
OC	Patientinnen und Patienten ohne Ereignis vor dem Tod, Gabe einer Ausweichmedikation oder nicht-randomisiertem Spesolimab werden zensiert. Es werden keine fehlenden Werte imputiert.	Analysen unerwünschter Ereignisse
OC-IR	Ereignisse nach der Gabe einer Ausweichmedikation oder nicht-randomisiertem Spesolimab gelten als Ereignisse. Es werden keine fehlenden Werte imputiert.	Deskriptive Analysen, Analysen zu Pustelfreiheit Prä- und Post-Spesolimab
EN: Estimand; ID8: Open-label Spesolimab on Day 8 after Randomized Dose on Day 1; IE: Including Escape Medication; IR: Including values after use of rescue or escape medication; NRI: Non-Response Imputation; OC: Observed Cases		

Der Estimand EN-NRI-IE entspricht dabei dem Effekt der randomisierten Behandlung inklusive einer möglichen Ausweichmedikation (im Ermessen der/des behandelnden Ärztin/Arztes).

Analysen binärer Variablen

Für die binären Analysen wurden für Spesolimab und Placebo die jeweiligen Anteile mit zugehörigem 95%-Wilson-KI dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungen wurden Risikodifferenz (RD), Odds Ratio (OR) und RR mit entsprechenden 95%-KI dargestellt. Für RD und RR wurde dabei das exakte KI nach Chan und Zhang (Chan & Zhang, 1999) berechnet. Für das RR wurde, falls die Anzahl der Ereignisse für jede Behandlungsgruppe größer als Null war, zusätzlich das asymptotische 95%-Wald-KI berechnet. Für das OR wurde das 95%-mid-p-KI berechnet. Der p-Wert für den Behandlungseffekt stammt aus einem Suissa-Shuster Z-Pooled-Test basierend auf der RD.

Bei Endpunkten, bei denen eine absolute Veränderung des Wertes im Vergleich zu Baseline untersucht wird, wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem entsprechend hohen/niedrigen Wert zu Baseline in die Analyse mit einbezogen. Das verwendete Estimand-Konzept für die binären Analysen ist EN-NRI-IE.

Intra-Placebo-Arm-Vergleich

Ein Intra-Placebo-Arm-Vergleich wurde durchgeführt, bei dem der erste Zeitraum (Tag 1 bis Tag 8, Gabe von Placebo an Tag 1) mit dem zweiten Zeitraum (Tag 8 bis Tag 15, Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8) verglichen wurde. Der Zeitraum der ersten zwei Wochen des Placebo-Arms wurde als zwei aufeinander folgende Behandlungsperioden betrachtet. Da 3 Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms kein Open-label Spesolimab an Tag 8 erhielten, wurde deren Ansprechen auf vier verschiedene Weisen in vier Szenarien imputiert (keine/keiner spricht an, eine/einer spricht an, 2 sprechen an, alle sprechen an). Für den Vergleich der „Behandlungsperioden“ wurde eine bedingte logistische Regression durchgeführt und das OR mit einseitigen 97,5%-KI und einseitigen p-Werten berechnet. Das verwendete Estimand-Konzept ist EN-ID8-NRI.

Analysen nach Behandlungsgruppen, inklusive Open-label Spesolimab

Um den Verlauf über die Zeit auch für die Patientinnen und Patienten, die zu Tag 8 Open-label Spesolimab erhielten, darzustellen, werden folgende Behandlungsgruppen dargestellt:

- Randomisiert zu Placebo und Open-label Spesolimab an Tag 8
- Bis zu zwei Dosen: Randomisiert zu Spesolimab (und Open-label Spesolimab an Tag 8)
- Randomisiert zu Spesolimab, kein Open-label Spesolimab an Tag 8
- Randomisiert zu Spesolimab und Open-label Spesolimab an Tag 8

Über die Zeitpunkte Baseline, Tag 8, Woche 2, Woche 3, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 werden die jeweiligen Anteile der Endpunktkategorien für die vier Behandlungsgruppen dargestellt. Eine weitere Kategorie bildet dabei die Gabe von Ausweich-/Rescue-Medikation. Die Darstellung erfolgt sowohl in tabellarischer Form (in Anhang 4-G), als auch grafisch. Das verwendete Estimand-Konzept ist EN-ID8-NRI.

Ereigniszeitanalysen zu Prä- und Post-Spesolimab

In einem historischen Vergleich wird die Zeit bis zur Pustelfreiheit (entspricht Zeit bis zum GPPGA-Pustelwert 0) vor und nach der Behandlung mit Spesolimab verglichen. Für die Daten vor der Behandlung mit Spesolimab (Prä-Spesolimab) haben die Patientinnen und Patienten bei der Screening-Visite Angaben in Kategorien zu vergangenen Schüben gemacht. Analysiert wurden die typischen und die schwersten Schübe. Diese kategorischen Angaben wurden auf drei verschiedene Weisen in feste Zeitpunkte entsprechend Tabelle 4-9 transformiert.

Tabelle 4-9: Transformierung der Kategorien der Zeit bis zur Pustelfreiheit Prä-Spesolimab in exakte Zeitpunkte

Ursprüngliche Kategorie für Prä-Spesolimab	Mittelpunkt (Tage)	Linke Grenze (Tage)	Rechte Grenze (Tage)
<1 Woche	4	1	7
1-2 Wochen	11	8	14
3-4 Wochen	25	22	28
5-8 Wochen	46	36	56
9-12 Wochen	74	64	84
>12 Wochen	140	85	196

Für die Daten nach der Behandlung mit Spesolimab (Post-Spesolimab) wird die Zeit bis zur Pustelfreiheit betrachtet, wie sie in der Studie erhoben wurde. Als Startzeitpunkt wurde das Datum der ersten Behandlung mit Spesolimab (Randomisierung, Open-label-Gabe an Tag 8 oder Rescue-Medikation) festgelegt.

In das Shared-Frailty-Cox-Modell geht die Zeit bis zur Pustelfreiheit als abhängige Variable und die Variable mit den Kategorien „Prä-Spesolimab“ und „Post-Spesolimab“ als unabhängige Variable ein. Durch das Hinzufügen eines zufälligen Effekts für die Patientin oder den Patienten werden die abhängigen Stichproben berücksichtigt. Dabei wird ein Penalized-Partial-Likelihood-Ansatz angewandt und mittels Lognormal-Verteilung die Frailty-Verteilung modelliert.

Das Analyse-Set basiert auf dem Randomized Set, jedoch werden nur solche Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mindestens einmal mit Spesolimab behandelt wurden.

Die Ergebnisse werden unter Angabe der Mediane mit zugehörigen 95%-KI, Hazard Ratio (HR) mit zugehörigen 95%-Wald-KI und p-Wert aus dem Wald-Test, dargestellt. Grafisch dargestellt werden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven.

Das verwendete Estimand-Konzept ist OC-IR.

Analysen unerwünschter Ereignisse

Zum Vergleich der UE zwischen den beiden Studienarmen wird dieselbe Methodik wie bei den binären Endpunkten angewandt, mit dem Unterschied, dass als Estimand-Konzept OC gewählt

ist. Weiterhin werden Inzidenzraten für jeden Zeitpunkt (Anzahl an Ereignissen pro 100 Patientenjahre) zusammen mit der Zeit unter Risiko (in Patientenjahren, in Anhang 4-G) für beide Behandlungen dargestellt.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden gemäß den „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG nur dann dargestellt, wenn mindestens zehn Patientinnen und Patienten pro Subgruppe (addiert über die Studienarme) vorliegen und im Falle binärer Daten und Ereigniszeitanalysen zusätzlich mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen (addiert über die Studienarme) vorliegen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). Für die Analyse der UE auf SOC/PT-Ebene wurden Subgruppenanalysen gemäß Dossievorlage nur dann durchgeführt, wenn der jeweilige Schätzer in der Gesamtpopulation zum Vergleich von Spesolimab zur Vergleichstherapie statistisch signifikant war.

Für ergänzend dargestellte Analysen (Intra-Placebo-Arm-Vergleich, Analysen nach Behandlungsgruppen, inklusive Open-label Spesolimab, Analysen zu Prä- und Post-Spesolimab, GPPGA-Pustelwert 0 zu Tag 2 und 3) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Das Auftreten von Effektmodifikationen wird anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu werden für die binären Analysen Cochran's Q-Test angewandt, falls in jeder Subgruppenkategorie die Anzahl der Ereignisse für jede Behandlungsgruppe größer als Null war.

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 Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher

⁷ 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.

weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,7} 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.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie dargestellt wird.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

Um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich der Analysepopulation sowie relevanter methodischer Entscheidungen im Rahmen der Datenerfassung bzw. der Analysen zu untersuchen, wurden für den Studienbericht der EFFISAYIL[®] 1 Studie folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Tabelle 4-10: Übersicht der Sensitivitätsanalysen in der Studie EFFISAYIL[®] 1

Endpunkt	Estimand
GPPGA und GPPASI (binäre Analysen)	EN-BRI EN-EM EN-PC-NRI EN-NRI auf PPS EN-NRI logistische Regression
Andere binäre Analysen	EN-BRI
Stetige Analysen	EC-MMRM EC-LOCF
Definitionen von EN-BRI, EN-PC und EC: s. Tabelle 4-11 BRI: Best Response Imputation; EM: Exhaustive Method; EN: Estimand; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NRI: Non-Response Imputation; PPS: Per-Protocol-Set	

Tabelle 4-11: Definition der Estimands der Sensitivitätsanalysen in der Studie EFFISAYIL® 1

Estimand	Definition	Tod	Jegliche Ausweichmedikation	Open-label Spesolimab an Tag 8	Rescue-Medikation mit Spesolimab	Unerlaubte Medikation aus anderem Grund
EN-BRI	Non-Responder, falls eines der folgenden vor Erhebung des Endpunkts eintrat:	x	x	x	x	
EN-NRI	Non-Responder, falls eines der folgenden vor Erhebung des Endpunkts eintrat:	x	x	x	x	
EN-PC	Non-Responder, falls eines der folgenden vor Erhebung des Endpunkts eintrat:	x	x	x	x	
	Zusätzlich: Zensierung jeglicher Daten nach:					x
EC	Zensierung jeglicher Daten nach:	x	x	x	x	
BRI: Best Response Imputation; EN: Estimand; NRI: Non-Response Imputation						

Die in der Studiendokumentation präspezifizierten Sensitivitätsanalysen lieferten konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen, werden für dieses Dossier aber als nicht relevant eingestuft und daher nicht 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.

Folgende Subgruppenanalysen werden in diesem Dossier für alle Endpunkte dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), sofern sie den methodischen Vorgaben entsprechen und die Endpunkte nicht nur supportiv herangezogen werden:

1. Geschlecht (männlich vs. weiblich)
2. Alter (≥ 50 Jahre vs. < 50 Jahre)
3. Abstammung (Asiatisch vs. Kaukasisch)
4. Region (Europa, Afrika und die USA vs. Asien [inkl. Japan])
5. Body Mass Index (BMI) (< 25 kg/m² vs. 25 bis < 30 kg/m² vs. ≥ 30 kg/m²)
6. Vorliegen einer krankheitsbegünstigenden Variation von Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist-Gen (IL-36RN) (ja vs. nein)
7. Baseline GPPGA-Pustelwert (< 4 vs. 4)
8. Baseline GPPGA-Gesamtwert (3 vs. 4)
9. Baseline Plaque-Psoriasis (ja vs. nein)

10. Hintergrundmedikation vor Randomisierung (ja vs. nein)
11. Baseline Schmerz-VAS (≤ 40 vs. > 40)
12. Leberfunktionsstörung (ja vs. nein)
13. Nierenfunktionsstörung (Stufe 1 vs. 2 vs. 3 vs. 4 vs. 5)

Die Subgruppenanalyse Baseline Japanese Dermatological Association (JDA) GPP Severity Index (mild vs. moderat vs. schwer) wird als nicht relevant eingestuft und daher nicht dargestellt, da diese Einstufung nur im japanischen Versorgungskontext angewendet wird.

Präspezifiziert waren für die Subgruppe Alter die Trennpunkte < 50 Jahre, 50 bis < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre. Da nur 2 Patientinnen und Patienten mindestens 65 Jahre alt waren, wurde für diese Nutzenbewertung die Kategorisierung < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre gewählt. Bezüglich der Subgruppe Abstammung war eine dritte Kategorie „Andere“ präspezifiziert, die keine Patientinnen und Patienten enthielt. Die Region war als Subgruppe nicht präspezifiziert, teilte sich jedoch in USA (3 Patientinnen und Patienten), Japan (2 Patientinnen und Patienten), Asien (ohne Japan, 25 Patientinnen und Patienten), Europa (16 Patientinnen und Patienten), Afrika (7 Patientinnen und Patienten) und Südamerika (keine Patientinnen und Patienten) auf. Da sich in den einzelnen Regionen zu wenig Personen für eine Subgruppenanalyse befanden, wurden die Regionen Post hoc in Europa, USA und Afrika versus Japan und Asien (ohne Japan) neu kategorisiert. Die Wahl aller Trennpunkte für die restlichen Subgruppenanalysen basiert auf der Präspezifizierung der Trennpunkte der Studie EFFISAYIL[®] 1.

Die Daten im Studienbericht zur EFFISAYIL[®] 1 enthalten Informationen zum IL-36RN-Mutationsstatus aller zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichts sequenzierten Patientinnen und Patienten. Nach der ursprünglichen Sequenzierung des IL-36RN-Status waren nicht genügend Patienten in beiden Subgruppen, um den Anforderungen des IQWiG gerecht zu werden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). Durch Nachsequenzierungen im Zuge eines Biomarker-Reports waren die Subgruppen hinsichtlich des IL-36RN-Status größer und erfüllten damit die Anforderungen des IQWiG. Die Analysen zu dieser Subgruppe werden im Anhang 4-G dargestellt.

Subgruppenanalysen nach Zentren wurden nicht durchgeführt, da diese aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen pro Zentrum nicht aussagekräftig gewesen wären.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ 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)¹² und Rücker (2012)¹³ 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 ist¹⁴.

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^{15, 16, 17}.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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

¹⁷ 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.

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.*
- *Genauere 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 4-12: 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
EFFISAYIL® 1 (1368-0013)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Monate (+Follow-up)	Spesolimab 900 mg i. v., Placebo (inkl. Möglichkeit der Ausweichmedikation) ^a
a: Spesolimab 900 mg i. v. konnten im ersten Schub bei GPP als Rescue-Behandlung gegeben werden. GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 15.11.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

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.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Spesolimab wurde am 16.11.2022 durchgeführt und ergab insgesamt 129 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten (32) verblieben 97 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 96 Publikationen als nicht relevant bewertet, die eine verbliebene Publikation wurde im Volltext gesichtet. Auf Volltext-Ebene wurde die Publikation als nicht relevant ausgeschlossen. Der Ausschlussgrund ist in Anhang 4-B dokumentiert. Eine direkt vergleichende RCT von Spesolimab gegenüber der zVT systemische Glukokortikoide wurde nicht identifiziert (siehe Abbildung 4-4).

Die Ergebnisse der Suchen nach RCT für indirekte Vergleiche sind im Abschnitt 4.3.2.1.1.2 dokumentiert.

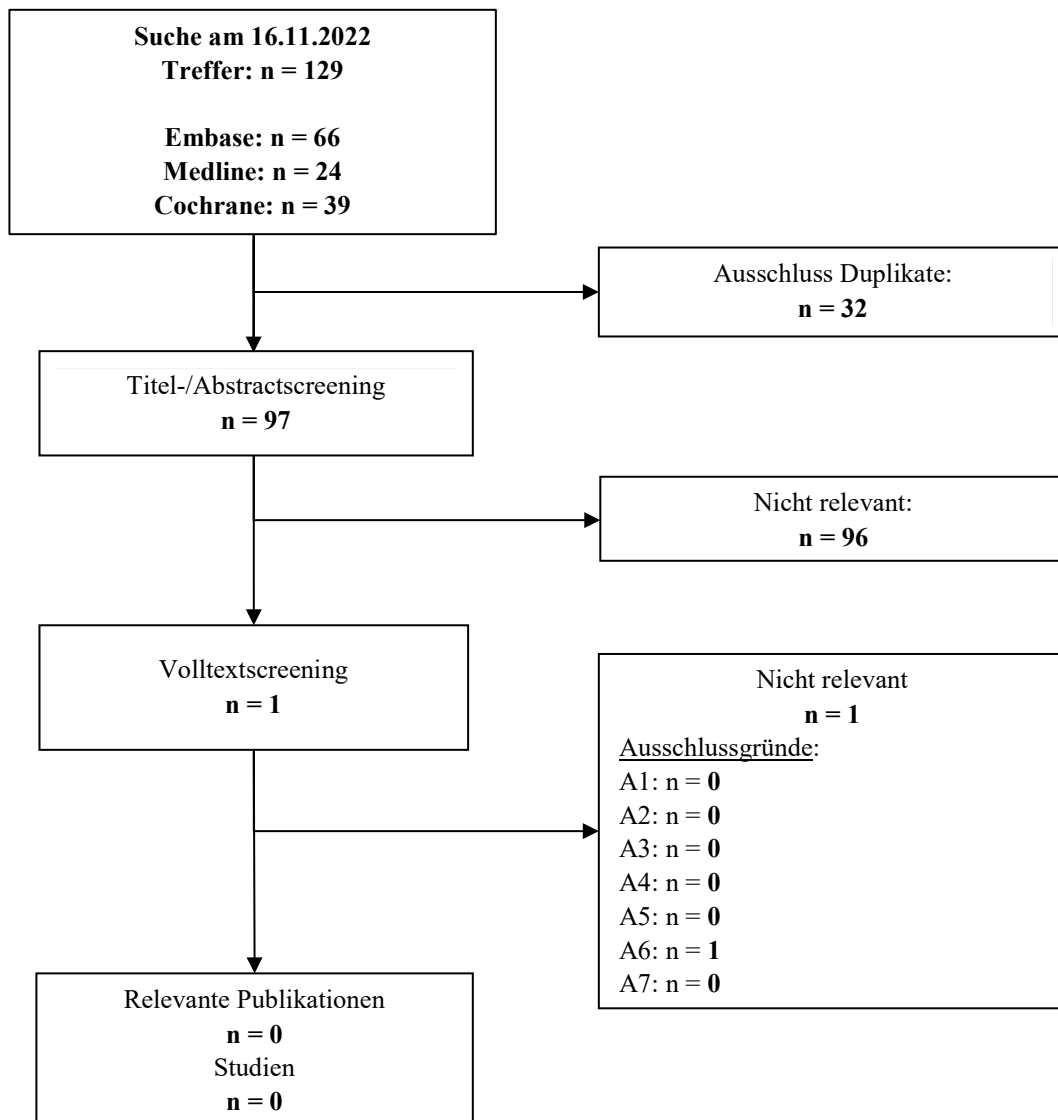


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-12) 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 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP und EU-CTR ergab keine relevanten Treffer für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Spesolimab gegenüber der zVT systemische Glukokortikoide. Da anderweitig keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Spesolimab gegenüber der zVT systemische Glukokortikoide identifiziert werden konnten, erfolgte keine Suche nach Einträgen in der Studienergebnisdatenbank AMIce und im Suchportal der EMA.

Die Ergebnisse der Suchen nach RCT für indirekte Vergleiche sind im Abschnitt 4.3.2.1.1.3 dokumentiert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurden am 15.11.2022 durchgeführt.

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 4-12) 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 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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.

Da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Spesolimab gegenüber der zVT systemische Glukokortikoide identifiziert werden konnte, wurde die Internetseite des G-BA diesbezüglich am 15.11.2022 nicht durchsucht.

Die Ergebnisse der Suchen nach RCT für indirekte Vergleiche sind im Abschnitt 4.3.2.1.1.4 dokumentiert.

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 4-16: 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])
placebokontrolliert						
EFFISAYIL [®] 1 ^{e,f}	Ja	Ja	Nein	Ja (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021d)	Ja (WHO ICTRP, 2019; WHO ICTRP, 2021; ClinicalTrials.gov, 2022; EUCTR, 2022)	Ja (Bachelez et al., 2021; Morita et al., 2022)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

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])
<p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die Studie wurde über die Studienliste des pharmazeutischen Unternehmers sowie in der Informationsbeschaffung zu indirekten Vergleichen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1) identifiziert.</p> <p>f: Die Patientinnen und Patienten konnten bei Nicht-Verbesserung der Erkrankung zu jedem Zeitpunkt eine Therapie nach Maßgabe der/des behandelnden Ärztin/Arztes erhalten. Somit war es möglich, dass den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern systemische Glukokortikoide verabreicht wurden.</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)</p>						

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.

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

Tabelle 4-17: 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
EFFISAYIL® 1	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, multizentrisch, Phase-II	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem akuten mittelschweren bis schweren Schub	Spesolimab (N=35) Placebo (N=18)	Studiendauer: maximal 12+16 Wochen (für Patientinnen und Patienten, die nicht an der Verlängerungsstudie teilnehmen)	26 Zentren in den folgenden 11 Ländern: China, Deutschland, Frankreich, Japan, Malaysia, Schweiz, Singapur, Taiwan, Thailand, Tunesien, Vereinigte Staaten 02/2019-01/2021	Primärer Endpunkt: GPPGA-Pustelwert 0 (vollständige Pustelfreiheit) zu Woche 1 Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1 zu Woche 1 und Woche 4 • GPPGA-Pustelwert 0 zu Woche 4 • GPPGA-Gesamtwert und – Pustelwert über die Zeit • GPPASI zu Woche 1 und 4 und über die Zeit • Schmerz-VAS zu Woche 4 und über die Zeit • FACIT-Fatigue zu Woche 4 und über die Zeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • PSS zu Woche 4 und über die Zeit • EQ-5D VAS über die Zeit • DLQI über die Zeit • GPPGA und GPPASI nach Gabe von Open-label Spesolimab • UE
<p>DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; PSS: Psoriasis Symptom Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Spesolimab	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
EFFISAYIL® 1	Einzel-dosis 900 mg Spesolimab i. v. an Tag 1	Einzel-dosis Placebo i. v. an Tag 1	Bei Nicht-Verbesserung der Erkrankung konnte nach Ermessen des Prüfarztes eine Therapie nach Wahl als Ausweichmedikation zu jedem Zeitpunkt gegeben werden. Hierzu gehörten auch systemische Glukokortikoide, die vom G-BA als geeignete zVT erachtet werden. An Tag 8 war eine einmalige Gabe von 900 mg Spesolimab Open-label möglich, falls ein GPPGA-Gesamtwert ≥ 2 und ein GPPGA-Pustelwert ≥ 2 vorlagen. Nach Tag 8 bis Woche 12 war die Gabe einer Einzel-dosis Spesolimab als Rescue-Medikation möglich, falls nach einem klinischen Ansprechen (GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1) der GPPGA-Gesamtwert um ≥ 2 Punkte und der GPPGA-Pustelwert auf einen Wert ≥ 2 angestiegen waren. Dies war nur einmal möglich, bei weiteren Schüben wurde eine Ausweichmedikation nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; i.v: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation – Disposition der Patientinnen und Patienten (Enrolled Set)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab	Placebo
Disposition der Patientinnen und Patienten, n (%)		
Eingeschlossen	85	
Randomisiert	35	18
Behandelt	35 (100,0)	18 (100,0)
Vorliegende relevante Protokollabweichungen	9 (25,7)	4 (22,2)
Einschlusskriterium nicht erfüllt	1 (2,9)	0 (0,0)
Behandlung mit untersagtem Arzneimittel	8 (22,9)	4 (22,2)
Planmäßig die Studie beendet	32 (91,4)	17 (94,4)
Studie vorzeitig abgebrochen	3 (8,6)	1 (5,6)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab	Placebo
Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch, n (%)		
Rückzug der Einwilligungserklärung	2 (5,7)	1 (5,6)
Anderer Grund	1 (2,9)	0 (0,0)
Verlust des Follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Behandlungsgruppe (und Subgruppe) Quelle: (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021d)		

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation – Gabe einer Ausweichmedikation, Open-label Spesolimab an Tag 8 oder Spesolimab als Rescue-Medikation (Randomized Set)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
Vor Tag 8 (Woche 1)		
Gabe einer Ausweichmedikation, n (%)	2 (5,7)	1 (5,6)
systemische Glukokortikoide, n (%)	0 (0,0)	1 (5,6)
andere Medikation, n (%)	2 (5,7)	1 (5,6)
Vor Woche 4		
Gabe von Spesolimab, n (%)	13 (37,1)	15 (83,3)
Open-label Spesolimab an Tag 8, n (%)	12 (34,3)	15 (83,3)
als Rescue-Medikation nach Tag 8, n (%)	1 (2,9)	0 (0,0)
Gabe einer Ausweichmedikation, n (%)	4 (11,4)	4 (22,2)
systemische Glukokortikoide, n (%)	0 (0,0)	1 (5,6)
andere Medikation, n (%)	4 (11,4)	4 (22,2)
Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8, Gabe einer Ausweichmedikation und/oder Gabe von Spesolimab als Ausweichmedikation, n (%)	15 (42,9)	16 (88,9)
In der Behandlungsphase (d. h. vor Woche 12, inkl. vor Woche 4)		
Gabe von Spesolimab, n (%)	14 (40,0)	16 (88,9)
Open-label Spesolimab an Tag 8, n (%)	12 (34,3)	15 (83,3)
als Rescue-Medikation nach Tag 8, n (%)	4 (11,4)	2 (11,1)
Gabe einer Ausweichmedikation, n (%)	6 (17,1)	5 (27,8)
systemische Glukokortikoide, n (%)	0 (0,0)	1 (5,6)
andere Medikation, n (%)	6 (17,1)	5 (27,8)
N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe)		

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation – Ausmaß der Exposition gegenüber Spesolimab bzw. Placebo an Tag 1 und Open-label Spesolimab an Tag 8 (Randomized Set)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab	Placebo
Gesamtdosis (mg) der Studienmedikation an Tag 1		
N	35	18
Mittelwert (SD)	895,1 (20,2)	0,0 (0,0)
Median (Min; Max)	900 (810; 900)	0,0 (0; 0)
Gesamtdosis (mg) Open-label Spesolimab an Tag 8		
N	12	15
Mittelwert (SD)	900 (0,0)	888 (46,5)
Median (Min; Max)	900 (900; 900)	900 (720; 900)
N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)		

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation – Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
Geschlecht, n (%)		
Männlich	14 (40,0)	3 (16,7)
Weiblich	21 (60,0)	15 (83,3)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	16 (45,7)	13 (72,2)
Kaukasisch	19 (54,3)	5 (27,8)
Region, n (%)		
Europa, Afrika und USA	21 (60,0)	5 (27,8)
Asien	14 (40,0)	13 (72,2)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	43,2 (12,1)	42,6 (8,4)
Median (Min; Max)	41,0 (21; 69)	41,5 (30; 57)
Alter, n (%)		
<50 Jahre	24 (68,6)	14 (77,8)
50-<65 Jahre	9 (25,7)	4 (22,2)
≥65 Jahre	2 (5,7)	0 (0,0)
BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	27,36 (7,64)	26,29 (9,62)
Median (Min; Max)	26,17 (17,4; 54,7)	24,87 (15,7; 53,4)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
BMI, n (%)		
<25 kg/m ²	15 (42,9)	9 (50,0)
25-<30 kg/m ²	10 (28,6)	6 (33,3)
≥30 kg/m ²	10 (28,6)	3 (16,7)
Raucherstatus		
Nieraucher	24 (68,6)	14 (77,8)
Ehemaliger Raucher	2 (5,7)	2 (11,1)
Raucher	9 (25,7)	2 (11,1)
Nierenfunktion basierend auf eGFR/CLCR, n (%)		
Normaler GFR	26 (74,3)	16 (88,9)
Milde Funktionseinschränkung	6 (17,1)	1 (5,6)
Mittelgradige Insuffizienz	1 (2,9)	0 (0,0)
Hochgradige Insuffizienz	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	2 (5,7)	1 (5,6)
Leberfunktionseinschränkung, n (%)		
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	32 (91,4)	18 (100,0)
Fehlend	3 (8,6)	0 (0,0)
BMI: Body Mass Index; eGFR/CLCR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)/Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)		

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation – Genvariationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
Vorliegen einer krankheitsbegünstigenden Variation von IL-36RN, n (%)		
Ja	8 (22,9)	6 (33,3)
Nein	21 (60,0)	11 (61,6)
DNS-Sequenzierung liegt nicht vor	6 (17,1)	1 (5,6)
Vorliegen einer krankheitsbegünstigenden Variation von CARD14, n (%)		
Ja	5 (14,3)	0 (0,0)
Nein	24 (68,6)	17 (94,4)
DNS-Sequenzierung liegt nicht vor	6 (17,1)	1 (5,6)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
Vorliegen einer krankheitsbegünstigenden Variation von AP1S3, n (%)		
Ja	1 (2,9)	0 (0,0)
Nein	28 (80,0)	17 (94,4)
DNS-Sequenzierung liegt nicht vor	6 (17,1)	1 (5,6)
AP1S3: Adaptor-Related Protein Complex 1 Subunit Sigma 3; CARD14: Caspase-Rekrutierungsdomänen-Protein 14 (Caspase Recruitment Domain Family Member 14); DNS: Desoxyribonukleinsäure; IL-36RN: Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist-Gen; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) Quelle: (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021c)		

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation – Scores zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
GPPGA-Gesamtwert, n (%)		
3	28 (80,0)	15 (83,3)
4	7 (20,0)	3 (16,7)
GPPGA-Pustelwert, n (%)		
<4	22 (62,9)	12 (66,7)
4	13 (37,1)	6 (33,3)
GPPASI-Gesamtwert		
Mittelwert (SD)	27,8 (13,44)	24,1 (15,21)
Median (Min; Max)	27,4 (7,5; 54,2)	20,90 (5,2; 68,8)
GPPASI-Pustelschwere		
Mittelwert (SD)	2,35 (0,84)	1,97 (0,83)
Median (Min; Max)	2,25 (1,0; 4,0)	2,13 (0,8; 3,8)
Schmerz-VAS, n (%)		
≤40	1 (2,9)	2 (1,1)
>40	34 (97,1)	16 (88,9)
PSS		
Mittelwert (SD)	10,4 (3,56)	10,3 (3,07)
Median (Min; Max)	11,0 (3; 16)	10,5 (2; 16)
FACIT-Fatigue		
Mittelwert (SD)	18,1 (14,22)	19,0 (14,90)
Median (Min; Max)	14,0 (1; 49)	18,0 (0; 49)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
EQ-5D VAS		
Mittelwert (SD)	42,5 (23,09)	45,0 (21,14)
Median (Min; Max)	40,0 (0; 90)	50,0 (5; 75)
DLQI		
Mittelwert (SD)	19,6 (7,07)	19,1 (7,09)
Median (Min; Max)	19,5 (2; 30)	19,5 (5; 30)
DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); PSS: Psoriasis Symptom Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VAS: visuelle Analogskala		

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulation – Charakteristika des aktuellen Schubes der GPP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35^a	Placebo N=18
Auslöser des Schubes, n (%)		
Therapie abgesetzt	11 (31,4)	9 (50,0)
Steroide abgesetzt	1 (2,9)	1 (5,6)
Stress	4 (11,4)	1 (5,6)
Infektion	1 (2,9)	1 (5,6)
Schwangerschaft	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	17 (48,6)	6 (33,3)
Symptome/Status, n (%)		
Pusteln		
Verschlechtert	14 (40,0)	10 (55,6)
Neues Auftreten	17 (48,8)	7 (38,9)
Keine Veränderung	3 (8,6)	1 (5,6)
Hautrötung		
Verschlechtert	19 (54,3)	11 (61,6)
Neues Auftreten	11 (31,4)	4 (22,2)
Keine Veränderung	4 (11,4)	3 (16,7)
Schuppung		
Verschlechtert	16 (45,7)	11 (61,1)
Neues Auftreten	12 (34,3)	3 (16,7)
Keine Veränderung	6 (17,1)	4 (22,2)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35^a	Placebo N=18
Systemische Komponenten		
Verschlechtert	12 (34,3)	8 (44,4)
Neues Auftreten	12 (34,3)	4 (22,2)
Keine Veränderung	10 (28,6)	6 (33,3)
C-reaktives Protein		
<0,3 mg/dl	3 (8,6)	1 (5,6)
0,3-7 mg/dl	17 (48,6)	11 (61,1)
≥7 mg/dl	11 (31,4)	4 (22,2)
Fehlend	3 (8,6)	2 (11,1)
Leukozyten		
<10.000 /µl	14 (40,0)	6 (33,3)
10.000-15.000 /µl	14 (40,0)	8 (44,4)
≥15.000 /µl	4 (11,4)	2 (11,1)
Fehlend	2 (5,7)	2 (11,1)
Albumin		
≥3,8 g/dl	23 (65,7)	14 (77,8)
3-3,8 g/dl	7 (20,0)	2 (11,1)
<3,0 g/dl	1 (2,9)	0 (0,0)
Fehlend	3 (8,6)	2 (11,1)
Körpertemperatur		
<37,5°C	23 (65,7)	15 (83,3)
37,5-38,5°C	7 (20,0)	3 (16,7)
>38,5°C	4 (11,4)	0 (0,0)
a: Die Angaben fehlen von einer Patientin bzw. einem Patienten des Spesolimab-Arms, da kein bestätigter Schub der GPP vorlag (Protokollabweichung). GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulation – Vorgeschichte der GPP (Randomized Set)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
Zeit seit der ersten Diagnose, n (%)		
≤1 Jahr	10 (28,6)	6 (33,3)
>1 Jahr bis ≤5 Jahre	4 (11,4)	3 (16,7)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
>5 Jahre bis ≤10 Jahre	4 (11,4)	3 (16,7)
>10 Jahre	17 (48,8)	6 (33,3)
Durchschnittliche Anzahl an Schüben im Jahr		
Mittelwert (SD)	3,3 (3,6)	3,8 (3,4)
Median (Min; Max)	2,0 (0; 14)	3,0 (1; 12)
Zeit mit betroffener Haut/Pusteln auf der Haut im letzten Jahr, n (%)		
<1 Woche	2 (5,7)	2 (11,1)
1-2 Wochen	7 (20,0)	4 (22,2)
3-4 Wochen	4 (11,4)	4 (22,2)
5-8 Wochen	4 (11,4)	1 (5,6)
9-12 Wochen	2 (5,7)	0 (0,0)
>12 Wochen	8 (22,9)	5 (27,8)
Fehlend	8 (22,9)	2 (11,1)
Zeit mit vollständig reiner Haut im letzten Jahr, n (%)		
<1 Woche	8 (22,9)	5 (27,8)
1-2 Wochen	0 (0,0)	1 (5,6)
3-4 Wochen	4 (11,4)	1 (5,6)
5-8 Wochen	2 (5,7)	0 (0,0)
9-12 Wochen	0 (0,0)	2 (11,1)
>12 Wochen	10 (28,6)	6 (33,3)
Fehlend	11 (31,4)	3 (16,7)
GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); SD: Standardabweichung (Standard Deviation)		

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulation – Vorgeschichte anderer Erkrankungen von Interesse (Randomized Set)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
Gegenwärtige oder in der Vergangenheit aufgetretene Psoriasis, n (%)		
Ja	24 (68,6)	14 (77,8)
Nein	8 (22,9)	3 (16,7)
Fehlend/unbekannt	3 (8,5)	1 (5,6)
Gegenwärtige oder in der Vergangenheit aufgetretene Arthritis, n (%)		
Ja	8 (22,9)	5 (27,8)
Nein	23 (65,7)	11 (61,1)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
Fehlend/unbekannt	4 (11,4)	2 (11,1)
Anzeichen einer chronischen Plaque-Psoriasis im letzten Jahr, n (%)		
Nein	24 (68,6)	14 (77,8)
Ja, aktuell keine	5 (14,3)	1 (5,6)
Ja, fortlaufend	6 (17,1)	3 (16,7)
Pusteln nur im Bereich der Plaques	1 (2,9)	0 (0,0)
Pusteln nur außerhalb der Plaques	1 (2,9)	0 (0,0)
Pusteln in beiden Bereichen	4 (11,4)	3 (16,7)
Behandelt für chronische Plaque-Psoriasis	9 (25,7)	2 (11,1)
Schwere der chronischen Plaque-Psoriasis		
mild	7 (20,0)	1 (5,6)
moderat	2 (5,7)	2 (11,1)
schwer	2 (5,7)	1 (5,6)
N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe)		

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulation – Begleitmedikation berichtet für mindestens 3 Patientinnen und Patienten (Randomized Set)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
Begleitmedikation angefangen vor Randomisierung, n (%)		
Mindestens eine Begleitmedikation	23 (65,7)	8 (44,4)
Metformin	3 (8,6)	0 (0,0)
Pantoprazol	3 (8,6)	0 (0,0)
Cefuroxim	3 (8,6)	0 (0,0)
Cetirizin	2 (5,7)	1 (5,6)
Loratadin	2 (5,7)	1 (5,6)
Begleitmedikation angefangen in der Behandlungsphase^a, n (%)		
Mindestens eine Begleitmedikation	28 (80,0)	15 (83,3)
Topische Arzneimittel		
Emulgierendes Wachs; Paraffinöl; Vaseline	4 (11,4)	2 (11,1)
Betamethason; Calcipotriol	3 (8,6)	1 (5,6)
Betamethason	3 (8,6)	0 (0,0)
Silbersulfadiazin	4 (11,4)	0 (0,0)
Vaseline	3 (8,6)	0 (0,0)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
Fusidinsäure	2 (5,7)	1 (5,6)
Systemische Arzneimittel		
Paracetamol	20 (57,1)	11 (61,1)
Cetirizin	6 (17,1)	0 (0,0)
Folsäure	1 (2,9)	5 (27,8)
Amoxicillin; Clavulansäure	3 (8,6)	1 (5,6)
Cefuroxim	3 (8,6)	1 (5,6)
Enoxaparin-Natrium	3 (8,6)	0 (0,0)
Hydroxyzin	3 (8,6)	0 (0,0)
Ciclosporin	2 (5,7)	1 (5,6)
Ebastin	2 (5,7)	1 (5,6)
Furosemid	2 (5,7)	1 (5,6)
Ciprofloxacin	1 (2,9)	2 (11,1)
Pristinamycin	1 (2,9)	2 (11,1)
Methotrexat	0 (0,0)	3 (16,7)
a: Beinhaltet nicht vom Prüfarzt gegebene Ausweichmedikation		
N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe)		

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulation – Hintergrundmedikation für GPP (gegeben während Screening, abgebrochen vor Randomisierung) (Randomized Set)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab N=35	Placebo N=18
Hintergrundmedikation für GPP, n (%)		
Ja	15 (42,9)	8 (44,4)
Nein	20 (57,1)	10 (55,6)
GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe)		

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.

EFFISAYIL[®] 1 Studiendesign

EFFISAYIL[®] 1 ist eine randomisierte, parallele, placebokontrollierte doppelblinde multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Spesolimab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub. Die Studie wurde in 26 Zentren in Europa, Afrika, den USA und Asien durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte blockweise im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Region (Japan vs. Nicht-Japan) in die Behandlungsarme Spesolimab und Placebo.

An Tag 1 wurde den Patientinnen und Patienten verblindet eine Einzeldosis 900 mg Spesolimab bzw. Placebo intravenös verabreicht. Zusätzlich konnten die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes eine Therapie nach Wahl als Ausweichmedikation erhalten. Die Ausweichmedikation war nicht eingeschränkt und somit war es möglich, dass den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern systemische Glukokortikoide verabreicht wurden, wie in der zVT durch den G-BA benannt¹⁸. An Tag 8 war eine einmalige Gabe von 900 mg Spesolimab Open-label in beiden Behandlungsarmen möglich, falls ein GPPGA-Gesamtwert ≥ 2 und ein GPPGA-Pustelwert ≥ 2 vorlagen. Nach Tag 8 bis Woche 12 war die Gabe einer Einzeldosis Spesolimab als Rescue-Medikation in beiden Behandlungsarmen möglich, falls nach einem klinischen Ansprechen (GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1) der GPPGA-Gesamtwert um ≥ 2 Punkte und der GPPGA-Pustelwert auf einen Wert ≥ 2 angestiegen waren. Dies war nur einmal möglich, bei weiteren Schüben wurde eine Therapie nach Wahl als Ausweichmedikation nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes verabreicht.

Bei einem Übergang in die Open-label Verlängerungsstudie erfolgte die Nachbeobachtung bis zur ersten Gabe der Studienmedikation in der Verlängerungsstudie (mindestens bis Woche 12). Alle anderen Patientinnen und Patienten wurden 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. Open-label Spesolimab ab Tag 8 nachverfolgt (Woche 16 bis Woche 28).

Der Fokus zur Beurteilung der Wirksamkeit lag auf der Vollständigen Pustelfreiheit (GPPGA-Pustelwert 0) und dem GPPGA-Gesamtwert zu Woche 1. Zu den sekundären Endpunkten gehörten GPPASI und patientenberichtete Endpunkte wie die Schmerz-VAS, FACIT-Fatigue, PSS, EQ-5D VAS und DLQI. Die Sicherheit wurde anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen untersucht.

¹⁸ Innerhalb der ersten Woche nach Randomisierung erhielt ein/e Patientin/Patient im Placebo-Arm ein systemisches Glukokortikoid als Ausweichmedikation (siehe Tabelle 4-20).

Studienpopulation

Gescreent wurden insgesamt 85 Patientinnen und Patienten, wovon 53 im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden, 35 in den Spesolimab-Arm, 18 in den Placebo-Arm. Alle Analysen erfolgten auf diesem RS, was auch dem SAF entspricht.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogene Zielpopulation entspricht der Studienpopulation.

Demografische Charakteristika und andere Baseline-Charakteristika

Im Spesolimab-Arm waren 60% der Patientinnen und Patienten weiblich, im Placebo-Arm lag dieser Anteil bei ca. 83%. Etwas mehr als die Hälfte der mit Spesolimab behandelten Patientinnen und Patienten waren kaukasischer Abstammung, die Übrigen waren asiatischer Abstammung. Patientinnen und Patienten mit asiatischer Abstammung überwogen (ca. 72%) im Placebo-Arm. Bezüglich des Alters gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen; das mediane Alter lag bei 41 Jahren im Spesolimab- und bei 41,5 Jahren im Placebo-Arm. Bezüglich des BMI unterschieden sich die Arme nur leicht. Etwa drei Viertel aller Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm und ca. 89% im Placebo-Arm hatten keine Einschränkung der Nierenfunktion. Eine Leberfunktionseinschränkung trat bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten auf. Bezüglich vorliegender Genvariationen konnte bei 8 mit Spesolimab behandelten Patientinnen und Patienten (ca. 23%) und bei 6 mit Placebo behandelten Patientinnen und Patienten (ca. 33%) eine krankheitsbegünstigende Variation von IL-36RN festgestellt werden.

Krankheitsspezifische Scores

Bezüglich der krankheitsspezifischen Scores gab es zwischen den Behandlungsarmen im Allgemeinen keine Unterschiede. Zu Studienbeginn wiesen 80% im Spesolimab-Arm und ca. 83% im Placebo-Arm einen GPPGA-Gesamtwert von 3 auf, der Rest hatte einen Wert von 4. Grob zwei Drittel der Patientinnen und Patienten (62,9% bzw. 66,7%) wiesen einen GPPGA-Pustelwert von <4 auf. Der mediane GPPASI im Spesolimab-Arm betrug 27,4; dieser Wert lag im Placebo-Arm bei 20,9. Fast alle Patientinnen und Patienten hatten eine Schmerz-VAS von über 40. Auch bezüglich der PSS (Median 11 bzw. 10,5) und des DLQI (Median 19,5 in beiden Behandlungsarmen) unterschieden sich die Behandlungsarme nicht. Der mediane FACIT-Fatigue-Score lag mit 14 Punkten im Spesolimab-Arm etwas niedriger als im Placebo-Arm, in dem der Median bei 18 lag.

Charakteristika des aktuellen Schubes

Die Charakteristika des aktuellen Schubes beschreiben die Schübe aufgrund derer die Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden und die vor der Behandlung mit Spesolimab bzw. Placebo auftraten. Der häufigste Auslöser des aktuellen Schubes war in beiden Behandlungsgruppen das Absetzen der Therapie (ca. 31% im Spesolimab-Arm, 50% im Placebo-Arm), weitere Gründe waren Absetzen von Steroiden, Stress und Infektion. Bei 40% der Patientinnen und Patienten des Spesolimab-Arms hatten sich die bestehenden Pusteln verschlechtert, bei ca. 49% traten sie neu auf. Im Placebo-Arm war eine Verschlechterung der Pusteln bei ca. 56% der Fall, ein Neuauftreten bei etwa 39%. Bezüglich der Hautrötung wurde

eine Verschlechterung aufgrund des aktuellen Schubes bei ca. 54% im Spesolimab-Arm und 62% im Placebo-Arm festgestellt, ein Neuauftreten bei ca. 31% im Spesolimab-Arm und ca. 22% im Placebo-Arm. Die Schuppung war bei etwa 46% im Spesolimab-Arm und bei etwa 61% im Placebo-Arm verschlechtert (neu aufgetreten bei ca. 34% bzw. ca. 17%). Bei gleich vielen in den Spesolimab-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten (12, ca. 34%) hatte sich die systemische Komponente verschlechtert oder war neu aufgetreten, bei 10 Patientinnen und Patienten gab es diesbezüglich keine Veränderung. Im Placebo-Arm erlitten 44% der Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung der systemischen Komponente, ein Gleichbleiben (ca. 33%) war häufiger als ein neues Auftreten (ca. 22%).

Vorgeschichte der GPP und Vorgeschichte anderer Erkrankungen von Interesse

Bei fast der Hälfte der Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm lag die erste Diagnose der GPP über zehn Jahre zurück, bei fast 30% lag die Diagnose im vorangegangenen Jahr. Im Placebo-Arm wurde ein Drittel vor weniger als einem Jahr mit GPP diagnostiziert, ein Drittel vor 1-10 Jahren und ein weiteres Drittel vor über zehn Jahren. Im Median hatten Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm zwei Schübe der GPP, im Placebo-Arm drei Schübe der GPP im Jahr. Bezüglich der Vorgeschichte anderer Erkrankungen von Interesse gab es bei ca. 69% im Spesolimab-Arm und 78% im Placebo-Arm eine in der Vergangenheit oder gegenwärtig aufgetretene nicht weiter spezifizierte Form der Psoriasis. Etwa 23% der mit Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm und ca. 28% im Placebo-Arm hatten eine Vorgeschichte der Arthritis. Der Großteil hatte keine Anzeichen einer chronischen Plaque-Psoriasis im letzten Jahr (ca. 69% vs. 78%). Eine aktuell bestehende Plaque-Psoriasis wiesen ca. 17% in beiden Behandlungsarmen auf.

Begleit- und Hintergrundmedikationen

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Begleitbehandlung vor Randomisierung angefangen haben, betrug im Spesolimab-Arm ca. 66%, im Placebo-Arm ca. 45%. Mindestens eine Begleitmedikation während der Behandlungsphase hat in beiden Behandlungsarmen grob 80% der Patientinnen und Patienten angefangen. Die häufigste Begleitmedikation war hier Paracetamol (ca. 57% bzw. 61%). Bei ca. 43% im Spesolimab-Arm und 44% im Placebo-Arm wurde während des Screenings eine Hintergrundmedikation für die GPP gegeben, aber vor Randomisierung wieder abgesetzt.

Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie mit Cyclosporin und/oder Methotrexat und/oder Retinoiden erhalten haben, konnten diese Therapie bis zur Visite zwei fortsetzen. Ein auftretender Schub unter diesen systemischen Therapien spricht für einen Wirkverlust der aktuellen Therapie und qualifizierte die Patientinnen und Patienten für den Einschluss in die Studie EFFISAYIL® 1.

Disposition und Exposition

Es wurden insgesamt 85 Patientinnen und Patienten gescreent. Randomisiert wurden davon insgesamt 53; 35 in den Spesolimab-Arm und 18 in den Placebo-Arm. Nur drei mit Spesolimab behandelte Patientinnen und Patienten (8,6%) brachen die Studie nach Randomisierung vorzeitig ab, zwei davon durch Rückzug der Einwilligungserklärung, einer aus einem anderen

Grund. Im Placebo-Arm brach ein Patient bzw. eine Patientin die Studie durch den Rückzug der Einwilligungserklärung ab. Innerhalb der ersten Woche wurden zwei Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm und einem Patienten bzw. Patientin im Placebo-Arm Ausweichmedikation nach Maßgabe der Prüffärztin oder des Prüfarztes verabreicht. An Tag 8 war die Einmalgabe von Open-label Spesolimab möglich – diese Option wurde bei ca. 34% der Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm und bei ca. 83% im Placebo-Arm genutzt. Spesolimab als Rescue-Medikation nach Tag 8 wurde vier Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm und zwei Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm verabreicht.

Beobachtungsdauer

Die Studie EFFISAYIL® 1 hatte Analysezeitpunkte zu Woche 1, Woche 4 und Woche 12. Durch die kurze Zeitspanne der Studie und die geringe Abbruchquote (siehe Tabelle 4-19) kann die Beobachtungsdauer auf Studien- sowie Endpunktebene zwischen den Studienarmen keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Auf eine Darstellung wird daher verzichtet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Spesolimab ist indiziert zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit GPP als Monotherapie. Es existiert bisher keine deutsche Leitlinie zur GPP. Eine S1-Leitlinie ist in Bearbeitung (mit geplanter Fertigstellung im April 2023) und soll eine Hilfestellung für Dermatologen zum Management der GPP bieten (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2022).

Die GPP ist eine sehr seltene, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die insbesondere im Fall eines Schubes eine schnell wirksame und effektive Therapie erfordert. In Deutschland gab es vor der Zulassung von Spesolimab jedoch keine explizit für die Schubbehandlung der GPP entwickelten Therapien. Als zugelassene Optionen standen lediglich Substanzen wie Prednison und Prednisolon zur Verfügung, die zur Behandlung der pustulösen Psoriasis allgemein – zu der historisch auch die GPP gezählt wurde –, nicht jedoch spezifisch für die Therapie der GPP, zugelassen sind. In der klinischen Praxis wurden Patientinnen und Patienten bislang meist nach dem „Trial-and-Error“-Prinzip mit verschiedenen, teils Off-label Therapien behandelt, die überwiegend für die Behandlung der Plaque-Psoriasis entwickelt und zugelassen wurden (Reich et al., 2022).

Im Rahmen der placebokontrollierten Studie EFFISAYIL® 1 war die Möglichkeit gegeben, dass die Patientinnen und Patienten zusätzlich eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes (Ausweichmedikation) bekommen konnten. Diese Ausweichmedikation umfasste u. a. auch systemische Glukokortikoide.

Die Zielpopulation für Spesolimab umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub. Es gingen alle Patientinnen und Patienten aus der Studie EFFISAYIL® 1 in die Analysen ein. Der für die Nutzenbewertung maßgebliche Beobachtungszeitpunkt ist Woche 1/Tag 8 und stellt sowohl aus medizinischer Sicht, als auch aus Sicht der

Zulassungsbehörden einen geeigneten Beobachtungszeitpunkt für den Therapieerfolg der Behandlung eines Schubes dar.

Die Daten einer Datenanalyse der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von Augustin zeigen eine starke Altersabhängigkeit der Prävalenz mit einer zunächst geringen und dann ausgeprägten Progredienz ab etwa 50 Jahren in Deutschland (Augustin, 2022). Die Prävalenz war im Alterssegment der 50- bis 80-Jährigen insgesamt am höchsten (Augustin, 2022). Das mediane Alter lag in der Studie EFFISAYIL[®] 1 im Spesolimab-Arm bei 41,0 Jahren. Der Anteil der Frauen mit GPP liegt in Deutschland bei etwa 2/3 und der der Männer bei etwa 1/3 (Augustin, 2022) – dies steht im Einklang mit dem Frauenanteil (60%) des Spesolimab-Arms in der Studie EFFISAYIL[®] 1. Im Placebo-Arm lag der Frauenanteil mit 83,3% dagegen höher.

Ein Großteil der GPP-Patientinnen und -Patienten zeigen Komorbiditäten insbesondere mit anderen Psoriasisformen. Die Daten der GKV-Analyse von Augustin zeigen, dass deutsche Versicherte mit einer GPP-Diagnose der Falldefinition 1¹⁹ zu 2/3 (64,34%) mindestens eine weitere Psoriasis-Diagnose im gleichen Jahr aufwiesen (Augustin, 2022). Bei Prävalenten nach Falldefinition 2 waren es ca. die Hälfte (55,77%) und bei denen nach Falldefinition 3 waren es 79,33% (Augustin, 2022). Diese Daten decken sich mit denen der Studie EFFISAYIL[®] 1, in welcher 68,6% (Spesolimab-Arm) bzw. 77,8% (Placebo-Arm) der Patientinnen und Patienten mit GPP mindestens eine in der Vergangenheit oder gegenwärtig aufgetretene weitere Form der Psoriasis aufwiesen. Anzeichen einer chronischen Plaque-Psoriasis wiesen dagegen 31,4% (Spesolimab-Arm) bzw. 22,3% (Placebo-Arm) der Patientinnen und Patienten auf. Auch diese Anteile decken sich mit dem deutschen Versorgungskontext, in welchem 31,73%-48,60% der GPP-Patientinnen und -Patienten eine Plaque-Psoriasis aufwiesen (Erhebungsjahr 2019) (Augustin, 2022). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer gegenwärtigen oder in der Vergangenheit aufgetretenen Psoriasis Arthritis lag mit 22,9% (Spesolimab-Arm) bzw. 27,8% (Placebo-Arm) höher als in der deutschen Patientenkohorte der genannten GKV-Datenanalyse (16,69%) (Augustin, 2022).

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation der Studie EFFISAYIL[®] 1 basierend auf den demografischen Faktoren repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext ist und im Wesentlichen die Versorgungsrealität abbildet.

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.

¹⁹ Falldefinition 1 umfasst alle Versicherten, die im Prävalenzjahr mindestens eine gesicherte ambulante Diagnose oder eine stationäre Hauptentlass- oder Nebendiagnose der GPP (ICD-10 L40.1) hatten.

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

Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EFFISAYIL® 1	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie EFFISAYIL® 1 ist eine randomisierte, parallele, placebokontrollierte doppelblinde multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Einzeldosis Spesolimab bei Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub von mittlerem bis schwerem Ausmaß.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Herkunft (Japan vs. Nicht-Japan) und innerhalb der Strata in Blöcken. Da die Blockgröße zwar dem Sponsor, nicht aber der Ärztin oder dem Arzt bekannt war, war die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu den Behandlungen für die Ärztin oder den Arzt nicht vorhersehbar, für den Sponsor aber reproduzierbar.

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte waren verblindet.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

An Tag 8 erhielten 83% (15/18) der Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm Open-label Spesolimab. Aus diesem Grund wurden für die Ableitung des Zusatznutzens vorrangig die Woche 1-Analysen herangezogen. Die Ergebnisse zu Woche 4 und 12 wurden ergänzend dargestellt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial zum Zeitpunkt Woche 1 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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 4-31: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Darstellung aus Studie EFFISAYIL® 1
Vollständige Pustelfreiheit	
GPPGA-Pustelwert 0	Ja
GPPGA-Gesamtwert inkl. Subscores	
GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1 (erscheinungsfrei/nahezu erscheinungsfrei)	Ja
Subdomänen des GPPGA 0 oder 1	Ja
GPPGA erscheinungsfrei/nahezu erscheinungsfrei (modifiziert)	Ja
GPPGA inklusive Open-label Spesolimab und historischer Vergleich	
GPPGA-Pustelwert und GPPGA-Gesamtwert inkl. Open-label Spesolimab (grafisch)	Ja
Intra-Placebo-Arm-Vergleich für GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1 und GPPGA-Pustelwert 0	Ja
Zeit bis zur vollständigen Pustelfreiheit Prä- und Post-Spesolimab	Ja
GPPASI	
GPPASI 75	Ja
Subdomänen des GPPASI 75	Ja
GPPASI 90	Ja
Subdomänen des GPPASI 90	Ja
GPPASI 50	Ja
Subdomänen des GPPASI 50	Ja
GPPASI inkl. Open-label Spesolimab	Ja
Schmerz-VAS	
Verbesserung um mind. 30 Punkte	Ja
Schmerz-VAS inkl. Open-label Spesolimab (grafisch)	Ja
FACIT-Fatigue	
Verbesserung um mind. 4 bzw. 8 Punkte	Ja
FACIT-Fatigue inkl. Open-label Spesolimab (grafisch)	Ja

Endpunkt	Darstellung aus Studie EFFISAYIL® 1
PSS	
Gesamtscore 0	Ja
Subscores 0	Ja
PSS inkl. Open-label Spesolimab (grafisch)	Ja
DLQI	
Verbesserung um mind. 4 bzw. 5 Punkte	Ja
Verbesserung der Subscores um mind. 1 Punkt	Ja
DLQI 0 oder 1	Ja
Subscores des DLQI 0 oder 1	
DLQI inkl. Open-label Spesolimab (grafisch)	Ja
EQ-5D VAS	
Verbesserung um mind. 10 Punkte	Ja
Verbesserung um mind. 15 Punkte	Ja
Unerwünschte Ereignisse	
Jegliche UE	Ja
SUE	Ja
UE nach RCTC-Grad	Ja
UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	Ja
UESI/UDAEC	Ja
UE auf SOC/PT-Ebene	Ja
DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; UDAEC: User Defined Adverse Events Category; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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.

4.3.1.3.1.1 Vollständige Pustelfreiheit

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung Vollständige Pustelfreiheit

Studie	Operationalisierung
EFFISAYIL® 1	<p>Laut ERASPEN stellen Pusteln bei Patientinnen und Patienten mit GPP das Leitsymptom der Erkrankung dar. In der Studie EFFISAYIL® 1 wurde daher die Vollständige Pustelfreiheit, operationalisiert durch einen GPPGA-Pustelwert von 0, als primärer Endpunkt gewählt. Insgesamt können für die Beurteilung des Schweregrades durch den Prüfarzt Werte von 0 bis 4 vergeben werden, wobei ein Wert von 0 bedeutet, dass die Patientin oder der Patient keine sichtbaren Pusteln mehr aufweist:</p> <p>Pusteln</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: keine sichtbaren Pusteln • 1: wenig dichte vereinzelte kleine diskrete Pusteln • 2: moderat dichte gruppierte kleine diskrete Pusteln • 3: sehr dichte, teilweise miteinander verschmolzene Pusteln • 4: sehr dichte, stark miteinander verschmolzene Pusteln <p>Der binäre Endpunkt Vollständige Pustelfreiheit (GPPGA-Pustelwert 0) wird zu den Zeitpunkten Woche 1, Woche 4 und Woche 12 betrachtet, zusätzlich werden die Zeitpunkte Tag 2 und Tag 3 dargestellt.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf dem RS.</p> <p>Es wurde das Estimand-Konzept EN-NRI-IE verwendet, d. h. im Falle des Todes, der Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8 oder der Gabe von Spesolimab als Rescue-Medikation (nach Tag 8) vor dem entsprechenden Analysezeitpunkt, galt die Patientin bzw. der Patient für den jeweiligen Analysezeitpunkt als Non-Responder. Bei fehlenden Werten, die nicht auf einen der genannten Fälle zurückzuführen sind, wurde nur dann ein Ansprechen für den entsprechenden Analysezeitpunkt imputiert, falls zu den zwei Visiten direkt davor und danach ein Ansprechen beobachtet wurde, sonst wurde die Patientin/der Patient als Non-Responder analysiert.</p> <p>Für Spesolimab und Placebo werden die jeweiligen Anteile mit zugehörigen 95%-Wilson-KI dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungen werden RD, OR und RR mit entsprechenden 95%-KI dargestellt. Für RD und RR wird dabei das exakte KI nach Chan und Zhang (Chan & Zhang, 1999) berechnet. Für das RR wurde, falls die Anzahl der Ereignisse für jede Behandlungsgruppe größer als Null war, zusätzlich das asymptotische 95%-Wald-KI berechnet (in Anhang 4-G). Für das OR wurde das 95%-mid-p-KI berechnet. Der p-Wert für den Behandlungseffekt stammt aus einem Suissa-Shuster Z-Pooled-Test basierend auf der RD.</p>
<p>EN: Estimand; ERASPEN: European Rare and Severe Psoriasis Expert Network; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IE: Including Escape Medication; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RS: Randomized Set</p>	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vollständige Pustelfreiheit und die Endpunkte des GPPGA 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
EFFISAYIL® 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL® 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung der Endpunkte (Abschnitte 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.3) erfolgte auf dem RS, weswegen das Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die Erläuterung zu den verschiedenen Analysezeitpunkten findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.2. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte des GPPGA als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Vollständige Pustelfreiheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Vollständige Pustelfreiheit (GPPGA-Pustelwert 0)						
Woche 1	21 (60,0) [43,6; 74,4]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	54,4 [26,0; 72,1]	25,50 [3,71; 561,10]	10,80 [2,10; 324,59]	0,0002
Woche 4	20 (57,1) [40,9; 72,0]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	46,0 [13,3; 66,0]	10,67 [2,25; 74,40]	5,14 [1,44; 52,13]	0,0018

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p- Wert ^d
Woche 12	17 (48,6) [33,0; 64,4]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	37,5 [5,8; 58,1]	7,56 [1,61; 53,07]	4,37 [1,11; 52,13]	0,0112

a: Wilson-KI
b: Exaktes mid-p-KI
c: Exaktes KI nach Chan und Zhang
d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD

EN: Estimand; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IE: Including Escape Medication;
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Vollständige Pustelfreiheit an Tag 2 und Tag 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p- Wert ^d
Vollständige Pustelfreiheit (GPPGA-Pustelwert 0)						
Tag 2	4 (11,4) [4,5; 26,0]	0 (0,0) [0,0; 17,6]	11,4 [-8,2; 27,0]	NB [0,68; NB]	NB [0,54; NB]	0,1563
Tag 3	11 (31,4) [18,6; 48,0]	0 (0,0) [0,0; 17,6]	31,4 [5,8; 49,3]	NB [2,84; NB]	NB [1,11; NB]	0,0112

a: Wilson-KI
b: Exaktes mid-p-KI
c: Exaktes KI nach Chan und Zhang
d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD

EN: Estimand; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IE: Including Escape Medication;
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NB: nicht berechenbar; NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab im Vergleich zu Placebo beim Erreichen der vollständigen Pustelfreiheit (GPPGA-Pustelwert 0) zu Woche 1 vor (RR=10,80; 95%-KI: [2,10; 324,59]; p=0,0002), der im Bereich eines dramatischen Effekts liegt (Glasziou et al., 2007). Insgesamt 21 Patientinnen und Patienten (60,0%) im Spesolimab-Arm waren zu Woche 1 vollständig frei von Pusteln, während im Placebo-Arm nur eine Patientin bzw. ein Patient (5,6%) keine Pusteln mehr aufwies. An Tag 2 ist mit einem Verhältnis von 4 Patientinnen bzw. Patienten im Spesolimab-Arm und 0 im Placebo-Arm eine noch nicht statistisch signifikante Tendenz zu erkennen, an Tag 3 ist das Ergebnis mit 11 vs. 0 Patientinnen und Patienten statistisch signifikant (RR=nicht berechenbar (NB); 95%-KI: [1,11; NB]; p=0,0112).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT, EFFISAYIL[®] 1, vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 GPPGA-Gesamtwert

Tabelle 4-36: Operationalisierung von GPPGA

Studie	Operationalisierung
EFFISAYIL [®] 1	<p>Der GPPGA ist ein Instrument für die Beurteilung des Schweregrades der GPP durch den Prüfarzt mit Werten von 0 bis 4, wobei ein niedrigerer Score einen niedrigeren Schweregrad bedeutet. Der GPPGA-Score ist eine Modifizierung des PGA, der auf die Beurteilung von Patientinnen und Patienten mit GPP angepasst wurde. Der GPPGA-Gesamtwert setzt sich dabei aus den Subdomänen Pusteln, Rötung und Schuppung zusammen, die vom Prüfarzt wie folgt bewertet werden:</p> <p>Pusteln</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: keine sichtbaren Pusteln • 1: wenig dichte vereinzelte kleine diskrete Pusteln • 2: moderat dichte gruppierte kleine diskrete Pusteln • 3: sehr dichte, teilweise miteinander verschmolzene Pusteln • 4: sehr dichte, stark miteinander verschmolzene Pusteln <p>Rötung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: normale Hautfarbe oder postinflammatorische Hyperpigmentierung • 1: schwaches, diffuses rosa oder rot • 2: hellrot • 3: leuchtend rot • 4: feuerrot <p>Schuppung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: keine Schuppung oder Verkrustung • 1: oberflächliche, auf den Rand der Läsionen begrenzte zentrierte Schuppung oder Verkrustung • 2: überwiegend feine Schuppung oder Verkrustung • 3: moderate Schuppung oder Verkrustung auf allen oder fast allen Läsionen • 4: starke Schuppung oder Verkrustung auf allen oder fast allen Läsionen <p>Der Mittelwert der drei Komponenten wird gebildet und der GPPGA-Gesamtwert wie folgt ermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: erscheinungsfrei; alle drei Komponenten haben den Wert 0

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • 1: nahezu erscheinungsfrei; $0 < \text{Mittelwert} < 1,5$ • 2: leicht; $1,5 \leq \text{Mittelwert} < 2,5$ • 3: mittelschwer; $2,5 \leq \text{Mittelwert} < 3,5$ • 4: schwer; $\text{Mittelwert} \geq 3,5$ • Fehlend, falls mindestens eine Komponente einen fehlenden Wert aufweist. <p>Es werden folgende binäre Endpunkte des GPPGA zu den Zeitpunkten Woche 1, Woche 4 und Woche 12 betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1 (erscheinungsfrei/nahezu erscheinungsfrei) • die einzelnen Subdomänen 0 oder 1 • GPPGA erscheinungsfrei/nahezu erscheinungsfrei (modifiziert, GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1 und alle Komponenten < 3), dargestellt in Anhang 4-G <p>Statistische Analysen</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf dem RS.</p> <p>Es wurde das Estimand-Konzept EN-NRI-IE verwendet, d. h. im Falle des Todes, der Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8 oder der Gabe von Spesolimab als Rescue-Medikation (nach Tag 8) vor dem entsprechenden Analysezeitpunkt, galt die Patientin bzw. der Patient für den jeweiligen Analysezeitpunkt als Non-Responder.</p> <p>Bei fehlenden Werten, die nicht auf einen der genannten Fälle zurückzuführen sind, wurde nur dann ein Ansprechen für den entsprechenden Analysezeitpunkt imputiert, falls zu den zwei Visiten direkt davor und danach ein Ansprechen beobachtet wurde, sonst wurde die Patientin/der Patient als Non-Responder analysiert.</p> <p>Für Spesolimab und Placebo werden die jeweiligen Anteile mit zugehörigen 95%-Wilson-KI dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungen werden RD, OR und RR mit entsprechenden 95%-KI dargestellt. Für RD und RR wird dabei das exakte KI nach Chan und Zhang (Chan & Zhang, 1999) berechnet. Für das RR wurde, falls die Anzahl der Ereignisse für jede Behandlungsgruppe größer als Null war, zusätzlich das asymptotische 95%-Wald-KI berechnet (in Anhang 4-G). Für das OR wurde das 95%-mid-p-KI berechnet. Der p-Wert für den Behandlungseffekt stammt aus einem Suissa-Shuster Z-Pooled-Test basierend auf der RD.</p>
<p>EN: Estimand; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IE: Including Escape Medication; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; PGA: Physician's Global Assessment; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RS: Randomized Set</p>	

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

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

Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte des GPPGA wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 beschrieben.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p- Wert ^d
GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1						
Woche 1	17 (48,6) [33,0; 64,4]	3 (16,7) [5,8; 39,2]	31,9 [2,2; 54,0]	4,72 [1,18; 22,95]	2,91 [1,02; 17,10]	0,0382
Woche 4	19 (54,3) [38,2; 69,5]	3 (16,7) [5,8; 39,2]	37,6 [5,8; 59,4]	5,94 [1,48; 28,73]	3,26 [1,06; 17,74]	0,0162
Woche 12	16 (45,7) [30,5; 61,8]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	34,6 [5,8; 55,4]	6,74 [1,43; 47,48]	4,11 [1,06; 39,66]	0,0163
GPPGA Pusteln 0 oder 1						
Woche 1	22 (62,9) [46,3; 76,8]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	51,7 [21,5; 70,8]	13,54 [2,82; 94,24]	5,66 [1,69; 65,20]	0,0005
Woche 4	21 (60,0) [43,6; 74,4]	3 (16,7) [5,8; 39,2]	43,3 [9,6; 64,4]	7,50 [1,86; 36,24]	3,60 [1,27; 27,91]	0,0052
Woche 12	20 (57,1) [40,9; 72,0]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	46,0 [13,3; 66,0]	10,67 [2,25; 74,40]	5,14 [1,44; 52,13]	0,0018
GPPGA Rötung 0 oder 1						
Woche 1	7 (20,0) [10,0; 35,9]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	8,9 [-16,5; 28,6]	2,00 [0,38; 15,33]	1,80 [0,45; 17,10]	0,4666
Woche 4	10 (28,6) [16,3; 45,1]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	23,0 [-1,5; 42,0]	6,80 [0,97; 156,99]	5,14 [0,91; 137,23]	0,0829
Woche 12	10 (28,6) [16,3; 45,1]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	17,5 [-8,8; 37,8]	3,20 [0,66; 23,45]	2,57 [0,72; 27,91]	0,1771

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p- Wert ^d
GPPGA Schuppung 0 oder 1						
Woche 1	8 (22,9) [12,1; 39,0]	3 (16,7) [5,8; 39,2]	6,2 [-20,3; 27,6]	1,48 [0,34; 7,76]	1,37 [0,44; 7,64]	0,7741
Woche 4	18 (51,4) [35,6; 67,0]	3 (16,7) [5,8; 39,2]	34,8 [4,3; 56,7]	5,29 [1,33; 25,66]	3,09 [1,06; 17,10]	0,0235
Woche 12	15 (42,9) [28,0; 59,1]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	31,7 [2,2; 52,7]	6,00 [1,27; 42,46]	3,86 [1,02; 39,66]	0,0235
a: Wilson-KI b: Exaktes mid-p-KI c: Exaktes KI nach Chan und Zhang d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD EN: Estimand; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IE: Including Escape Medication; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko						

Bezüglich des GPPGA-Gesamtwertes zu Woche 1 erreichten 17 Patientinnen und Patienten (48,6%) im Spesolimab-Arm und 3 Patientinnen und Patienten (16,7%) im Placebo-Arm einen Wert von 0 oder 1, d. h. eine erscheinungsfreie oder nahezu erscheinungsfreie Haut. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten Spesolimab (RR=2,91; 95%-KI: [1,02; 17,10]; p=0,0382). Auch beim Erreichen eines GPPGA-Pustelwertes 0 oder 1 zu Woche 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab im Vergleich zu Placebo (RR=5,66; 95%-KI: [1,69; 65,20]; p=0,0005). Bei den weiteren Subdomänen Rötung und Schuppung lässt sich zu Woche 1 ein numerischer Vorteil für Spesolimab im Vergleich zu Placebo feststellen. Im Spesolimab-Arm wird diese Verbesserung über die Zeit noch deutlicher. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit GPPGA-Rötung 0 oder 1 steigt von 20,0% zu Woche 1 auf 28,6% zu Woche 12 und bei GPPGA-Schuppung von 22,9% auf 42,9% an.

Die Analysen zum Endpunkt GPPGA-Gesamtwert (modifiziert) 0 oder 1 in Anhang 4-G unterstützen das Ergebnis der Hauptanalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT, EFFISAYIL® 1, vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 GPPGA inklusive Open-label Spesolimab, Intra-Placebo-Arm-Vergleich und historischer Vergleich

Tabelle 4-38: Operationalisierung GPPGA inklusive Open-label Spesolimab und historischer Vergleich

Studie	Operationalisierung
EFFISAYIL® 1	<p>GPPGA inklusive Open-label Spesolimab</p> <p>Um den Verlauf des GPPGA-Gesamtwertes und des GPPGA-Pustelwertes über die Zeit auch für die Patientinnen und Patienten, die zu Tag 8 Open-label Spesolimab erhielten, darzustellen, wird in folgende Behandlungsgruppen aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert zu Placebo und Open-label Spesolimab an Tag 8 (N=15) • Bis zu zwei Dosen Spesolimab: Randomisiert zu Spesolimab (und Open-label Spesolimab an Tag 8) (N=35) • Randomisiert zu Spesolimab, kein Open-label Spesolimab an Tag 8 (N=23) • Randomisiert zu Spesolimab und Open-label Spesolimab an Tag 8 (N=12) <p><i>Statistische Analysen</i></p> <p>Die Analysen erfolgten auf dem RS.</p> <p>Es wurde das Estimand-Konzept EN-ID8-NRI verwendet, d. h. im Falle des Todes, der Gabe von Ausweichmedikation, der Gabe von Open-label Spesolimab (an Tag 8) oder als Rescue-Medikation (nach Tag 8) vor dem entsprechenden Analysezeitpunkt, galt die Patientin bzw. der Patient für den jeweiligen Endpunkt als Non-Responder. Im Falle einer Escape/Rescue-Behandlung wurde das Estimand-Konzept OC-IR verwendet, Ereignisse nach der Gabe einer Ausweichmedikation oder nicht-randomisiertem Spesolimab gelten als Ereignisse. Es wurden keine fehlenden Werte imputiert. Über die Zeitpunkte Baseline, Tag 8, Woche 2, Woche 3, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 wurde der GPPGA-Pustelwert und der GPPGA-Gesamtwert für die vier Behandlungsgruppen deskriptiv ausgewertet, in tabellarischer Form (in Anhang 4-G) sowie grafisch.</p> <p>Intra-Placebo-Arm-Vergleich</p> <p>Zusätzlich wurde für GPPGA-Pustelwert 0 und GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1 ein Intra-Placebo-Arm-Vergleich durchgeführt, bei dem der erste Zeitraum (Tag 1 bis Tag 8, Gabe von Placebo an Tag 1) mit dem zweiten Zeitraum (Tag 8 bis Tag 15, Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8) verglichen wurde. Der Zeitraum der ersten zwei Wochen des Placebo-Arms wurde also als eine Art 1-Way-Crossover-Studie mit zwei Behandlungsperioden betrachtet. Da 3 Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms kein Open-label Spesolimab an Tag 8 erhielten, wurde deren Ansprechen auf vier verschiedene Weisen in vier Szenarien imputiert (alle 3 sprechen an, 2 sprechen an, eine/einer spricht an, keine/keiner spricht an).</p> <p><i>Statistische Analysen</i></p> <p>Für den Vergleich der „Behandlungsperioden“ wurde eine bedingte logistische Regression durchgeführt und OR mit einseitigem 97,5%-KI und einseitigen p-Werten berechnet. Die Analysen liegen in Anhang 4-G ab.</p> <p>Historischer Vergleich der Pustelfreiheit Prä- und Post-Spesolimab</p> <p>In einem historischen Vergleich wurde die Zeit bis zur vollständigen Pustelfreiheit vor und nach der Behandlung mit Spesolimab verglichen. Für die Daten vor der Behandlung mit Spesolimab (Prä-Spesolimab) haben die Patientinnen und Patienten bei der Screening-Visite Angaben in Kategorien zu vergangenen Schüben gemacht. Analysiert wurden die typischen und die schwersten Schübe. Diese kategorischen Angaben wurden auf drei verschiedene Weisen in feste Zeitpunkte entsprechend Tabelle 4-9 transformiert. Für die Daten nach der Behandlung mit Spesolimab (Post-Spesolimab) wurde die Zeit bis zur</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Pustelfreiheit betrachtet, wie sie in der Studie erhoben wurde. Als Startzeitpunkt wurde das Datum der ersten Behandlung mit Spesolimab (Randomisierung, Open-label-Gabe an Tag 8 oder Rescue-Medikation) festgelegt.</p> <p><i>Statistische Analysen</i></p> <p>Das Analyse-Set basiert auf dem RS, jedoch werden nur solche Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mindestens einmal mit Spesolimab behandelt wurden.</p> <p>In das Shared-Frailty-Cox-Modell geht die Zeit bis zur Pustelfreiheit als abhängige Variable und die Variable mit den Kategorien „Prä-Spesolimab“ und „Post-Spesolimab“ als unabhängige Variable ein. Durch das Hinzufügen eines zufälligen Effekts für die Patientin oder den Patienten werden die abhängigen Stichproben berücksichtigt. Dabei wurde ein Penalized-Partial-Likelihood-Ansatz angewandt und mittels Lognormal-Verteilung die Frailty-Verteilung modelliert.</p> <p>Die Ergebnisse wurden unter Angabe der Mediane mit zugehörigen 95%-KI, HR mit zugehörigen 95%-Wald-KI und p-Wert aus dem Wald-Test, dargestellt. Grafisch dargestellt werden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Das verwendete Estimand-Konzept ist OC-IR, d. h. Ereignisse nach der Gabe einer Ausweichmedikation oder nicht-randomisiertem Spesolimab gelten als Ereignisse.</p> <p>Es werden keine fehlenden Werte imputiert.</p>
<p>EN: Estimand; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; HR: Hazard Ratio; ID8: Open-label Spesolimab on Day 8 after Randomized Dose on Day 1; IR: Including values after use of rescue or escape medication; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; NRI: Non-Response Imputation; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; RS: Randomized Set</p>	

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

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

Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte des GPPGA wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 beschrieben.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt GPPGA inkl. Open-label Spesolimab und historischer Vergleich für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

GPPGA-Pustelwert

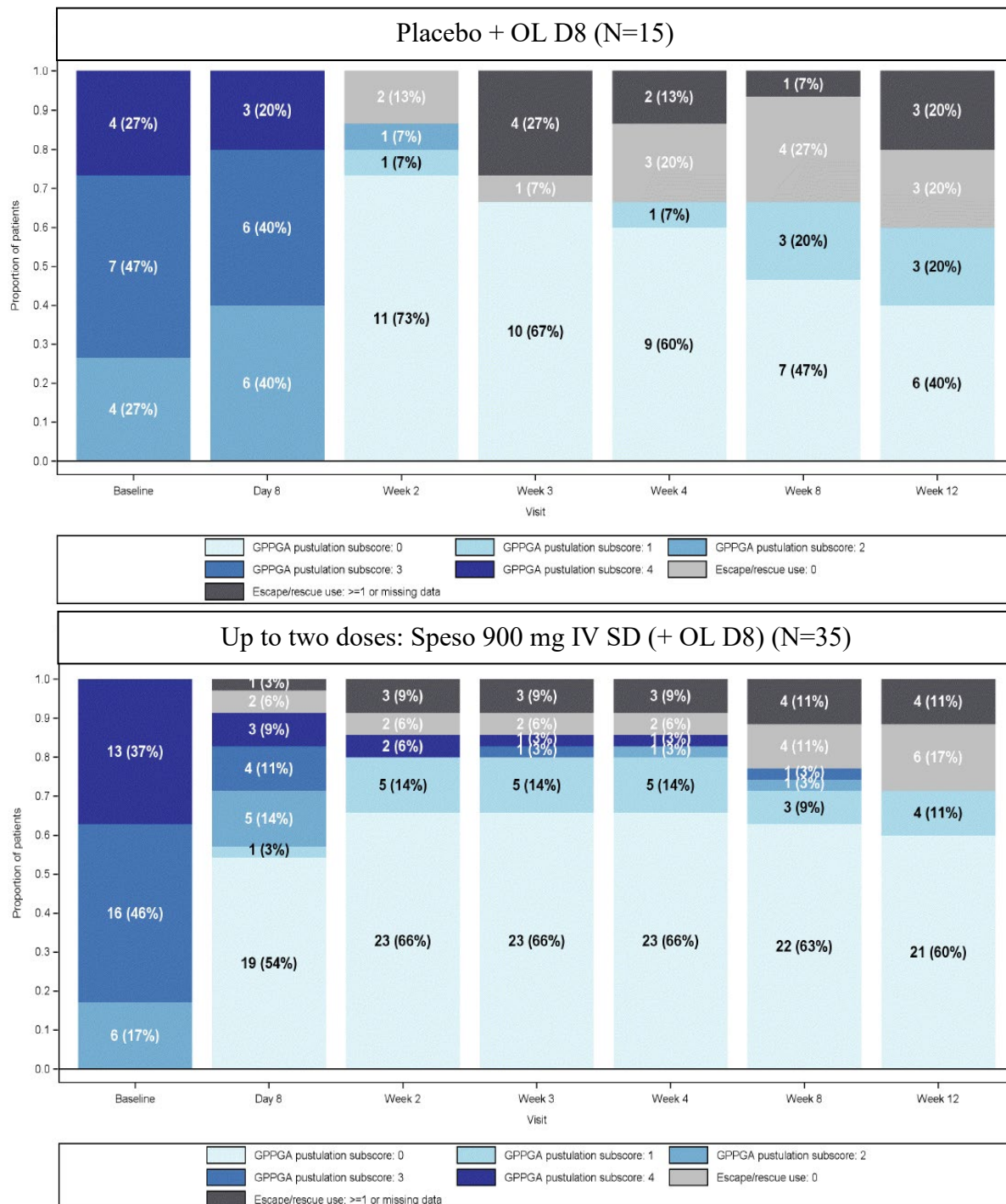




Abbildung 4-5: GPPGA-Pustelwert über die Zeit (inkl. Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-ID8-NRI, im Falle einer Ausweich-/Rescue-Behandlung: OC-IR)

Der Wert einer Patientin/eines Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 3, aber vorhandenen Werten zu Wochen 2 und 4, wurde imputiert.

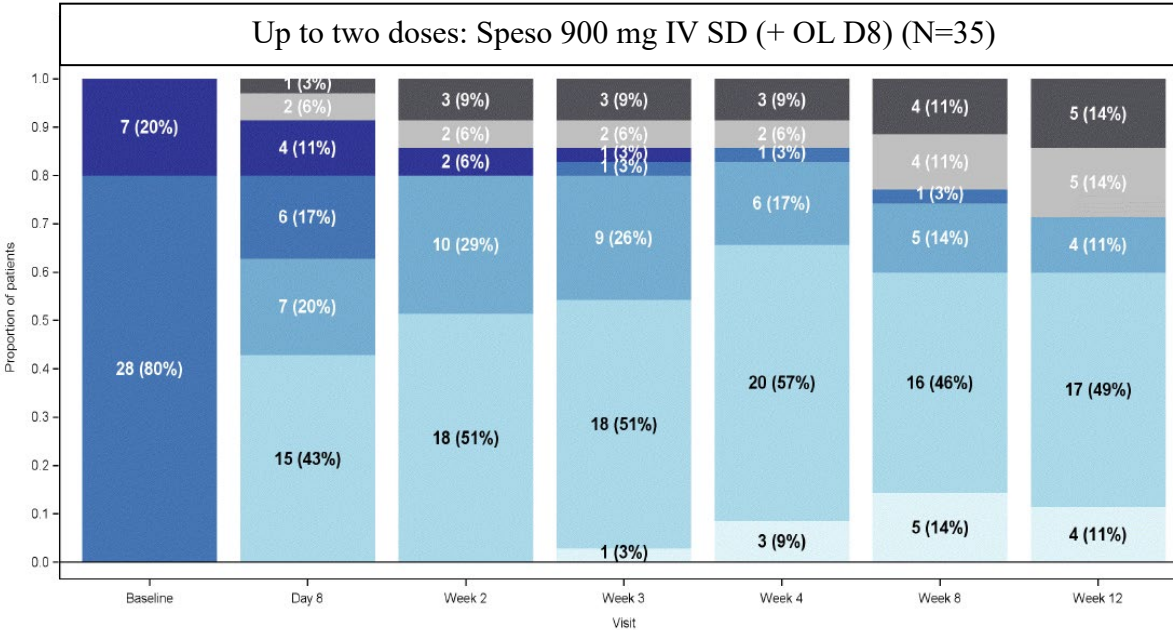
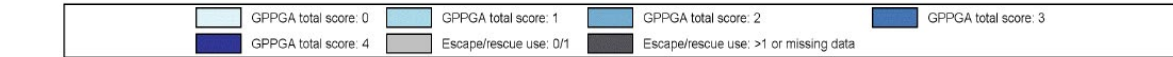
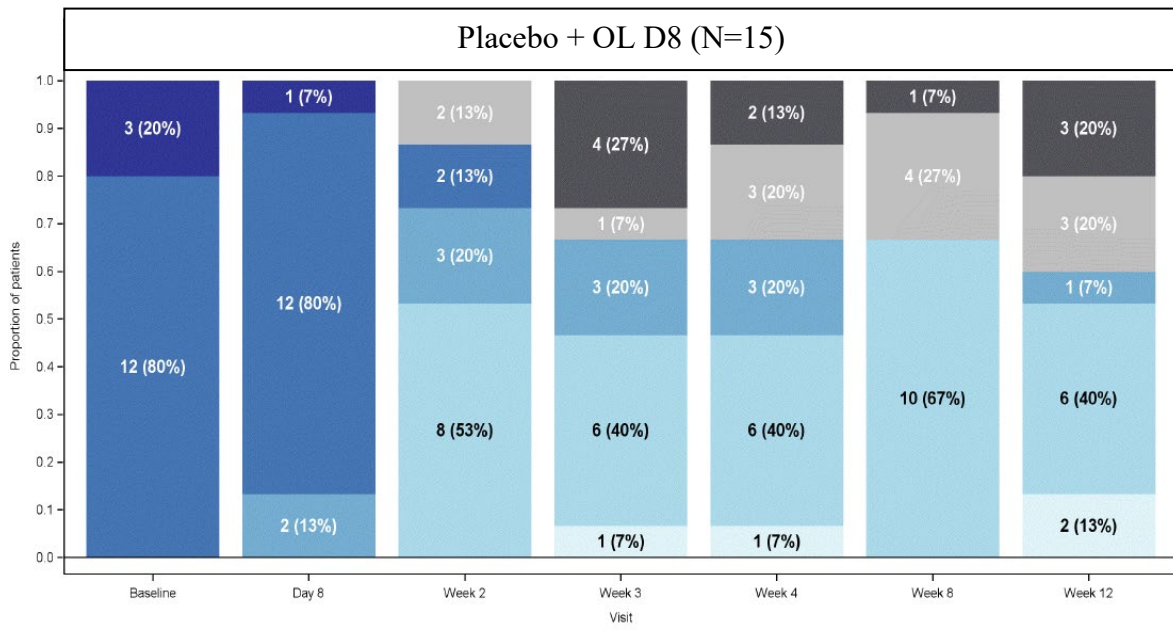
Escape/Rescue: Alle Patientinnen und Patienten, die bis zu dem entsprechenden Zeitpunkt Ausweichmedikation oder Rescue-Medikation erhielten und eine Patientin/ein Patient mit Studienabbruch vor Tag 8.

EN: Estimand; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; ID8: Open-label Spesolimab on Day 8 after Randomized Dose on Day 1; IR: Including values after use of rescue or escape

medication; IV: intravenös; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; NRI: Non-Response Imputation; OC: Observed Cases; OL D8: Verabreichung von Open-label Spesolimab an Tag 8; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Einzeldosis (Single Dose)

Zu Baseline wies der Großteil der Patientinnen und Patienten in allen Behandlungsgruppen einen GPPGA-Pustelwert ≥ 3 auf. Über die Hälfte (54%) der Patientinnen und Patienten, die Spesolimab an Tag 1 randomisiert erhielten, waren nach einer Woche pustelfrei. Bei Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm, die keine weitere Dosis an Tag 8 benötigten, konnte ein weitgehend anhaltendes Ansprechen bezüglich des Pustelwertes über die Zeit beobachtet werden. War eine zweite Gabe von Spesolimab an Tag 8 im Spesolimab-Arm nötig, erreichten 42% dieser Patientinnen und Patienten eine Woche später einen GPPGA-Pustelwert 0 (vollständige Pustelfreiheit) und 33% einen Pustelwert 1 (nahezu pustelfrei). Bei den Patientinnen und Patienten, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden und an Tag 8 Open-label Spesolimab erhielten, erreichten eine Woche nach der Spesolimab-Gabe 73% einen GPPGA-Pustelwert 0, d. h. vollständige Pustelfreiheit. Insgesamt lässt sich also auch für eine verzögerte Gabe von Spesolimab im Verlauf des Schubes ein deutliches Ansprechen bezüglich der Pustelfreiheit nach einer Woche beobachten. Die Intra-Placebo-Arm-Analyse, in der die erste Behandlungsperiode bis Tag 8 mit der zweiten (ab Gabe Open-label Spesolimab an Tag 8 bis Tag 15) des Placebo-Arms verglichen wird, zeigt für alle Szenarien einen statistisch signifikanten Vorteil für Open-label Spesolimab bezüglich des Erreichens eines GPPGA-Pustelwertes 0 nach einer Woche (siehe Analysen in Anhang 4-G).

GPPGA-Gesamtwert



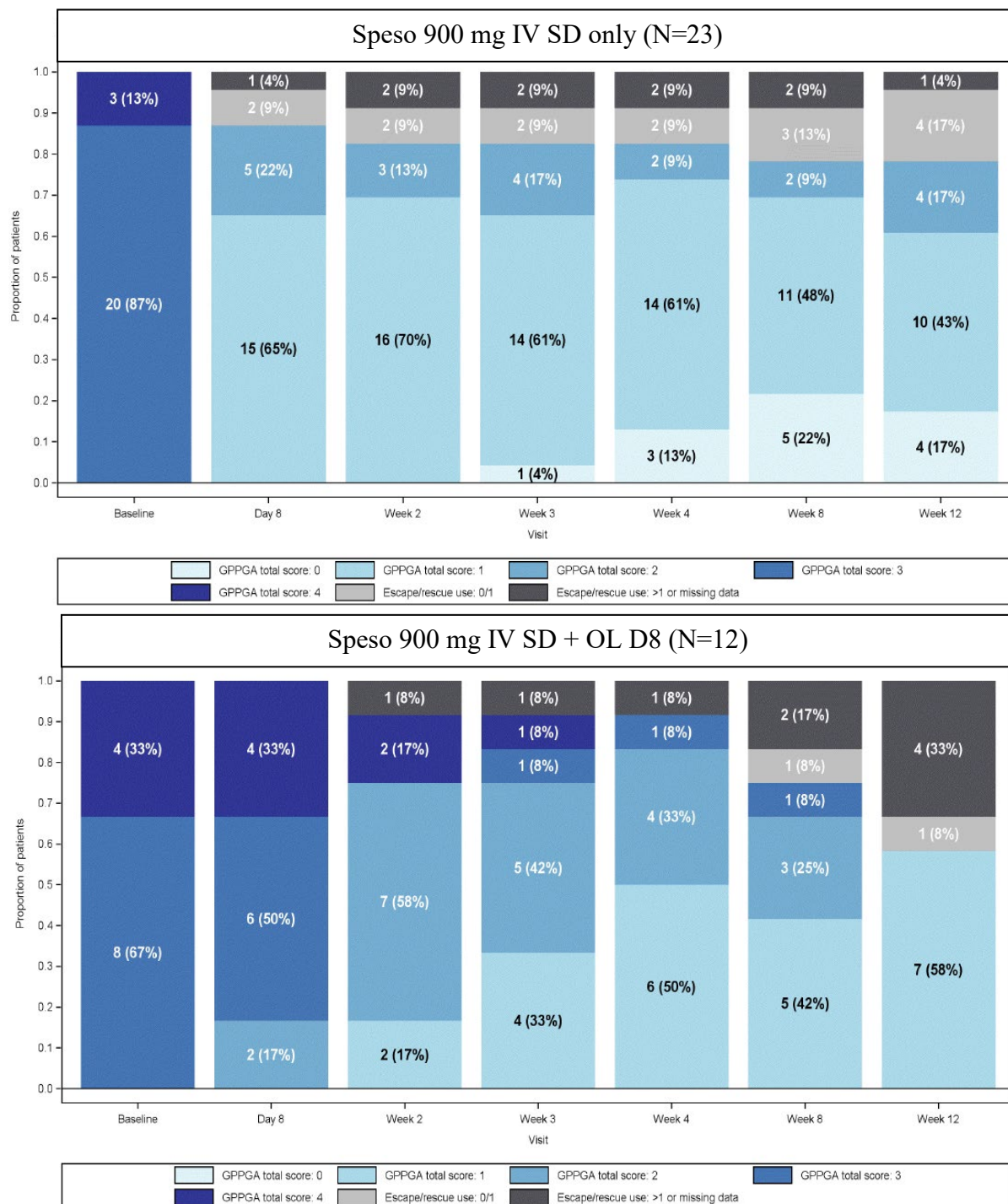


Abbildung 4-6: GPPGA-Gesamtwert über die Zeit (inkl. Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-ID8-NRI, im Falle einer Ausweich-/Rescue-Behandlung: OC-IR)

Der Wert einer Patientin/eines Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 3, aber vorhandenen Werten zu Wochen 2 und 4, wurde imputiert.

Escape/Rescue: Alle Patientinnen und Patienten, die bis zu dem entsprechenden Zeitpunkt Ausweichmedikation oder Rescue-Medikation erhielten und eine Patientin/ein Patient mit Studienabbruch vor Tag 8.

EN: Estimand; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; ID8: Open-label Spesolimab on Day 8 after Randomized Dose on Day 1; IR: Including values after use of rescue or escape

medication; IV: intravenös; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; NRI: Non-Response Imputation; OC: Observed Cases; OL D8: Verabreichung von Open-label Spesolimab an Tag 8; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Einzeldosis (Single Dose)

Zu Baseline hatten alle Patientinnen und Patienten aller Behandlungsgruppen einen GPPGA-Gesamtwert ≥ 3 , wie gefordert nach den Einschlusskriterien der Studie EFFISAYIL[®] 1. Wie auch beim GPPGA-Pustelwert lässt sich im Placebo-Arm eine Woche nach der Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8 (Zeitpunkt Woche 2) ein sichtbares Ansprechen erkennen: 53% in dieser Behandlungsgruppe erreichten einen GPPGA-Gesamtwert 1 (nahezu erscheinungsfrei). Im Spesolimab-Arm erreichten eine Woche nach Gabe von randomisiertem Spesolimab an Tag 1 43% einen GPPGA-Gesamtwert von 1. Benötigten Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm an Tag 8 keine weitere Dosis Spesolimab, so blieb danach bis Woche 12 der Anteil mit erscheinungsfreier oder nahezu erscheinungsfreier Haut bei 60% aufwärts. Auch hier zeigt die Intra-Placebo-Arm-Analyse insgesamt einen Vorteil für die zweite Behandlungsperiode mit Open-label Spesolimab im Vergleich zur ersten Behandlungsperiode mit Placebo bezüglich des Erreichens eines GPPGA-Gesamtwertes 0 oder 1.

Historischer Vergleich der Pustelfreiheit Prä- und Post-Spesolimab

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines GPPGA-Pustelwertes 0, intraindividuellem Vergleich von „nach Beginn der Studie EFFISAYIL[®] 1 (Post-Spesolimab)“ vs. „vor Beginn der Studie EFFISAYIL[®] 1“ (Prä-Spesolimab) (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR)

EFFISAYIL [®] 1	Post-Spesolimab			Prä-Spesolimab			Post- vs. Prä-Spesolimab	
	N	n (%)	Median in Tagen [95%-KI]	N ^c	n (%)	Median in Tagen [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b	p-Wert
Typischer Schub								
Mittelpunkt	51	48 (94,1)	8,0 [6,0; 9,0]	29	29 (100,0)	11,0 [11,0; 25,0]	1,95 [1,18; 3,21]	0,0088
Linke Grenze	51	48 (94,1)	8,0 [6,0; 9,0]	29	29 (100,0)	8,0 [8,0; 22,0]	1,19 [0,74; 1,91]	0,4685
Rechte Grenze	51	48 (94,1)	8,0 [6,0; 9,0]	29	29 (100,0)	14,0 [14,0; 28,0]	2,18 [1,31; 3,62]	0,0027
Schwerster Schub								
Mittelpunkt	51	48 (94,1)	8,0 [6,0; 9,0]	28	28 (100,0)	25,0 [NB; NB]	3,79 [2,12; 6,79]	<0,0001
Linke Grenze	51	48 (94,1)	8,0 [6,0; 9,0]	28	28 (100,0)	22,0 [NB; NB]	2,26 [1,32; 3,87]	0,0030
Rechte Grenze	51	48 (94,1)	8,0 [6,0; 9,0]	28	28 (100,0)	28,0 [NB; NB]	4,36 [2,40; 7,94]	<0,0001

EFFISAYIL® 1	Post-Spesolimab			Prä-Spesolimab			Post- vs. Prä-Spesolimab	
	N	n (%)	Median in Tagen [95%-KI]	N ^c	n (%)	Median in Tagen [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b	p-Wert
a: Die Angaben für die Zeit bis Pustelfreiheit in der Prä-Spesolimab-Gruppe waren Zeitspannen (z. B. 1-2 Wochen) Für die Analysen wurde jeweils der Beginn, die Mitte, sowie das Ende der Spanne verwendet. b: Aus Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Patienten-ID als zufälliger Effekt (Penalized Partial Likelihood-Methode) c: Für die Prä-Spesolimab-Gruppe sind nicht für alle Patientinnen und Patienten Daten zu vorherigen Schüben vorhanden. GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; HR: Hazard Ratio; IR: Including values after use of rescue or escape medication; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NB: nicht berechenbar; OC: Observed Cases								

Für den Vergleich der Zeit bis zum Erreichen eines GPPGA-Pustelwertes 0 Post-Spesolimab gegen Prä-Spesolimab zeigen sich sowohl für den typischen Schub als auch für den schwersten Schub in der Vergangenheit der Patientinnen und Patienten für alle drei Kategorisierungsvarianten ein Vorteil für die Behandlung mit Spesolimab. Dieser Effekt ist mit Ausnahme der Wahl der linken Grenze beim typischen Schub statistisch signifikant.

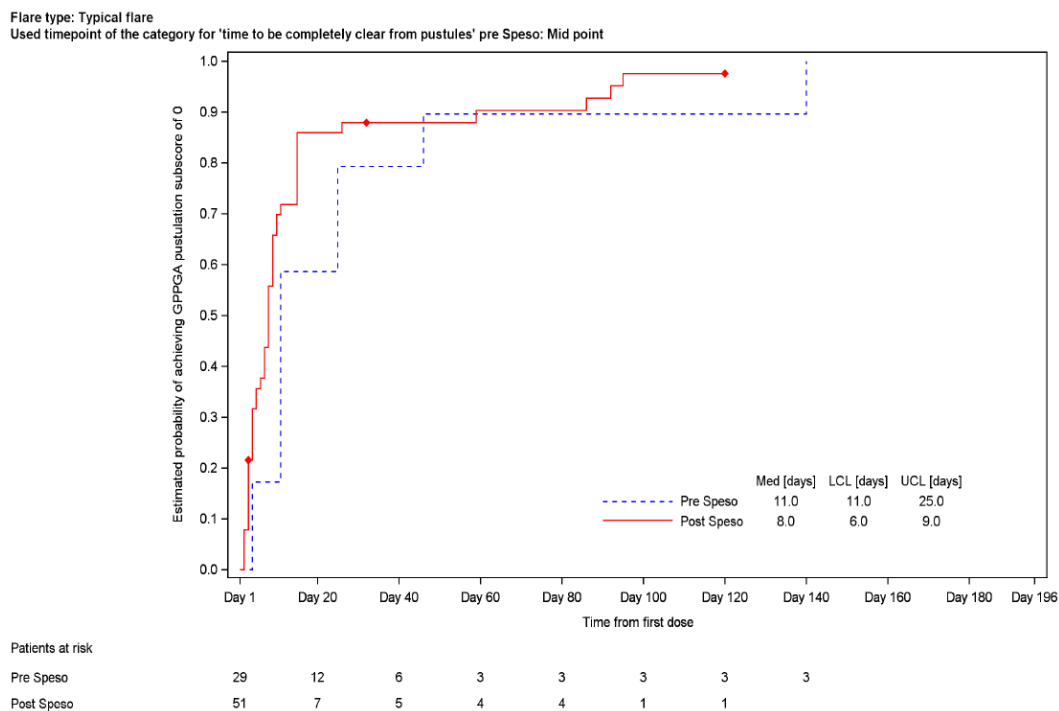


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis GPPGA-Pustelwert 0 Post- vs. Prä-Spesolimab (typischer Schub, Mittelpunkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR) GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IR: Including values after use of rescue or escape medication; LCL: untere Grenze des Konfidenzintervalls (Lower Confidence Limit); OC: Observed Cases; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UCL: obere Grenze des Konfidenzintervalls (Upper Confidence Limit)

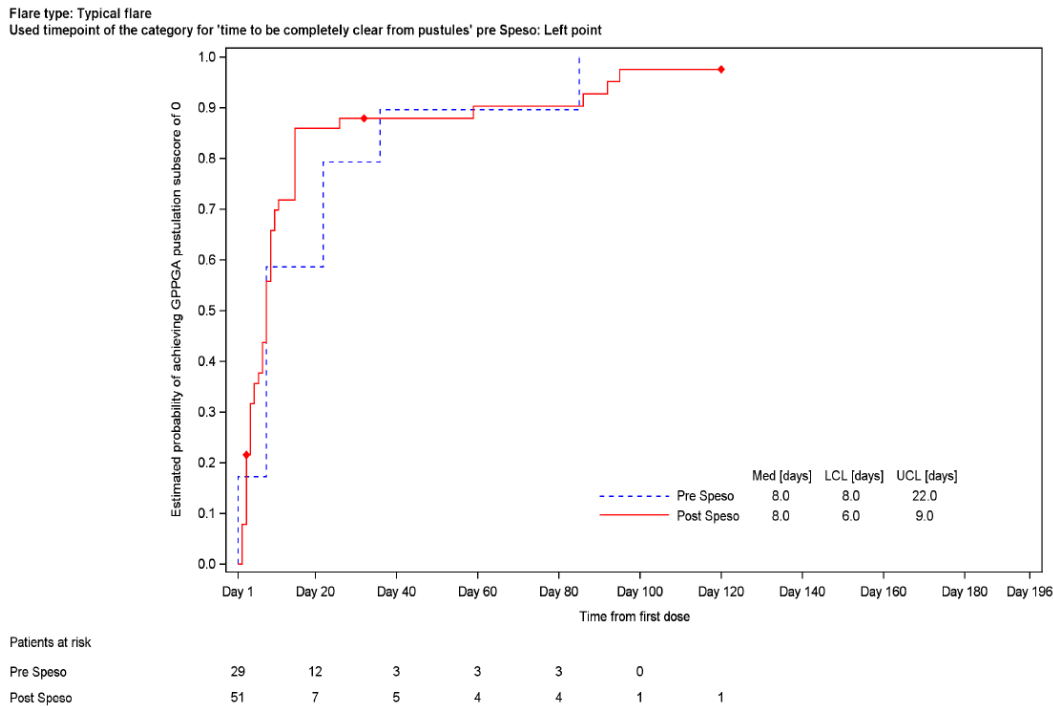
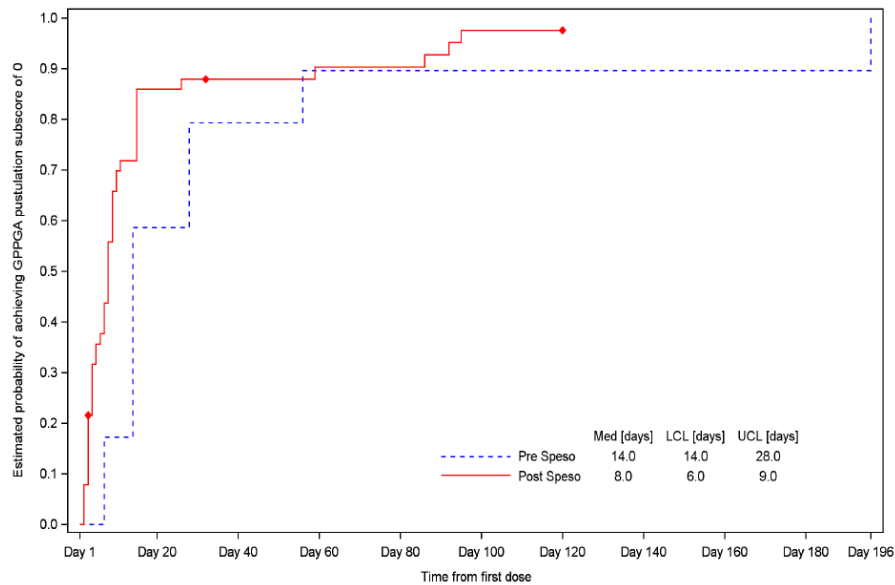


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis GPPGA-Pustelwert 0 Post- vs. Prä-Spesolimab (typischer Schub, linke Grenze) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR)
 GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IR: Including values after use of rescue or escape medication; LCL: untere Grenze des Konfidenzintervalls (Lower Confidence Limit); OC: Observed Cases; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UCL: obere Grenze des Konfidenzintervalls (Upper Confidence Limit)

Flare type: Typical flare

Used timepoint of the category for 'time to be completely clear from pustules' pre Speso: Right point



Patients at risk

Pre Speso	29	12	6	3	3	3	3	3	3	3
Post Speso	51	7	5	4	4	1	1			

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis GPPGA-Pustelwert 0 Post- vs. Prä-Spesolimab (typischer Schub, rechte Grenze) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR) GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IR: Including values after use of rescue or escape medication; LCL: untere Grenze des Konfidenzintervalls (Lower Confidence Limit); OC: Observed Cases; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UCL: obere Grenze des Konfidenzintervalls (Upper Confidence Limit)

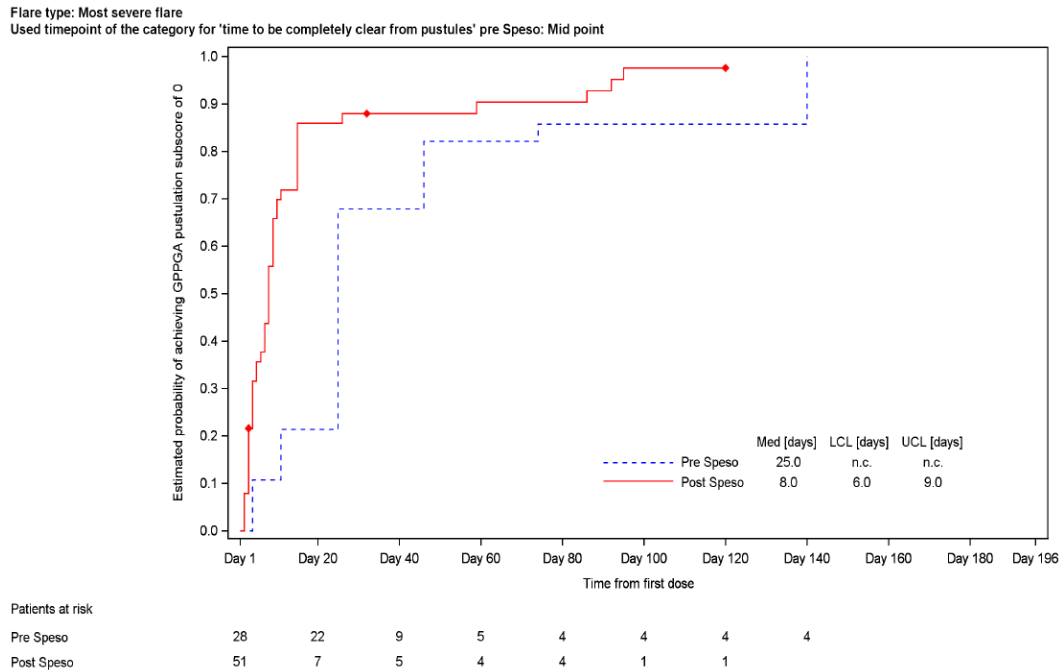


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis GPPGA-Pustelwert 0 Post- vs. Prä-Spesolimab (schwerster Schub, Mittelpunkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR)
GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IR: Including values after use of rescue or escape medication; LCL: untere Grenze des Konfidenzintervalls (Lower Confidence Limit); n. c.: nicht berechenbar (Not Calculable); OC: Observed Cases; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UCL: obere Grenze des Konfidenzintervalls (Upper Confidence Limit)

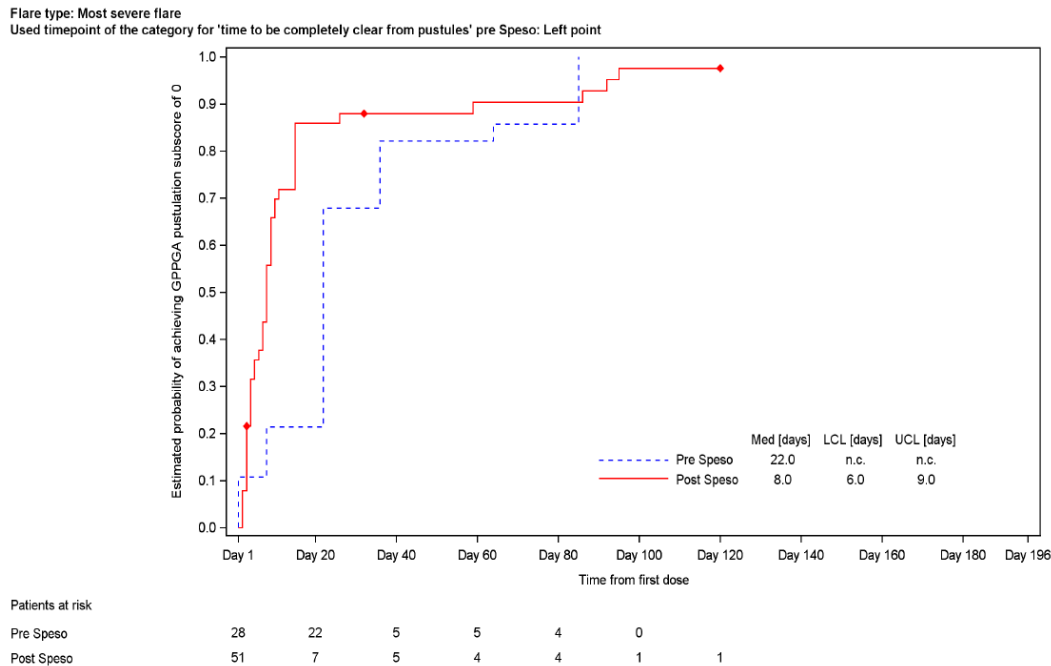


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis GPPGA-Pustelwert 0 Post- vs. Prä-Spesolimab (schwerster Schub, linke Grenze) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR)
 GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IR: Including values after use of rescue or escape medication; LCL: untere Grenze des Konfidenzintervalls (Lower Confidence Limit); n. c.: nicht berechenbar (Not Calculable); OC: Observed Cases; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UCL: obere Grenze des Konfidenzintervalls (Upper Confidence Limit)

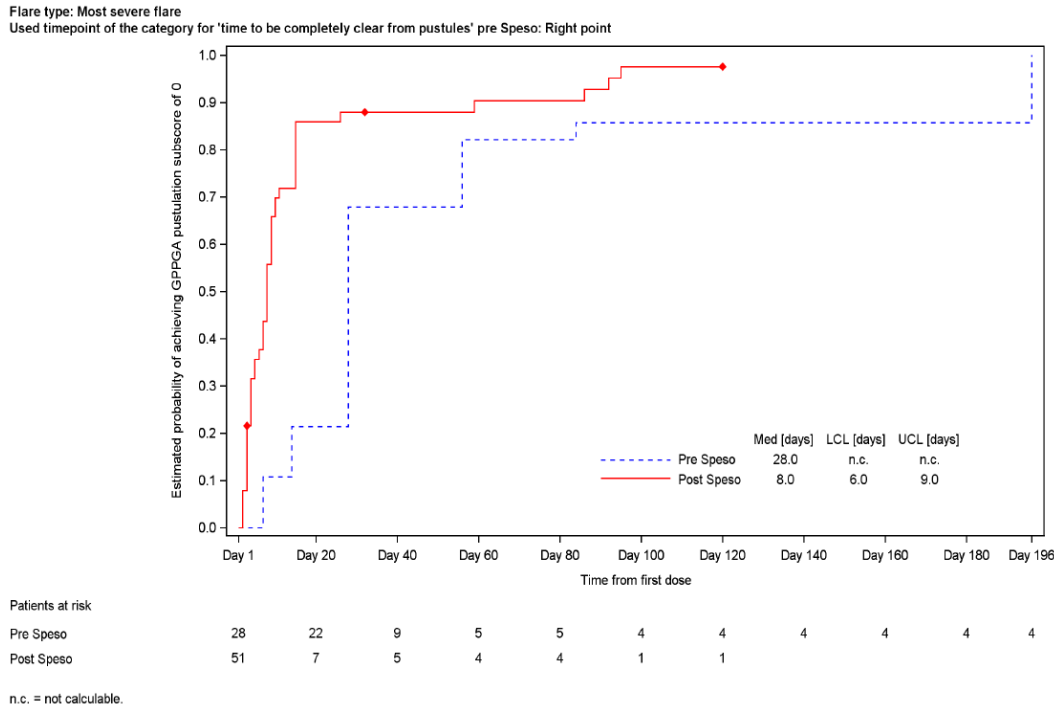


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis GPPGA-Pustelwert 0 Post- vs. Prä-Spesolimab (schwerster Schub, rechte Grenze) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set ohne Patientinnen und Patienten, die nie Spesolimab erhielten, OC-IR)
GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IR: Including values after use of rescue or escape medication; LCL: untere Grenze des Konfidenzintervalls (Lower Confidence Limit); n. c.: nicht berechenbar (Not Calculable); OC: Observed Cases; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UCL: obere Grenze des Konfidenzintervalls (Upper Confidence Limit)

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT, EFFISAYIL[®] 1, vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 GPPASI

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von GPPASI

Studie	Operationalisierung
EFFISAYIL® 1	<p>Der GPPASI ist eine Modifizierung des PASI, ein etabliertes Messinstrument zur Bewertung der Schwere und des Ausmaßes der Psoriasis, angepasst an Patientinnen und Patienten mit GPP. Er kombiniert die Einstufung des Schweregrades der GPP anhand der Pustelbildung, Rötung (Erythem) und Schuppung (Desquamation) mit dem Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche, jeweils für die vier Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine. Rötung, Pusteln und Schuppung werden separat mit einer Skala von 0 (erscheinungsfrei) bis 4 (schwer) bewertet und für jede Körperregion aufsummiert. Das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche der einzelnen Körperregionen wird mit dem Wert 0 (0% betroffen), 1 (1 bis <10% der Körperoberfläche betroffen), 2 (10 bis <30%), 3 (30 bis <50%), 4 (50 bis <70%), 5 (70 bis <90%) oder 6 (90-100%) angegeben und dieser mit der entsprechenden Summe der Schweregrade der Pusteln, Rötung und Schuppung multipliziert. Die so entstandenen Scores der vier Körperregionen werden nach ihrem prozentualen Anteil der gesamten Körperoberfläche (10% für den Kopf, 30% für den Rumpf, 20% für die Arme und 40% für die Beine) gewichtet gemittelt. Der GPPASI kann Werte zwischen 0 und 72 annehmen, wobei ein größerer Wert eine höhere Krankheitsschwere bedeutet.</p> <p>Der GPPASI 50, 75 und 90 beschreibt jeweils den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen eine Verringerung des GPPASI um mindestens 50%, 75% bzw. 90% im Vergleich zu einem Ausgangswert (hier Studienbaseline) erreicht wird.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf dem RS.</p> <p><i>Analyse binärer Endpunkte</i></p> <p>Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.</p> <p><i>Analyse inklusive Open-label Spesolimab</i></p> <p>Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.</p>
<p>GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RS: Randomized Set</p>	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für GPPASI 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
EFFISAYIL® 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL® 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts GPPASI erfolgte auf dem RS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die Erläuterung zu den verschiedenen Analysezeitpunkten findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.2. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt GPPASI als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.4.1 GPPASI

Tabelle 4-42: Operationalisierung von GPPASI

Studie	Operationalisierung
EFFISAYIL® 1	<p>Es werden folgende binäre Endpunkte des GPPASI zu den Zeitpunkten Woche 1, Woche 4 und Woche 12 betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GPPASI 75 (und einzelne Subdomänen Pusteln, Rötung, Schuppung) • GPPASI 90 (und einzelne Subdomänen Pusteln, Rötung, Schuppung) • GPPASI 50 (und Subdomänen; supportiv in Anhang 4-G) <p>Statistische Analysen</p> <p>Es wurde das Estimand-Konzept EN-NRI-IE verwendet, d. h. im Falle des Todes, der Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8 oder der Gabe von Spesolimab als Rescue-Medikation (nach Tag 8) vor dem entsprechenden Analysezeitpunkt, galt die Patientin bzw. der Patient für den jeweiligen Analysezeitpunkt als Non-Responder.</p> <p>Bei fehlenden Werten, die nicht auf einen der genannten Fälle zurückzuführen sind, wurde nur dann ein Ansprechen für den entsprechenden Analysezeitpunkt imputiert, falls zu den zwei Visiten direkt davor und danach ein Ansprechen beobachtet wurde, sonst wurde die Patientin/der Patient als Non-Responder analysiert.</p> <p>Für Spesolimab und Placebo werden die jeweiligen Anteile mit zugehörigen 95%-Wilson-KI dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungen werden RD, OR und RR mit</p>

Studie	Operationalisierung
	entsprechenden 95%-KI dargestellt. Für RD und RR wird dabei das exakte KI nach Chan und Zhang (Chan & Zhang, 1999) berechnet. Für das RR wurde, falls die Anzahl der Ereignisse für jede Behandlungsgruppe größer als Null war, zusätzlich das asymptotische 95%-Wald-KI berechnet (in Anhang 4-G). Für das OR wurde das 95%-mid-p-KI berechnet. Der p-Wert für den Behandlungseffekt stammt aus einem Suissa-Shuster Z-Pooled-Test basierend auf der RD.
EN: Estimand; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; IE: Including Escape Medication; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

Tabelle 4-43: Ergebnisse für GPPASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
GPPASI 75						
Woche 1	4 (11,4) [4,5; 26,0]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	5,9 [-17,0; 22,7]	2,19 [0,25; 57,28]	2,06 [0,30; 52,13]	0,7740
Woche 4	18 (51,4) [35,6; 67,0]	3 (16,7) [5,8; 39,2]	34,8 [4,3; 56,7]	5,29 [1,33; 25,66]	3,09 [1,06; 17,10]	0,0235
Woche 12	15 (42,9) [28,0; 59,1]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	31,7 [2,2; 52,7]	6,00 [1,27; 42,46]	3,86 [1,02; 39,66]	0,0235
GPPASI 75 Pusteln						
Woche 1	22 (62,9) [46,3; 76,8]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	51,7 [21,5; 70,8]	13,54 [2,82; 94,24]	5,66 [1,69; 65,20]	0,0005
Woche 4	21 (60,0) [43,6; 74,4]	3 (16,7) [5,8; 39,2]	43,3 [9,6; 64,4]	7,50 [1,86; 36,24]	3,60 [1,27; 27,91]	0,0052
Woche 12	18 (51,4) [35,6; 67,0]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	40,3 [9,6; 60,7]	8,47 [1,80; 59,33]	4,63 [1,21; 52,13]	0,0067
GPPASI 75 Rötung						
Woche 1	1 (2,9) [0,5; 14,5]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	-2,7 [-24,4; 11,7]	0,50 [0,01; 20,60]	0,51 [0,02; 17,09]	0,7741
Woche 4	8 (22,9) [12,1; 39,0]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	17,3 [-7,8; 36,0]	5,04 [0,70; 118,83]	4,11 [0,72; 107,24]	0,1336
Woche 12	11 (31,4) [18,6; 48,0]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	20,3 [-7,8; 41,4]	3,67 [0,76; 26,61]	2,83 [0,79; 27,91]	0,1331
GPPASI 75 Schuppung						
Woche 1	0 (0,0) [0,0; 9,9]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	-5,6 [-27,3; 5,5]	0,00 [0,00; 4,63]	0,00 [0,00; 7,46]	0,3093
Woche 4	9 (25,7) [14,2; 42,1]	3 (16,7) [5,8; 39,2]	9,0 [-18,0; 30,7]	1,73 [0,41; 8,92]	1,54 [0,50; 7,64]	0,5038

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Woche 12	10 (28,6) [16,3; 45,1]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	17,5 [-8,8; 37,8]	3,20 [0,66; 23,45]	2,57 [0,72; 27,91]	0,1771

a: Wilson-KI
b: Exaktes mid-p-KI
c: Exaktes KI nach Chan und Zhang
d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD

EN: Estimand; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; IE: Including Escape Medication; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Zu Woche 1 erreichten insgesamt 4 Patientinnen und Patienten (11,4%) im Spesolimab-Arm und eine Patientin bzw. ein Patient (5,6%) im Placebo-Arm einen GPPASI 75; dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR=2,06; 95%-KI: [0,30; 52,13]; p=0,7740). Bezüglich der Subdomäne Pusteln liegt zu Woche 1 ein statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab im Vergleich zu Placebo vor (RR=5,66; 95%-KI: [1,69; 65,20]; p=0,0005); es erreichten 62,9% im Spesolimab-Arm und 11,1% im Placebo-Arm eine Reduktion der GPPASI-Subdomäne Pusteln um mindestens 75% im Vergleich zu Baseline. Ein GPPASI 75 der Subdomäne Rötung lag zu Woche 1 bei einer Patientin bzw. einem Patienten des Spesolimab-Arms und einer Patientin bzw. einem Patienten im Placebo-Arm vor. Einen GPPASI 75 der Subdomäne Schuppung erreichte zu Woche 1 nur eine Patientin bzw. ein Patient des Placebo-Arms. Unter Spesolimab zeigt sich über die Zeit auch für die Domänen Rötung und Schuppung eine Verbesserung. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit GPPASI 75 Rötung steigt von 2,9% zu Woche 1 auf 31,4% zu Woche 12 und bei GPPASI 75 Schuppung von 0,0% auf 28,6% an.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für GPPASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
GPPASI 90						
Woche 1	0 (0,0) [0,0; 9,9]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	-5,6 [-27,3; 5,5]	0,00 [0,00; 4,63]	0,00 [0,00; 7,46]	0,3093
Woche 4	9 (25,7) [14,2; 42,1]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	14,6 [-11,7; 34,8]	2,77 [0,56; 20,53]	2,31 [0,61; 22,59]	0,3121
Woche 12	11 (31,4) [18,6; 48,0]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	20,3 [-7,8; 41,4]	3,67 [0,76; 26,61]	2,83 [0,79; 27,91]	0,1331

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p- Wert ^d
GPPASI 90 Pusteln						
Woche 1	21 (60,0) [43,6; 74,4]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	48,9 [17,3; 69,2]	12,00 [2,52; 83,59]	5,40 [1,56; 65,20]	0,0015
Woche 4	20 (57,1) [40,9; 72,0]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	46,0 [13,3; 66,0]	10,67 [2,25; 74,40]	5,14 [1,44; 52,13]	0,0018
Woche 12	18 (51,4) [35,6; 67,0]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	40,3 [9,6; 60,7]	8,47 [1,80; 59,33]	4,63 [1,21; 52,13]	0,0067
GPPASI 90 Rötung						
Woche 1	0 (0,0) [0,0; 9,9]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	-5,6 [-27,3; 5,5]	0,00 [0,00; 4,63]	0,00 [0,00; 7,46]	0,3093
Woche 4	5 (14,3) [6,3; 29,4]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	8,7 [-14,4; 25,9]	2,83 [0,35; 71,13]	2,57 [0,41; 65,20]	0,4577
Woche 12	6 (17,1) [8,1; 32,7]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	6,0 [-19,1; 25,6]	1,66 [0,31; 13,00]	1,54 [0,36; 17,09]	0,7741
GPPASI 90 Schuppung						
Woche 1	Keine Ereignisse					
Woche 4	8 (22,9) [12,1; 39,0]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	17,3 [-7,8; 36,0]	5,04 [0,70; 118,83]	4,11 [0,72; 107,24]	0,1336
Woche 12	8 (22,9) [12,1; 39,0]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	11,7 [-13,7; 31,8]	2,37 [0,47; 17,83]	2,06 [0,54; 17,10]	0,3797
a: Wilson-KI b: Exaktes mid-p-KI c: Exaktes KI nach Chan und Zhang d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD EN: Estimand; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; IE: Including Escape Medication; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko						

Einen GPPASI 90 erreichte zu Woche 1 eine Patientin bzw. ein Patient im Placebo-Arm und keine Patientin bzw. Patient im Spesolimab-Arm; dieser Unterschied ist weder statistisch signifikant noch medizinisch relevant. Wie auch beim GPPASI 75 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab im Vergleich zu Placebo zu Woche 1 bei der Reduktion der Pusteln um mindestens 90% im Vergleich zu Baseline vor (RR=5,40; 95%-KI: [1,56; 65,20]; p=0,0015). Bezüglich der Subdomänen Rötung und Schuppung ließ sich zu Woche 1 kein Unterschied zwischen Spesolimab und Placebo feststellen. Unter Spesolimab zeigt sich über die Zeit auch für die Domänen Rötung und Schuppung eine Verbesserung. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit GPPASI 90 Rötung steigt von 0,0% zu Woche 1 auf 17,1% zu Woche 12 und bei GPPASI 90 Schuppung von 0,0% auf 22,9% an.

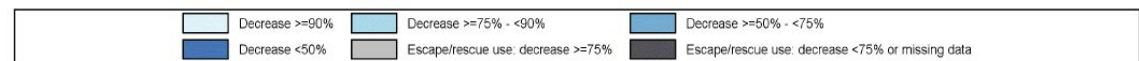
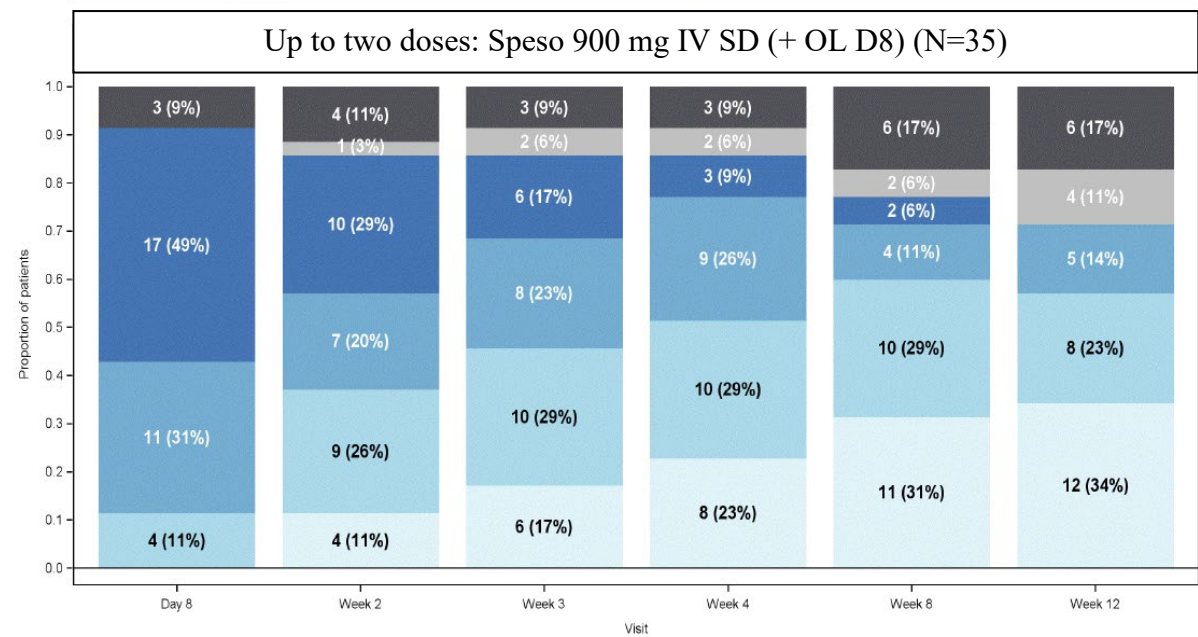
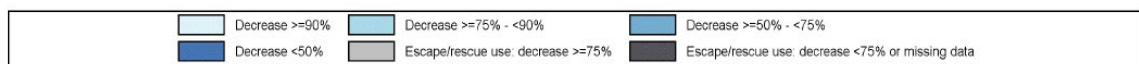
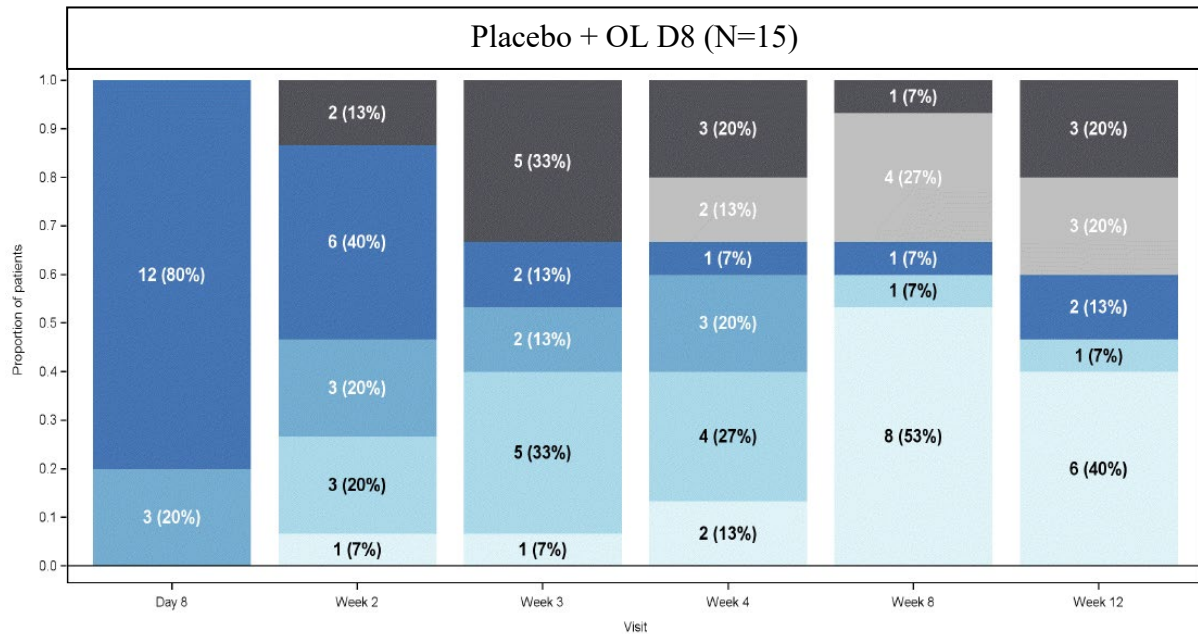
Die Analysen zum Endpunkt GPPASI 50 sind für den Gesamtwert und die Subdomänen konsistent mit den Analysen zum GPPASI 75 und GPPASI 90.

4.3.1.3.1.4.2 GPPASI – inklusive Open-label Spesolimab

Tabelle 4-45: Operationalisierung von GPPASI – inklusive Open-label Spesolimab

Studie	Operationalisierung
EFFISAYIL® 1	<p>Um den Verlauf des GPPASI über die Zeit auch für die Patientinnen und Patienten, die zu Tag 8 Open-label Spesolimab erhielten, darzustellen, wird in folgende Behandlungsgruppen aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert zu Placebo und Open-label Spesolimab an Tag 8 (N=15) • Bis zu zwei Dosen: randomisiert zu Spesolimab (und Open-label Spesolimab an Tag 8) (N=35) • Randomisiert zu Spesolimab, kein Open-label Spesolimab an Tag 8 (N=23) • Randomisiert zu Spesolimab und Open-label Spesolimab an Tag 8 (N=12) <p>Es wurde das Estimand-Konzept EN-ID8-NRI verwendet, d. h. im Falle des Todes, der Gabe von Ausweichmedikation, der Gabe von Open-label Spesolimab (an Tag 8) oder als Rescue-Medikation (nach Tag 8) vor dem entsprechenden Analysezeitpunkt, galt die Patientin bzw. der Patient für den jeweiligen Endpunkt als Non-Responder. Im Falle einer Escape/Rescue-Behandlung wurde das Estimand-Konzept OC-IR verwendet, Ereignisse nach der Gabe einer Ausweichmedikation oder nicht-randomisiertem Spesolimab gelten als Ereignisse. Es werden keine fehlenden Werte imputiert. Über die Zeitpunkte Tag 8, Woche 2, Woche 3, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 wird die Verringerung des GPPASI für die vier Behandlungsgruppen deskriptiv ausgewertet, sowohl in tabellarischer Form (in Anhang 4-G), als auch grafisch.</p>
<p>EN: Estimand; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; ID8: Open-label Spesolimab on Day 8 after Randomized Dose on Day 1; IR: Including values after use of rescue or escape medication; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; NRI: Non-Response Imputation; OC: Observed Cases</p>	

GPPASI nach Behandlungsgruppe (inkl. Open-label Spesolimab)



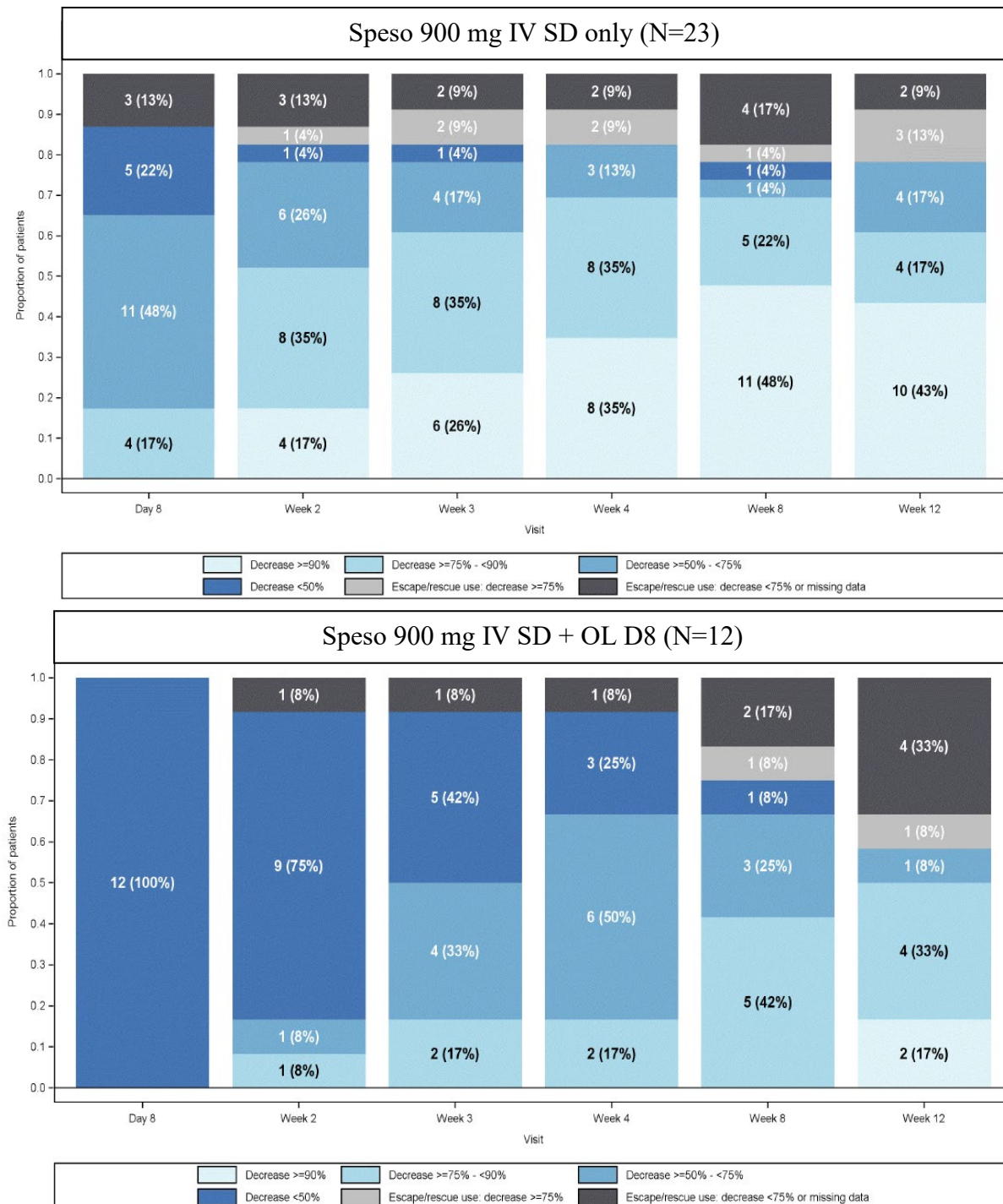


Abbildung 4-13: GPPASI über die Zeit (inkl. Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-ID8-NRI, im Falle einer Ausweich-/Rescue-Behandlung: OC-IR)

Der Wert einer Patientin/eines Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 3, aber vorhandenen Werten zu Wochen 2 und 4, wurde mit dem schlechteren der beiden Werte aus Woche 2 und Woche 4 imputiert.

Escape/Rescue: Alle Patientinnen und Patienten, die bis zu dem entsprechenden Zeitpunkt Ausweichmedikation oder Rescue-Medikation erhielten und eine Patientin/ein Patient mit Studienabbruch vor Tag 8.

EN: Estimand; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; ID8: Open-label Spesolimab on Day 8 after Randomized Dose on Day 1; IR: Including values after use of rescue or escape medication; IV: intravenös; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; NRI: Non-Response Imputation; OC: Observed Cases; OL D8: Verabreichung von Open-label Spesolimab an Tag 8; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Einzeldosis (Single Dose)

In allen Behandlungsgruppen ist die Verringerung des GPPASI über die Zeit deutlich erkennbar. Über die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm, die an Tag 8 Open-label Spesolimab erhielten, erreichten ab Woche 8 einen GPPASI 90. Im Spesolimab-Arm erreichten an Tag 8 insgesamt 42% einen GPPASI 50 oder 75.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT, EFFISAYIL[®] 1, vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 Schmerz-VAS

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Schmerz-VAS

Studie	Operationalisierung
EFFISAYIL [®] 1	<p>Die Schmerz-VAS ist ein eindimensionales Messinstrument zur Selbsteinschätzung der Schwere des Schmerzes durch die Patientin bzw. den Patienten. Sie besteht aus einer üblicherweise 100 mm langen horizontalen oder vertikalen visuellen Analogskala mit den Endpunkten „kein Schmerz“ und „sehr starke Schmerzen“, auf die die Patientin bzw. der Patient das eigene Schmerzempfinden mittels einer Markierung beurteilt. Der Schmerz-VAS-Score wird durch den relativen Abstand zwischen „kein Schmerz“ und der gesetzten Markierung im Vergleich zur Gesamtlänge bestimmt und erreicht Werte zwischen 0 und 100, wobei ein höherer Wert einen stärkeren Schmerz bedeutet.</p> <p>Zu den Zeitpunkten Woche 1, Woche 4 und Woche 12 wurde der binäre Endpunkt Verbesserung der Schmerz-VAS um mindestens 30 Punkte im Vergleich zu Baseline untersucht.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf dem RS.</p> <p>In die Analyse gingen nur die Patientinnen und Patienten ein, die zu Baseline eine Schmerz-VAS von mindestens 30 Punkten vorwiesen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Es wurde das Estimand-Konzept EN-NRI-IE verwendet, d. h. im Falle des Todes, der Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8 oder der Gabe von Spesolimab als Rescue-Medikation (nach Tag 8) vor dem entsprechenden Analysezeitpunkt, galt die Patientin bzw. der Patient für den jeweiligen Analysezeitpunkt als Non-Responder.</p> <p>Bei fehlenden Werten, die nicht auf einen der genannten Fälle zurückzuführen sind, wurde nur dann ein Ansprechen für den entsprechenden Analysezeitpunkt imputiert, falls zu den zwei Visiten direkt davor und danach ein Ansprechen beobachtet wurde, sonst wurde die Patientin/der Patient als Non-Responder analysiert.</p> <p>Für Spesolimab und Placebo werden die jeweiligen Anteile mit zugehörigen 95%-Wilson-KI dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungen werden RD, OR und RR mit entsprechenden 95%-KI dargestellt. Für RD und RR wird dabei das exakte KI nach Chan und Zhang (Chan & Zhang, 1999) berechnet. Für das RR wurde, falls die Anzahl der Ereignisse für jede Behandlungsgruppe größer als Null war, zusätzlich das asymptotische 95%-Wald-KI berechnet (in Anhang 4-G). Für das OR wurde das 95%-mid-p-KI berechnet. Der p-Wert für den Behandlungseffekt stammt aus einem Suissa-Shuster Z-Pooled-Test basierend auf der RD.</p> <p>Die mittlere Veränderung der Schmerz-VAS über die Zeit ohne Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die Ausweich- oder Rescue-Medikation erhielten, wird grafisch dargestellt. Dabei wird das Estimand-Konzept OC-IR verwendet, d. h. Ereignisse nach der Gabe einer Ausweichmedikation oder nicht-randomisiertem Spesolimab gelten als Ereignisse.</p> <p>Es werden keine fehlenden Werte imputiert.</p>
<p>EN: Estimand; IE: Including Escape Medication; IR: Including values after use of rescue or escape medication; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Response Imputation; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RS: Randomized Set; VAS: visuelle Analogskala</p>	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerz-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
EFFISAYIL® 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VAS: visuelle Analogskala</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL[®] 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts Schmerz-VAS erfolgte auf dem RS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die Erläuterung zu den verschiedenen Analysezeitpunkten findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.2. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerz-VAS als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Verbesserung der Schmerz-VAS um mindestens 30 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set – Patientinnen und Patienten mit einem Schmerz-VAS ≥ 30 zu Baseline, EN-NRI-IE)

EFFISAYIL [®] 1	Spesolimab (N ^a =34)	Placebo (N ^a =16)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^b	n (%) [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	p- Wert ^e
Woche 1	16 (47,1) [31,5; 63,3]	6 (37,5) [18,5; 61,4]	9,6 [-21,4; 37,3]	1,48 [0,43; 5,28]	1,25 [0,64; 4,05]	0,7988
Woche 4	18 (52,9) [36,7; 68,5]	2 (12,5) [3,5; 36,0]	40,4 [6,9; 61,5]	7,88 [1,64; 55,80]	4,24 [1,08; 47,71]	0,0107
Woche 12	15 (44,1) [28,9; 60,5]	2 (12,5) [3,5; 36,0]	31,6 [1,3; 53,1]	5,53 [1,15; 39,55]	3,53 [1,02; 36,29]	0,0356

a: Nur Patientinnen und Patienten mit Schmerz-VAS ≥ 30 Punkte zu Baseline gingen in die Analyse ein.
b: Wilson-KI
c: Exaktes mid-p KI
d: Exaktes KI nach Chan und Zhang
e: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD

EN: Estimand; IE: Including Escape Medication; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala

Zu Woche 1 zeigt sich ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab im Vergleich zu Placebo (RR=1,25; 95%-KI: [0,64; 4,05]; p=0,7988) bezüglich der Verbesserung der Schmerz-VAS um mindestens 30 Punkte. Insgesamt 16 Patientinnen und Patienten (47,1%) im Spesolimab-Arm und 6 Patientinnen und Patienten (37,5%) im Placebo-Arm wiesen eine entsprechende Verbesserung zum Zeitpunkt Woche 1 auf.

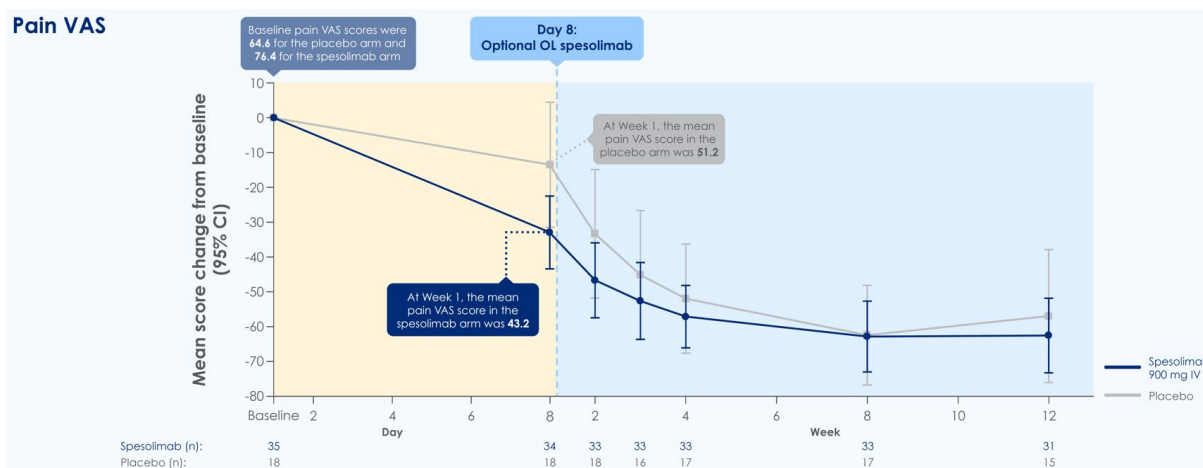


Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung der Schmerz-VAS im Vergleich zu Baseline über die Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, OC-IR)

CI(KI): Konfidenzintervall; IR: Including values after use of rescue or escape medication; IV: intravenös; n(N): Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; OC: Observed Cases; OL: Open-label; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VAS: visuelle Analogskala

Nach einer Woche lässt sich eine größere Verbesserung der Schmerz-VAS im Spesolimab-Arm als im Placebo-Arm erkennen. Nachdem ab Tag 8 der Großteil der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm Open-label Spesolimab erhielt, nähern sich die Kurven der Studienarme an.

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten der Schmerz-VAS (gesamtes Randomized Set und Randomized Set ohne Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)			Placebo (N=18)		
	n (%)	N ohne OL-Spesolimab ^a	n (%) ohne OL-Spesolimab ^a	n (%)	N ohne OL-Spesolimab ^a	n (%) ohne OL-Spesolimab ^a
Tag 1	34 (97,1)	35	34 (97,1)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Tag 2	16 (45,7)	35	16 (45,7)	8 (44,4)	18	8 (44,4)
Tag 3	16 (45,7)	35	16 (45,7)	8 (44,4)	18	8 (44,4)
Tag 4	12 (34,3)	35	12 (34,3)	8 (44,4)	18	8 (44,4)
Tag 5	10 (28,6)	35	10 (28,6)	8 (44,4)	18	8 (44,4)
Tag 6	3 (8,6)	35	3 (8,6)	7 (38,9)	18	7 (38,9)
Tag 7	3 (8,6)	35	3 (8,6)	7 (38,9)	18	7 (38,9)
Woche 1	34 (97,1)	35	34 (97,1)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Woche 2	33 (94,3)	23	22 (95,7)	18 (100,0)	3	3 (100,0)
Woche 3	33 (94,3)	22	21 (95,5)	16 (88,9)	3	3 (100,0)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)			Placebo (N=18)		
	n (%)	N ohne OL- Spesolimab ^a	n (%) ohne OL- Spesolimab ^a	n (%)	N ohne OL- Spesolimab ^a	n (%) ohne OL- Spesolimab ^a
Woche 4	33 (94,3)	22	21 (95,5)	15 (83,3)	3	3 (100,0)
Woche 8	32 (91,4)	21	19 (90,5)	15 (83,3)	2	2 (100,0)
Woche 12	27 (77,1)	21	19 (90,5)	14 (77,8)	2	2 (100,0)

Von Tag 2 bis Tag 7 war keine Erhebung der Schmerz-VAS im Prüfplan vorgesehen.
a: N und n (%) für Patientinnen und Patienten im Randomized Set, die bis zur entsprechenden Visite kein nicht-randomisiertes Spesolimab erhalten haben.
N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); OL: Open-label; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VAS: visuelle Analogskala

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT, EFFISAYIL® 1, vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1

4.3.1.3.1.6 FACIT-Fatigue

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von FACIT-Fatigue

Studie	Operationalisierung
EFFISAYIL® 1	Der FACIT-Fatigue ist ein 13-teiliger Fragebogen zur Erfassung der patientenberichteten Fatigue und deren Auswirkung auf tägliche Aktivitäten. Die Beurteilung der 13 Aussagen erfolgt anhand einer 5-Punkte-Skala, von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“). Der FACIT-Fatigue-Gesamtwert wird aus der Summe der Werte aller Aussagen gebildet, wobei der Wert für negative Aussagen wie „Ich bin müde“ oder „Ich bin erschöpft“ umgekehrt wird (4 minus Wert) während der Wert für positive Aussagen wie „Ich habe Energie“ oder „Ich bin in der Lage, meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen“ unverändert bleibt. Fehlen mindestens 6 Angaben, wird der FACIT-Fatigue als fehlend angegeben. Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen, wobei ein höherer Wert eine höhere Lebensqualität bedeutet. Zu den Zeitpunkten Woche 1, Woche 4 und Woche 12 wurden die binären Endpunkte Verbesserung des FACIT-Fatigue um mindestens die präspezifizierten 4 Punkte (ca. 7,5%

Studie	Operationalisierung
	<p>der Skalenspannweite) bzw. um mindestens 8 Punkte (ca. 15% der Skalenspannweite) im Vergleich zu Baseline untersucht.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf dem RS. In die Analyse gingen nur die Patientinnen und Patienten ein, die zu Baseline einen FACIT-Fatigue von höchstens 44 bzw. 48 Punkten vorwiesen. (44 bzw. 48 Punkte, da der FACIT-Fatigue den Höchstwert von 52 Punkten erreichen kann und somit sich nur Patientinnen und Patienten mit Werten unter 44 bzw. 48 noch um 8 bzw. 4 Verbesserung können.)</p> <p>Es wurde das Estimand-Konzept EN-NRI-IE verwendet, d. h. im Falle des Todes, der Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8 oder der Gabe von Spesolimab als Rescue-Medikation (nach Tag 8) vor dem entsprechenden Analysezeitpunkt, galt die Patientin bzw. der Patient für den jeweiligen Analysezeitpunkt als Non-Responder.</p> <p>Bei fehlenden Werten, die nicht auf einen der genannten Fälle zurückzuführen sind, wurde nur dann ein Ansprechen für den entsprechenden Analysezeitpunkt imputiert, falls zu den zwei Visiten direkt davor und danach ein Ansprechen beobachtet wurde, sonst wurde die Patientin/der Patient als Non-Responder analysiert.</p> <p>Für Spesolimab und Placebo werden die jeweiligen Anteile mit zugehörigen 95%-Wilson-KI dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungen werden RD, OR und RR mit entsprechenden 95%-KI dargestellt. Für RD und RR wird dabei das exakte KI nach Chan und Zhang (Chan & Zhang, 1999) berechnet. Für das RR wurde, falls die Anzahl der Ereignisse für jede Behandlungsgruppe größer als Null war, zusätzlich das asymptotische 95%-Wald-KI berechnet (in Anhang 4-G). Für das OR wurde das 95%-mid-p-KI berechnet. Der p-Wert für den Behandlungseffekt stammt aus einem Suissa-Shuster Z-Pooled-Test basierend auf der RD.</p> <p>Die mittlere Veränderung des FACIT-Fatigue über die Zeit ohne Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die Ausweich- oder Rescue-Medikation erhielten, wird grafisch dargestellt. Dabei wird das Estimand-Konzept OC-IR verwendet, d. h. Ereignisse nach der Gabe einer Ausweichmedikation oder nicht-randomisiertem Spesolimab gelten als Ereignisse.</p> <p>Es werden keine fehlenden Werte imputiert.</p>
	<p>EN: Estimand; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IE: Including Escape Medication; IR: Including values after use of rescue or escape medication; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Response Imputation; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RS: Randomized Set</p>

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-Fatigue 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
EFFISAYIL® 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL® 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts FACIT-Fatigue erfolgte auf dem RS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die Erläuterung zu den verschiedenen Analysezeitpunkten findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.2. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACIT-Fatigue als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Verbesserung des FACIT-Fatigue um mindestens 4 Punkte (präspezifiziert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set – Patientinnen und Patienten mit einem FACIT-Fatigue ≤ 48 zu Baseline, EN-NRI-IE)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=34 ^a)	Placebo (N=17 ^a)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^b	n (%) [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	p-Wert ^e
Woche 1	24 (70,6) [53,8; 83,2]	8 (47,1) [26,2; 69,0]	23,5 [-5,5; 50,9]	2,70 [0,78; 9,24]	1,50 [0,91; 3,57]	0,1251
Woche 4	18 (52,9) [36,7; 68,5]	2 (11,8) [3,3; 34,3]	41,2 [9,3; 62,1]	8,44 [1,77; 59,45]	4,50 [1,11; 50,69]	0,0059

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=34 ^a)	Placebo (N=17 ^a)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^b	n (%) [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	p-Wert ^e
Woche 12	19 (55,9) [39,5; 71,1]	2 (11,8) [3,3; 34,3]	44,1 [10,2; 64,5]	9,50 [1,99; 66,80]	4,75 [1,30; 50,69]	0,0043

a: Nur Patientinnen und Patienten mit FACIT-Fatigue ≤ 48 Punkte zu Baseline gingen in die Analyse ein.
b: Wilson-KI
c: Exaktes mid-p KI
d: Exaktes KI nach Chan und Zhang
e: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD
EN: Estimand; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IE: Including Escape Medication;
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Verbesserung des FACIT-Fatigue um mindestens 8 Punkte (15% der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set – Patientinnen und Patienten mit einem FACIT-Fatigue ≤ 44 an Baseline, EN-NRI-IE)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=33 ^a)	Placebo (N=17 ^a)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	p-Wert ^e
Woche 1	18 (54,5) [38,0; 70,2]	6 (35,3) [17,3; 58,7]	19,3 [-12,3; 45,8]	2,20 [0,64; 7,74]	1,55 [0,78; 5,64]	0,3125
Woche 4	18 (54,5) [38,0; 70,2]	2 (11,8) [3,3; 34,3]	42,8 [10,2; 63,7]	9,00 [1,87; 63,50]	4,64 [1,23; 52,24]	0,0049
Woche 12	18 (54,5) [38,0; 70,2]	1 (5,9) [1,0; 27,0]	48,7 [18,4; 67,7]	19,20 [2,78; 427,04]	9,27 [1,79; 271,88]	0,0014

a: Nur Patientinnen und Patienten mit FACIT-Fatigue ≤ 44 Punkte zu Baseline gingen in die Analyse ein.
b: Wilson-KI
c: Exaktes mid-p KI
d: Exaktes KI nach Chan und Zhang
e: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD
EN: Estimand; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IE: Including Escape Medication;
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Zu Woche 1 zeigt sich ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab im Vergleich zu Placebo (RR=1,50; 95%-KI: [0,91; 3,57]; p=0,1251) bezüglich der Verbesserung des FACIT-Fatigue um mindestens 4 Punkte, sowie bezüglich der Verbesserung um mindestens 8 Punkte (RR=1,55; 95%-KI: [0,78; 5,64]; p=0,3125).

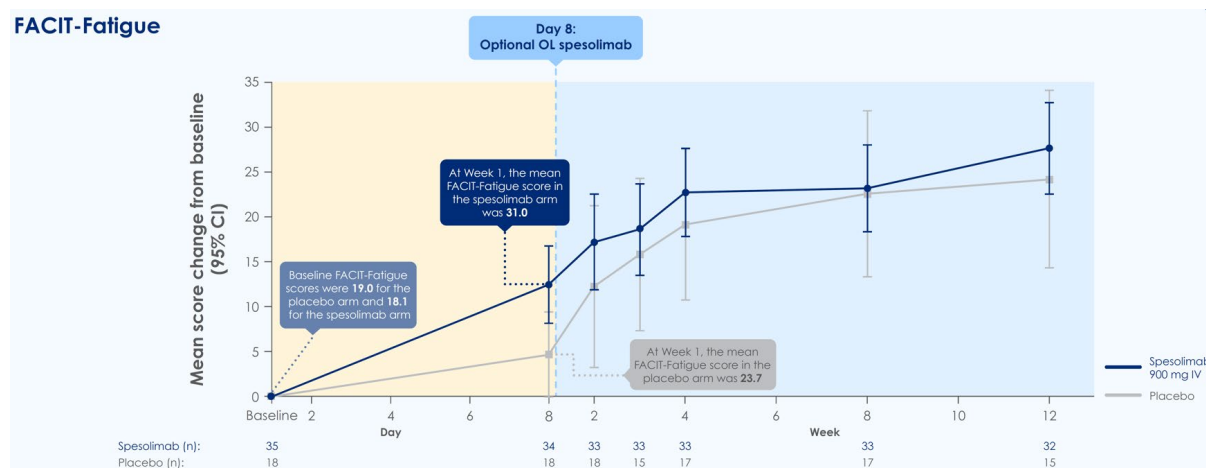


Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung des FACIT-Fatigue im Vergleich zu Baseline über die Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, OC-IR)

CI(KI): Konfidenzintervall; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IR: Including values after use of rescue or escape medication; IV: intravenös; n(N): Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; OC: Observed Cases; OL: Open-label; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Tabelle 4-54: Rücklaufquoten des FACIT-Fatigue (gesamtes Randomized Set und Randomized Set ohne Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)			Placebo (N=18)		
	n (%)	N ohne OL-Spesolimab ^a	n (%) ohne OL-Spesolimab ^a	n (%)	N ohne OL-Spesolimab ^a	n (%) ohne OL-Spesolimab ^a
Tag 1	35 (100,0)	35	35 (100,0)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Tag 2	16 (45,7)	35	16 (45,7)	8 (44,4)	18	8 (44,4)
Tag 3	16 (45,7)	35	16 (45,7)	8 (44,4)	18	8 (44,4)
Tag 4	12 (34,3)	35	12 (34,3)	8 (44,4)	18	8 (44,4)
Tag 5	10 (28,6)	35	10 (28,6)	8 (44,4)	18	8 (44,4)
Tag 6	3 (8,6)	35	3 (8,6)	7 (38,9)	18	7 (38,9)
Tag 7	3 (8,6)	35	3 (8,6)	7 (38,9)	18	7 (38,9)
Woche 1	34 (97,1)	35	34 (97,1)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Woche 2	33 (94,3)	23	22 (95,7)	18 (100,0)	3	3 (100,0)
Woche 3	33 (94,3)	22	21 (95,5)	15 (83,3)	3	3 (100,0)
Woche 4	33 (94,3)	22	21 (95,5)	15 (83,3)	3	3 (100,0)
Woche 8	32 (91,4)	21	19 (90,5)	15 (83,3)	2	2 (100,0)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)			Placebo (N=18)		
	n (%)	N ohne OL- Spesolimab ^a	n (%) ohne OL- Spesolimab ^a	n (%)	N ohne OL- Spesolimab ^a	n (%) ohne OL- Spesolimab ^a
Woche 12	28 (80,0)	21	20 (95,2)	14 (77,8)	2	2 (100,0)
<p>Von Tag 2 bis Tag 7 war keine Erhebung des FACIT-Fatigue im Prüfplan vorgesehen. a: N und n (%) für Patientinnen und Patienten im Randomized Set, die bis zur entsprechenden Visite kein nicht-randomisiertes Spesolimab erhalten haben. FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); OL: Open-label; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial);</p>						

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT, EFFISAYIL® 1, vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.7 PSS

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von PSS

Studie	Operationalisierung
EFFISAYIL® 1	<p>Die PSS ist ein Messinstrument zur Erfassung der Krankheitsschwere bei Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Psoriasis. Sie beinhaltet die Subdomänen Schmerz, Rötung, Jucken und Brennen, die jeweils auf einer Skala von 0 bis 4 (erscheinungsfrei, mild, moderat, schwer, sehr schwer) von den Patientinnen und Patienten selbst bewertet werden. Der PSS-Gesamtwert ist die Summe der Einzelscores und kann Werte zwischen 0 und 16 annehmen, wobei ein höherer Wert eine größere Krankheitsschwere bedeutet.</p> <p>Zu den Zeitpunkten Woche 1, Woche 4 und Woche 12 wurden die binären Endpunkte PSS-Gesamtwert 0 und die Subdomänen Schmerz, Rötung, Jucken und Brennen 0 untersucht.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf dem RS.</p> <p>Es wurde das Estimand-Konzept EN-NRI-IE verwendet, d. h. im Falle des Todes, der Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8 oder der Gabe von Spesolimab als Rescue-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Medikation (nach Tag 8) vor dem entsprechenden Analysezeitpunkt, galt die Patientin bzw. der Patient für den jeweiligen Analysezeitpunkt als Non-Responder.</p> <p>Bei fehlenden Werten, die nicht auf einen der genannten Fälle zurückzuführen sind, wurde nur dann ein Ansprechen für den entsprechenden Analysezeitpunkt imputiert, falls zu den zwei Visiten direkt davor und danach ein Ansprechen beobachtet wurde, sonst wurde die Patientin/der Patient als Non-Responder analysiert.</p> <p>Für Spesolimab und Placebo werden die jeweiligen Anteile mit zugehörigen 95%-Wilson-KI dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungen werden RD, OR und RR mit entsprechenden 95%-KI dargestellt. Für RD und RR wird dabei das exakte KI nach Chan und Zhang (Chan & Zhang, 1999) berechnet. Für das RR wurde, falls die Anzahl der Ereignisse für jede Behandlungsgruppe größer als Null war, zusätzlich das asymptotische 95%-Wald-KI berechnet (in Anhang 4-G). Für das OR wurde das 95%-mid-p-KI berechnet. Der p-Wert für den Behandlungseffekt stammt aus einem Suissa-Shuster Z-Pooled-Test basierend auf der RD.</p> <p>Die mittlere Veränderung der PSS über die Zeit ohne Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die Ausweich- oder Rescue-Medikation erhielten, wird grafisch dargestellt. Dabei wird das Estimand-Konzept OC-IR verwendet, d. h. Ereignisse nach der Gabe einer Ausweichmedikation oder nicht-randomisiertem Spesolimab gelten als Ereignisse.</p> <p>Es werden keine fehlenden Werte imputiert.</p>
<p>EN: Estimand; IE: Including Escape Medication; IR: Including values after use of rescue or escape medication; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Response Imputation; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptom Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RS: Randomized Set</p>	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSS 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
EFFISAYIL® 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat; PSS: Psoriasis Symptom Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL® 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts PSS erfolgte auf dem RS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die Erläuterung zu den verschiedenen Analysezeitpunkten findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.2. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PSS als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für PSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^c	p- Wert ^d
PSS 0						
Woche 1	Keine Ereignisse					
Woche 4	3 (8,6) [3,0; 22,4]	0 (0,0) [0,0; 17,6]	8,6 [-11,7; 23,1]	NB [0,45; NB]	NB [0,36; NB]	0,3121
Woche 12	6 (17,1) [8,1; 32,7]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	11,6 [-11,8; 29,2]	3,52 [0,46; 85,94]	3,09 [0,50; 78,78]	0,3794
PSS Schmerzen 0						
Woche 1	8 (22,9) [12,1; 39,0]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	17,3 [-7,8; 36,0]	5,04 [0,70; 118,83]	4,11 [0,72; 107,24]	0,1336
Woche 4	14 (40,0) [25,6; 56,4]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	28,9 [0,2; 49,5]	5,33 [1,13; 37,92]	3,60 [1,00; 39,66]	0,0476
Woche 12	13 (37,1) [23,2; 53,7]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	31,6 [4,3; 50,8]	10,05 [1,47; 227,19]	6,69 [1,06; 184,67]	0,0235
PSS Rötung 0						
Woche 1	3 (8,6) [3,0; 22,4]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	3,0 [-19,5; 19,0]	1,59 [0,16; 44,29]	1,54 [0,17; 39,66]	0,8564
Woche 4	6 (17,1) [8,1; 32,7]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	11,6 [-11,8; 29,2]	3,52 [0,46; 85,94]	3,09 [0,50; 78,78]	0,3794
Woche 12	9 (25,7) [14,2; 42,1]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	14,6 [-11,7; 34,8]	2,77 [0,56; 20,53]	2,31 [0,61; 22,59]	0,3121
PSS Brennen 0						
Woche 1	10 (28,6) [16,3; 45,1]	3 (16,7) [5,8; 39,2]	11,9 [-15,5; 33,7]	2,00 [0,48; 10,17]	1,71 [0,58; 7,65]	0,4283
Woche 4	18 (51,4) [35,6; 67,0]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	40,3 [9,6; 60,7]	8,47 [1,80; 59,33]	4,63 [1,21; 52,13]	0,0067

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Woche 12	15 (42,9) [28,0; 59,1]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	37,3 [9,5; 56,4]	12,75 [1,88; 285,68]	7,71 [1,11; 217,83]	0,0067
PSS Jucken 0						
Woche 1	4 (11,4) [4,5; 26,0]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	5,9 [-17,0; 22,7]	2,19 [0,25; 57,28]	2,06 [0,30; 52,13]	0,7740
Woche 4	6 (17,1) [8,1; 32,7]	0 (0,0) [0,0; 17,6]	17,1 [-3,8; 33,6]	NB [1,20; NB]	NB [0,79; NB]	0,0829
Woche 12	6 (17,1) [8,1; 32,7]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	6,0 [-19,1; 25,6]	1,66 [0,31; 13,00]	1,54 [0,36; 17,09]	0,7741

a: Wilson-KI
b: Exaktes mid-p KI
c: Exaktes KI nach Chan und Zhang
d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD

EN: Estimand; IE: Including Escape Medication; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NB: nicht berechenbar; NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptom Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Zu Woche 1 erreichte keine Patientin bzw. kein Patient eine PSS von 0. Bezüglich der einzelnen Subdomänen Schmerzen, Rötung, Brennen und Jucken war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Wert 0 zu Woche 1 jeweils größer im Spesolimab-Arm als im Placebo-Arm; der Unterschied ist für keine der Subdomänen statistisch signifikant.

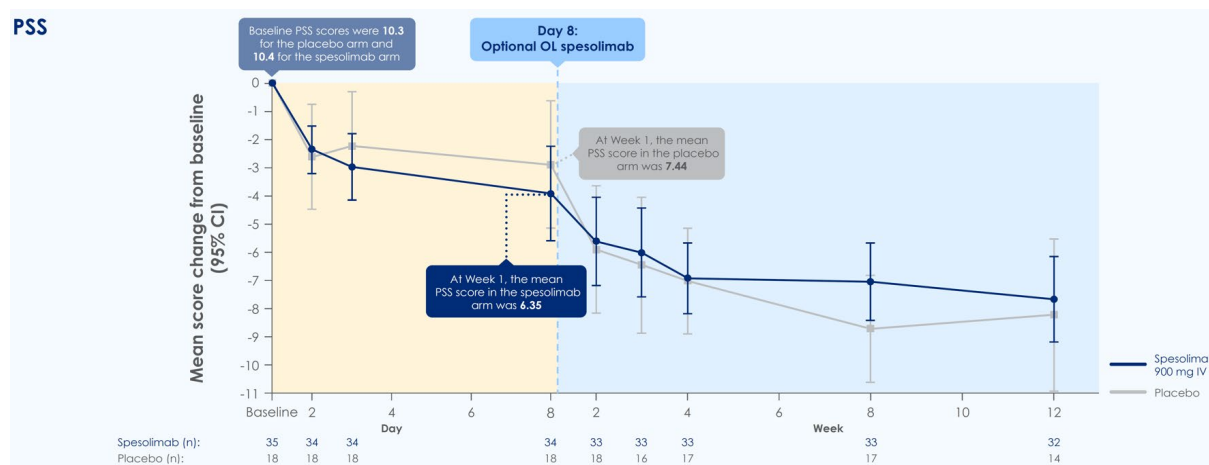


Abbildung 4-16: Mittlere Veränderung der PSS im Vergleich zu Baseline über die Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, OC-IR)

CI(KI): Konfidenzintervall; IR: Including values after use of rescue or escape medication; IV: intravenös; n(N): Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; OC: Observed Cases; OL: Open-label; PSS: Psoriasis Symptom Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten der PSS (gesamtes Randomized Set und Randomized Set ohne Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)			Placebo (N=18)		
	n (%)	N ohne OL- Spesolimab ^a	n (%) ohne OL- Spesolimab ^a	n (%)	N ohne OL- Spesolimab ^a	n (%) ohne OL- Spesolimab ^a
Tag 1	35 (100,0)	35	35 (100,0)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Tag 2	34 (97,1)	35	34 (97,1)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Tag 3	34 (97,1)	35	34 (97,1)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Tag 4	27 (77,1)	35	27 (77,1)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Tag 5	26 (74,3)	35	26 (74,3)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Tag 6	18 (51,4)	35	18 (51,4)	16 (88,9)	18	16 (88,9)
Tag 7	17 (48,6)	35	17 (48,6)	17 (94,4)	18	17 (94,4)
Woche 1	34 (97,1)	35	34 (97,1)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Woche 2	33 (94,3)	23	22 (95,7)	18 (100,0)	3	3 (100,0)
Woche 3	33 (94,3)	22	21 (95,5)	16 (88,9)	3	3 (100,0)
Woche 4	33 (94,3)	22	21 (95,5)	15 (83,3)	3	3 (100,0)
Woche 8	32 (91,4)	21	19 (90,5)	15 (83,3)	2	2 (100,0)
Woche 12	28 (80,0)	21	20 (95,2)	13 (72,2)	2	2 (100,0)

Erhebung an Tag 4 bis Tag 7 optional nach Maßgabe des Prüfarztes, falls zur vorherigen Visite ein GPPGA-Pustelwert 0 erreicht wurde.
a: N und n (%) für Patientinnen und Patienten im Randomized Set, die bis zur entsprechenden Visite kein nicht-randomisiertes Spesolimab erhalten haben.
GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); OL: Open-label; PSS: Psoriasis Symptom Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT, EFFISAYIL® 1, vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.8 Lebensqualität und Gesundheitszustand

4.3.1.3.1.8.1 Lebensqualität (DLQI)

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von DLQI

Studie	Operationalisierung
EFFISAYIL® 1	<p>Der DLQI ist ein patientenberichteter 10-teiliger Fragebogen zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den vergangenen 7 Tagen. Die einzelnen Fragen werden anhand einer 4-Punkte-Skala bewertet (von 0 „überhaupt nicht“ bis 3 „sehr“) und in die 6 Domänen Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung eingeteilt. Der DLQI-Gesamtwert berechnet sich aus der Summe über alle Fragen (wobei bei einer fehlenden Antwort dieser Frage der Wert 0 zugeteilt wird) und hat somit einen Wertebereich zwischen 0 und 30. Interpretiert wird der DLQI folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-1 Punkte: die Erkrankung hat keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität • 2-5 Punkte: die Erkrankung hat einen kleinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität • 6-10 Punkte: die Erkrankung hat einen mäßigen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität • 11-20 Punkte: die Erkrankung hat einen starken Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität • 21-30 Punkte: die Erkrankung hat einen sehr starken Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität <p>Zu den Zeitpunkten Woche 1, Woche 4 und Woche 12 wurden die folgenden binären Endpunkte untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des DLQI um mindestens 4 Punkte im Vergleich zu Baseline • Verbesserung des DLQI um mindestens 5 Punkte im Vergleich zu Baseline • Verbesserung der Subscores des DLQI um mindestens 1 Punkt im Vergleich zu Baseline (in Anhang 4-G) • DLQI 0 oder 1 • Subscores des DLQI 0 oder 1 (in Anhang 4-G) <p>Hierbei entsprechen 4,5 Punkte 15% der Skalenspannweite.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf dem RS. In die Analyse zur Verbesserung des DLQI gingen nur die Patientinnen und Patienten ein, die zu Baseline einen DLQI von mindestens 1, 4 bzw. 5 vorwiesen.</p> <p>Es wurde das Estimand-Konzept EN-NRI-IE verwendet, d. h. im Falle des Todes, der Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8 oder der Gabe von Spesolimab als Rescue-Medikation (nach Tag 8) vor dem entsprechenden Analysezeitpunkt, galt die Patientin bzw. der Patient für den jeweiligen Analysezeitpunkt als Non-Responder.</p> <p>Bei fehlenden Werten, die nicht auf einen der genannten Fälle zurückzuführen sind, wurde nur dann ein Ansprechen für den entsprechenden Analysezeitpunkt imputiert, falls zu den zwei Visiten direkt davor und danach ein Ansprechen beobachtet wurde, sonst wurde die Patientin/der Patient als Non-Responder analysiert.</p> <p>Für Spesolimab und Placebo werden die jeweiligen Anteile mit zugehörigen 95%-Wilson-KI dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungen werden RD, OR und RR mit entsprechenden 95%-KI dargestellt. Für RD und RR wird dabei das exakte KI nach Chan</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>und Zhang (Chan & Zhang, 1999) berechnet. Für das RR wurde, falls die Anzahl der Ereignisse für jede Behandlungsgruppe größer als Null war, zusätzlich das asymptotische 95%-Wald-KI berechnet (in Anhang 4-G). Für das OR wurde das 95%-mid-p-KI berechnet. Der p-Wert für den Behandlungseffekt stammt aus einem Suissa-Shuster Z-Pooled-Test basierend auf der RD.</p> <p>Die mittlere Veränderung des DLQI über die Zeit ohne Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die Ausweich- oder Rescue-Medikation erhielten, wird grafisch dargestellt. Das verwendete Estimand-Konzept ist hierbei OC-IR, d. h. Ereignisse nach der Gabe einer Ausweichmedikation oder nicht randomisiertem Spesolimab gelten als Ereignisse.</p> <p>Es werden keine fehlenden Werte imputiert.</p>
<p>DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); EN: Estimand; IE: Including Escape Medication; IR: Including values after use of rescue or escape medication; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Response Imputation; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RS: Randomized Set</p>	

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EFFISAYIL® 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL® 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts DLQI erfolgte auf dem RS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die Erläuterung zu den verschiedenen Analysezeitpunkten findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.2. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Verbesserung des DLQI um 4 (präspezifiziert) bzw. 5 Punkte (15% der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set – Patientinnen und Patienten mit einem DLQI ≥ 4 bzw. 5 zu Baseline, EN-NRI-IE)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=32 ^a)	Placebo (N=18 ^a)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^b	n (%) [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	p- Wert ^e
Verbesserung um mindestens 4 Punkte						
Woche 1	18 (56,3) [39,3; 71,8]	7 (38,9) [20,3; 61,4]	17,4 [-13,4; 44,3]	2,02 [0,61; 6,81]	1,45 [0,76; 3,69]	0,3368
Woche 4	18 (56,3) [39,3; 71,8]	3 (16,7) [5,8; 39,2]	39,6 [9,3; 61,5]	6,43 [1,57; 31,41]	3,38 [1,11; 18,68]	0,0090
Woche 12	17 (53,1) [36,4; 69,1]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	42,0 [9,3; 62,7]	9,07 [1,89; 63,91]	4,78 [1,27; 57,05]	0,0046
Verbesserung um mindestens 5 Punkte						
Woche 1	16 (50,0) [33,6; 66,4]	6 (33,3) [16,3; 56,3]	16,7 [-13,4; 43,2]	2,00 [0,59; 7,00]	1,50 [0,75; 4,88]	0,4162
Woche 4	18 (56,3) [39,3; 71,8]	3 (16,7) [5,8; 39,2]	39,6 [9,3; 61,5]	6,43 [1,57; 31,41]	3,38 [1,11; 18,68]	0,0090
Woche 12	17 (53,1) [36,4; 69,1]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	42,0 [9,3; 62,7]	9,07 [1,89; 63,91]	4,78 [1,27; 57,05]	0,0046
a: Nur Patientinnen und Patienten mit DLQI ≥ 4 bzw. 5 Punkte zu Baseline gingen in die Analyse ein. b: Wilson-KI c: Exaktes mid-p KI d: Exaktes KI nach Chan und Zhang e: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); EN: Estimand; IE: Including Escape Medication; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko						

Tabelle 4-62: Ergebnisse für DLQI 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, EN-NRI-IE)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p- Wert ^d
Woche 1	2 (5,7) [1,6; 18,6]	0 (0,0) [0,0; 17,6]	5,7 [-13,7; 19,5]	NB [0,24; NB]	NB [0,20; NB]	0,4283

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^a	n (%) [95%-KI] ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Woche 4	8 (22,9) [12,1; 39,0]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	17,3 [-7,8; 36,0]	5,04 [0,70; 118,83]	4,11 [0,72; 107,24]	0,1336
Woche 12	11 (31,4) [18,6; 48,0]	1 (5,6) [1,0; 25,8]	25,9 [0,2; 44,8]	7,79 [1,13; 178,44]	5,66 [1,00; 152,72]	0,0477

a: Wilson-KI
b: Exaktes mid-p KI
c: Exaktes KI nach Chan und Zhang
d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD

DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); EN: Estimand; IE: Including Escape Medication; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NB: nicht berechenbar; NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Sowohl bei der Verbesserung um mindestens 4 Punkte, als auch der Verbesserung um mindestens 5 Punkte des DLQI zu Woche 1 lässt sich ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter, Unterschied zwischen Spesolimab und Placebo zugunsten Spesolimab feststellen (4 Punkte: RR=1,45; 95%-KI: [0,76; 3,69]; p=0,3368; 5 Punkte: 1,50 [0,75; 4,88]; p=0,4162). Keine Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm und 2 Patientinnen und Patienten (5,7%) im Spesolimab-Arm erreichten einen DLQI von 0 oder 1 zu Woche 1.

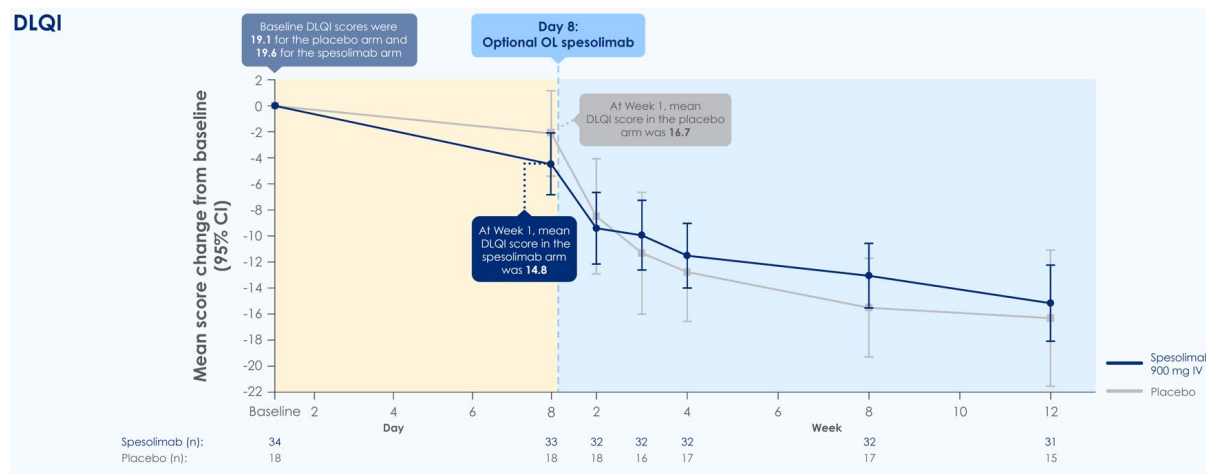


Abbildung 4-17: Mittlere Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline über die Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set, OC-IR)

CI(KI): Konfidenzintervall; DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); IR: Including values after use of rescue or escape medication; IV: intravenös; n(N): Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; OC: Observed Cases; OL: Open-label; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Mit dem DLQI sollen Patientinnen und Patienten den Einfluss ihrer Erkrankung auf bestimmte Bereiche des Lebens dokumentieren. Dabei wird jeweils das Befinden der vergangenen 7 Tage abgefragt. Eine relevante Änderung im DLQI-Score wird daher erst über den Zeitpunkt der ersten Woche der Behandlung hinaus erwartet (Abschnitt 4.2.5.2.2). Diese Änderung lässt sich anhand der deskriptiven Daten aus Abbildung 4-17 ablesen – die Patientinnen und Patienten berichteten zu Woche 2 eine deutliche Verbesserung des DLQI-Scores von >19 (starker Einfluss auf die Lebensqualität) auf <10 Punkte (mäßiger Einfluss auf die Lebensqualität). Im weiteren Verlauf bis Woche 12 war eine stetige Verbesserung des DLQI auf Werte <5 (kleiner Einfluss auf die Lebensqualität) zu beobachten.

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten des DLQI (gesamtes Randomized Set und Randomized Set ohne Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)			Placebo (N=18)		
	n (%)	N ohne OL- Spesolimab ^a	n (%) ohne OL- Spesolimab ^a	n (%)	N ohne OL- Spesolimab ^a	n (%) ohne OL- Spesolimab ^a
Tag 1	34 (97,1)	35	34 (97,1)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Tag 2	0 (0,0)	35	0 (0,0)	0 (0,0)	18	0 (0,0)
Tag 3	1 (2,9)	35	1 (2,9)	0 (0,0)	18	0 (0,0)
Tag 4	0 (0,0)	35	0 (0,0)	0 (0,0)	18	0 (0,0)
Tag 5	0 (0,0)	35	0 (0,0)	0 (0,0)	18	0 (0,0)
Tag 6	0 (0,0)	35	0 (0,0)	0 (0,0)	18	0 (0,0)
Tag 7	0 (0,0)	35	0 (0,0)	0 (0,0)	18	0 (0,0)
Woche 1	34 (97,1)	35	34 (97,1)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Woche 2	33 (94,3)	23	22 (95,7)	18 (100,0)	3	3 (100,0)
Woche 3	33 (94,3)	22	21 (95,5)	16 (88,9)	3	3 (100,0)
Woche 4	33 (94,3)	22	21 (95,5)	15 (83,3)	3	3 (100,0)
Woche 8	32 (91,4)	21	19 (90,5)	15 (83,3)	2	2 (100,0)
Woche 12	28 (80,0)	21	20 (95,2)	14 (77,8)	2	2 (100,0)
<p>Von Tag 2 bis Tag 7 war keine Erhebung des DLQI im Prüfplan vorgesehen. a: Patientinnen und Patienten im Randomized Set, die bis zur entsprechenden Visite kein nicht-randomisiertes Spesolimab erhalten haben. DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); OL: Open-label; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>						

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT, EFFISAYIL[®] 1, vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.8.2 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
EFFISAYIL [®] 1	<p>Die EQ-5D VAS ist ein Messinstrument zur Erhebung des selbstberichteten Gesundheitszustands einer Patientin bzw. eines Patienten. Patientinnen und Patienten schätzen dabei ihren aktuellen Gesundheitszustand durch eine Markierung auf einer visuellen Analogskala ein, die von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) reicht.</p> <p>Zu den Zeitpunkten Woche 1, Woche 4 und Woche 12 wurde der binäre Endpunkt Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte und um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Baseline untersucht. Die 15 Punkte entsprechen 15% der Skalenspannweite des Instruments.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf dem RS. In die Analyse gingen nur die Patientinnen und Patienten ein, die zu Baseline eine EQ-5D VAS von höchstens 85 bzw. 90 Punkten vorwiesen (85 bzw. 90 Punkte, da die EQ-5D VAS den Höchstwert von 100 Punkten erreichen kann und somit sich nur Patientinnen und Patienten mit Werten unter 85 bzw. 90 noch um 15 bzw. 10 Verbesserung können.)</p> <p>Es wurde das Estimand-Konzept EN-NRI-IE verwendet, d. h. im Falle des Todes, der Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8 oder der Gabe von Spesolimab als Rescue-Medikation (nach Tag 8) vor dem entsprechenden Analysezeitpunkt, galt die Patientin bzw. der Patient für den jeweiligen Analysezeitpunkt als Non-Responder.</p> <p>Bei fehlenden Werten, die nicht auf einen der genannten Fälle zurückzuführen sind, wurde nur dann ein Ansprechen für den entsprechenden Analysezeitpunkt imputiert, falls zu den zwei Visiten direkt davor und danach ein Ansprechen beobachtet wurde, sonst wurde die Patientin/der Patient als Non-Responder analysiert.</p> <p>Für Spesolimab und Placebo werden die jeweiligen Anteile mit zugehörigen 95%-Wilson-KI dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungen werden RD, OR und RR mit entsprechenden 95%-KI dargestellt. Für RD und RR wird dabei das exakte KI nach Chan und Zhang (Chan & Zhang, 1999) berechnet. Für das RR wurde, falls die Anzahl der Ereignisse für jede Behandlungsgruppe größer als Null war, zusätzlich das asymptotische 95%-Wald-KI berechnet (in Anhang 4-G). Für das OR wurde das 95%-mid-p-KI</p>

Studie	Operationalisierung
	berechnet. Der p-Wert für den Behandlungseffekt stammt aus einem Suissa-Shuster Z-Pooled-Test basierend auf der RD.
EN: Estimand; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; IE: Including Escape Medication; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RS: Randomized Set; 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 4-65: 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
EFFISAYIL® 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VAS: visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL® 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts EQ-5D VAS erfolgte auf dem RS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die Erläuterung zu den verschiedenen Analysezeitpunkten findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.2. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set – Patientinnen und Patienten mit einem EQ-5D VAS ≤ 85 zu Baseline, EN-NRI-IE)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=33 ^a)	Placebo (N=18 ^a)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^b	n (%) [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	p- Wert ^e
Woche 1	23 (69,7) [52,7; 82,6]	9 (50,0) [29,0; 71,0]	19,7 [-9,0; 47,6]	2,30 [0,68; 7,70]	1,39 [0,86; 2,92]	0,1857
Woche 4	18 (54,5) [38,0; 70,2]	3 (16,7) [5,8; 39,2]	37,9 [5,6; 60,1]	6,00 [1,48; 29,23]	3,27 [1,11; 18,12]	0,0101
Woche 12	17 (51,5) [35,2; 67,5]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	40,4 [9,4; 60,9]	8,50 [1,78; 59,83]	4,64 [1,21; 55,31]	0,0069

a: Nur Patientinnen und Patienten mit EQ-5D VAS ≤ 85 Punkte zu Baseline gingen in die Analyse ein.
b: Wilson-KI
c: Exaktes mid-p KI
d: Exaktes KI nach Chan und Zhang
e: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD

EN: Estimand; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; IE: Including Escape Medication; KI: Konfidenzintervall;
N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala

Zu Woche 1 lässt sich ein numerischer Unterschied zwischen Spesolimab und Placebo zugunsten Spesolimab bezüglich der Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte feststellen (RR=1,39; 95%-KI: [0,86; 2,92]; p=0,1857), dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Insgesamt 23 Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm (69,7%) und 9 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (50,0%) hatten eine klinisch relevante Verbesserung der EQ-5D VAS zum Zeitpunkt Woche 1.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Randomized Set – Patientinnen und Patienten mit einem EQ-5D VAS ≤ 90 zu Baseline, EN-NRI-IE)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35 ^a)	Placebo (N=18 ^a)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^b	n (%) [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	p- Wert ^e
Woche 1	23 (65,7) [49,2; 79,2]	9 (50,0) [29,0; 71,0]	15,7 [-12,6; 43,3]	1,92 [0,58; 6,24]	1,31 [0,81; 2,76]	0,3794
Woche 4	20 (57,1) [40,9; 72,0]	3 (16,7) [5,8; 39,2]	40,5 [9,5; 61,8]	6,67 [1,66; 32,22]	3,43 [1,11; 22,47]	0,0067

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35 ^a)	Placebo (N=18 ^a)	Spesolimab vs. Placebo			
	n (%) [95%-KI] ^b	n (%) [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	p- Wert ^e
Woche 12	18 (51,4) [35,6; 67,0]	2 (11,1) [3,1; 32,8]	40,3 [9,6; 60,7]	8,47 [1,80; 59,33]	4,63 [1,21; 52,13]	0,0067

a: Nur Patientinnen und Patienten mit EQ-5D VAS ≤90 Punkte zu Baseline gingen in die Analyse ein.
b: Wilson-KI
c: Exaktes mid-p KI
d: Exaktes KI nach Chan und Zhang
e: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD

EN: Estimand; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; IE: Including Escape Medication; KI: Konfidenzintervall;
N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis
im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NRI: Non-Response Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte
kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala

Die Ergebnisse bezüglich der Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte entsprechen im Wesentlichen denen der Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS (gesamtes Randomized Set und Randomized Set ohne Open-label Spesolimab) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)			Placebo (N=18)		
	n (%)	N ohne OL- Spesolimab ^a	n (%) ohne OL- Spesolimab ^a	n (%)	N ohne OL- Spesolimab ^a	n (%) ohne OL- Spesolimab ^a
Tag 1	35 (100,0)	35	35 (100,0)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Tag 2	34 (97,1)	35	34 (97,1)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Tag 3	34 (97,1)	35	34 (97,1)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Tag 4	28 (80,0)	35	28 (80,0)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Tag 5	26 (74,3)	35	26 (74,3)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Tag 6	18 (51,4)	35	18 (51,4)	16 (88,9)	18	16 (88,9)
Tag 7	17 (48,6)	35	17 (48,6)	17 (94,4)	18	17 (94,4)
Woche 1	34 (97,1)	35	34 (97,1)	18 (100,0)	18	18 (100,0)
Woche 2	33 (94,3)	23	22 (95,7)	18 (100,0)	3	3 (100,0)
Woche 3	33 (94,3)	22	21 (95,5)	16 (88,9)	3	3 (100,0)
Woche 4	33 (94,3)	22	21 (95,5)	15 (83,3)	3	3 (100,0)
Woche 8	32 (91,4)	21	19 (90,5)	15 (83,3)	2	2 (100,0)
Woche 12	28 (80,0)	21	20 (95,2)	14 (77,8)	2	2 (100,0)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)			Placebo (N=18)		
	n (%)	N ohne OL- Spesolimab ^a	n (%) ohne OL- Spesolimab ^a	n (%)	N ohne OL- Spesolimab ^a	n (%) ohne OL- Spesolimab ^a
Erhebung an Tag 4 bis Tag 7 optional nach Maßgabe des Prüfarztes, falls zur vorherigen Visite ein GPPGA-Pustelwert 0 erreicht wurde.						
a: N und n (%) für Patientinnen und Patienten im Randomized Set, die bis zur entsprechenden Visite kein nicht-randomisiertes Spesolimab erhalten haben.						
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); OL: Open-label; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VAS: visuelle Analogskala						

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT, EFFISAYIL® 1, vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
EFFISAYIL® 1	<p>Für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an der Open-label Verlängerungsstudie teilnehmen, wurden UE bis zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation der Verlängerungsstudie erhoben (mindestens bis Woche 12). Patientinnen und Patienten, die nicht an der Verlängerungsstudie teilnehmen, wurden 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. Open-label Spesolimab (Woche 16 bis Woche 28) nachverfolgt. Folgende UE werden dargestellt, jeweils zu den Zeitpunkten Woche 1, 4 und 12:</p> <p>Gesamtraten Patientinnen und Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit UE • mit SUE • mit ausschließlich UE vom RCTC-Grad 1 • deren schlimmstes UE RCTC-Grad 2 hat • deren schlimmstes UE RCTC-Grad 3 hat

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • deren schlimmstes UE RCTC-Grad 4 hat <p>Im Studienverlauf traten keine Todesfälle und keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf. Die Einteilung der UE in Schweregrade erfolgte anhand OMERACT RCTC Version 2.0.</p> <p>Gesamtraten UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen</p> <p>Die obigen Gesamtraten für jegliche UE, SUE und UE nach Schweregrad werden zusätzlich unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen, hier definiert als der PT Pustulöse Psoriasis in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, dargestellt.</p> <p>UESI (Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)</p> <p>Folgende präspezifizierte UESI wurden durch den Prüfarzt identifiziert und im eCRF als solche gekennzeichnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leberschädigung, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Erhöhung von AST oder ALT oder AP $\geq 3 \times \text{ULN}$ plus zweifacher Baseline-Wert und Gesamtbilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$ plus 1,5-facher Baseline-Wert, oder - AST oder ALT $\geq 10 \times \text{ULN}$ • Eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich infusionsbedingter Reaktionen und anaphylaktischer Reaktionen • Schwerwiegende Infektionen (nach RCTC) • Opportunistische Infektionen und Tuberkuloseinfektionen <p>Die UESI werden jeweils dargestellt als jegliche UESI, schwerwiegende UESI, schlimmstes UE vom Schweregrad RCTC-Grad 3 und schlimmstes UE vom Schweregrad RCTC-Grad 4 (Schweregrad 1 und 2 in Anhang 4-G).</p> <p>UDAEC (User Defined Adverse Event Categories)</p> <p>Zusätzlich zu den UESI wurden UDAEC, die durch spezifische Suchkriterien (SMQ) identifiziert wurden, untersucht (siehe Studienbericht). Zu diesen gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> - Opportunistische Infektionen (Narrow SMQ) - Tuberkuloseinfektionen - Schwerwiegende Infektionen - Schwere Infektionen von RCTC-Grad ≥ 3 • Überempfindlichkeitsreaktion <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Überempfindlichkeitsreaktionen: <ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaktische Reaktion (Narrow SMQ) - Angioödem (Narrow SMQ) - Überempfindlichkeitsreaktion (Narrow SMQ) • Malignome <ul style="list-style-type: none"> ○ Maligne Tumore ○ Maligne Tumore der Haut ○ Nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC) ○ Malignome, ausgeschlossen NMSC • 3-Point MACE

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Torsade de pointes <p>Die UDAEC werden in gleicher Weise wie die UESI analysiert.</p> <p>UE auf SOC/PT-Ebene (erfasst nach MedDRA Version 24.0)</p> <p>Folgende UE auf SOC/PT-Ebene werden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE auf SOC/PT-Ebene: Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • SUE auf SOC/PT-Ebene: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • UE auf SOC/PT-Ebene mit schlimmstem UE vom RCTC-Grad 1-4: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. <p>Hier dargestellt werden nur die SOC und PT, die einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Spesolimab und Placebo zeigen. Die vollständigen Analysen befinden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Alle Analysen der UE wurden auf dem SAF durchgeführt.</p> <p>Dargestellt werden Anzahl und Prozent der Patientinnen und Patienten mit UE für jeweils drei Zeiträume: Baseline bis Woche 1, Baseline bis Woche 4 und Baseline bis Woche 12. Die Analysen für jeden Zeitraum beinhalten nur UE, die vor Ende der Zeit unter Risiko auftraten. Das Ende der Zeit unter Risiko wird hier definiert als das Minimum von Zeitendpunkt (Tag 7, Tag 28 bzw. Tag 84), dem Tag vor der Gabe von nicht-randomisiertem Open-label Spesolimab und dem Ende des Follow-up. Patientinnen und Patienten wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Gabe einer Rescue-Medikation zensiert (Estimand-Konzept OC).</p> <p>Für Spesolimab und Placebo werden die jeweiligen Anteile der Patientinnen und Patienten mit UE mit zugehörigen 95%-Wilson-KI dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungen werden RD, OR und RR mit entsprechenden 95%-KI dargestellt. Für RD und RR wird dabei das exakte KI nach Chan und Zhang (Chan & Zhang, 1999) berechnet. Für das RR wurde, falls die Anzahl der Ereignisse für jede Behandlungsgruppe größer als Null war, zusätzlich das asymptotische 95%-Wald-KI berechnet (in Anhang 4-G). Für das OR wurde das 95%-mid-p-KI berechnet. Der p-Wert für den Behandlungseffekt stammt aus einem Suissa-Shuster Z-Pooled-Test basierend auf der RD.</p> <p>Da UE, die nach der Gabe von nicht-randomisiertem Spesolimab auftraten, in die obigen Analysen nicht eingehen, wird zur Vollständigkeit eine deskriptive Übersicht der Gesamtraten der UE und der UESI bzw. UDAEC dargestellt, die diese beinhaltet.</p>
	<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; eCRF: Electronic Case Report Form; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NMSC: nichtmelanozytärer Hautkrebs; OC: Observed Cases; OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SMQ: Standardized MedDRA Queries; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; UDAEC: User Defined Adverse Event Category; ULN: Upper Limit of Normal</p>

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

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EFFISAYIL® 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL® 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt und da alle Patienten die randomisierte Behandlung erhielten, ist der SAF mit dem RS identisch und das ITT-Prinzip unverletzt. Außerdem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Um die Einmalgabe von ausschließlich Spesolimab mit der Einmalgabe von ausschließlich Placebo vergleichen zu können, wurden die Daten ab Gabe einer Ausweich- oder Rescue-Medikation zensiert. Um darüber hinaus die Sicherheit aller in der Studie möglichen Behandlungsvarianten beurteilen zu können, wurden die UE nach Erstbehandlung (Spesolimab oder Placebo) als auch nach den drei Zeiträumen „Vor Open-label Spesolimab“, „Nach Open-label Spesolimab an Tag 8“ und „Nach jeglicher Spesolimab-Gabe“ analysiert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

4.3.1.3.1.9.1 Gesamtraten Patientinnen und Patienten mit UE und mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab vs. Placebo			
	n (%)	Inzidenzrate ^a	n (%)	Inzidenzrate ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Patientinnen und Patienten mit UE								
Woche 1	27 (77,1)	8.650,7	12 (66,7)	6.445,6	10,5 [-14,9; 37,8]	1,69 [0,45; 6,06]	1,16 [0,82; 1,96]	0,4577
Woche 4	28 (80,0)	5.013,2	13 (72,2)	5.217,9	7,8 [-15,9; 34,8]	1,54 [0,38; 5,91]	1,11 [0,81; 1,73]	0,7740
Woche 12	29 (82,9)	2.596,1	13 (72,2)	3.230,1	10,6 [-12,6; 37,4]	1,86 [0,44; 7,46]	1,15 [0,85; 1,79]	0,4577
Patientinnen und Patienten mit SUE								
Woche 1	5 (14,3)	833,9	3 (16,7)	987,2	-2,4 [-28,5; 17,7]	0,83 [0,17; 4,76]	0,86 [0,22; 7,46]	0,8862
Woche 4	5 (14,3)	304,9	3 (16,7)	702,4	-2,4 [-28,5; 17,7]	0,83 [0,17; 4,76]	0,86 [0,22; 7,46]	0,8862
Woche 12	6 (17,1)	146,3	3 (16,7)	408,9	0,5 [-25,6; 21,2]	1,03 [0,22; 5,69]	1,03 [0,29; 7,59]	1,0000
Patientinnen und Patienten mit UE von ausschließlich RCTC-Grad 1								
Woche 1	13 (37,1)	2.512,3	5 (27,8)	1.790,4	9,4 [-19,5; 34,4]	1,54 [0,44; 5,74]	1,34 [0,58; 6,14]	0,7740
Woche 4	9 (25,7)	538,9	5 (27,8)	1.043,6	-2,1 [-30,0; 22,2]	0,9 [0,25; 3,52]	0,93 [0,36; 2,95]	0,9152
Woche 12	8 (22,9)	171,3	5 (27,8)	606,7	-4,9 [-32,3; 19,1]	0,77 [0,21; 3,07]	0,82 [0,31; 2,76]	0,7741
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad von 2 hatte								
Woche 1	8 (22,9)	1.404,8	5 (27,8)	1.706,8	-4,9 [-32,3; 19,1]	0,77 [0,21; 3,07]	0,82 [0,31; 2,76]	0,7741
Woche 4	13 (37,1)	971,0	6 (33,3)	1.432,4	3,8 [-25,4; 30,0]	1,18 [0,35; 4,15]	1,11 [0,52; 3,13]	0,8862
Woche 12	14 (40,0)	484,2	6 (33,3)	982,7	6,7 [-22,7; 32,9]	1,33 [0,40; 4,65]	1,20 [0,57; 3,55]	0,7741

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab vs. Placebo			
	n (%)	Inzi- denz- rate ^a	n (%)	Inzi- denz- rate ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p- Wert ^d
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad von 3 hatte								
Woche 1	6 (17,1)	1.014,6	2 (11,1)	640,8	6,0 [-19,1; 25,6]	1,66 [0,31; 13,00]	1,54 [0,36; 17,09]	0,7741
Woche 4	6 (17,1)	358,1	2 (11,1)	459,4	6,0 [-19,1; 25,6]	1,66 [0,31; 13,00]	1,54 [0,36; 17,09]	0,7741
Woche 12	6 (17,1)	139,6	2 (11,1)	269,6	6,0 [-19,1; 25,6]	1,66 [0,31; 13,00]	1,54 [0,36; 17,09]	0,7741
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad von 4 hatte								
Woche 1	Keine Ereignisse							
Woche 4	Keine Ereignisse							
Woche 12	1 (2,9)	19,9	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
<p>a: Pro 100 Patientenjahre unter Risiko, Zeit unter Risiko = Ende der Zeit unter Risiko – Behandlungsbeginn+1. Ende der Zeit unter Risiko: min (Analysezeitendpunkt, Tag vor der Gabe von nicht-randomisiertem Spesolimab, Tag vor Gabe der Ausweichmedikation, Ende des Follow-up)</p> <p>b: Exaktes mid-p-KI</p> <p>c: Exaktes KI nach Chan und Zhang</p> <p>d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NB: nicht berechenbar; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Zu Woche 1 hatten 77,1% der Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm ein UE, im Placebo-Arm lag dieser Anteil bei 66,7%. Zu Woche 12 waren es 82,9% unter Einmalgabe Spesolimab und 72,2% unter Placebo. SUE wurden bei 5 Patientinnen und Patienten (14,3%) im Spesolimab-Arm und bei 3 Patientinnen und Patienten (16,7%) im Placebo-Arm zu Woche 1 beobachtet; zu Woche 12 kam noch eine Patientin bzw. ein Patient unter Spesolimab hinzu (17,1%). Bei vielen Patientinnen und Patienten traten nur UE mit schlimmsten UE vom RCTC-Grad ≤ 2 auf. Bei 6 Patientinnen und Patienten (17,1%) im Spesolimab-Arm und 2 Patientinnen und Patienten (11,1%) im Placebo-Arm war das schlimmste beobachtete UE von RCTC-Grad 3. Eine Patientin bzw. ein Patient hatte ein UE vom RCTC-Grad 4. Zu keinem der Analysezeitpunkte und für keine UE-Kategorie konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Spesolimab und Placebo festgestellt werden.

Da Ereignisse, die nach der Gabe von nicht-randomisiertem Spesolimab aufgetreten sind, in der Analyse mit Estimand OC zensiert wurden, werden in der folgenden Tabelle die Gesamtraten der UE deskriptiv nach den verschiedenen Behandlungszeiträumen aufgeschlüsselt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Gesamtraten UE aufgeschlüsselt nach Behandlungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC-IR)

EFFISAYIL® 1	Vor Open-label Spesolimab				Nach Open-label Spesolimab an Tag 8				Nach jeglicher Gabe Spesolimab			
	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab (N=12)		Placebo (N=15)		Spesolimab (N=35)		Placebo (N=16)	
	n (%)	Rate ^a	n (%)	Rate ^a	n (%)	Rate ^a	n (%)	Rate ^a	n (%)	Rate ^a	n (%)	Rate ^a
Patientinnen und Patienten mit UE	29 (82,9)	2.391	13 (72,2)	3.083	10 (83,3)	736	13 (86,7)	1.253	32 (91,4)	2.189	15 (93,8)	1.434
Patientinnen und Patienten mit SUE	6 (17,1)	130	3 (16,7)	390	3 (25,0)	131	3 (20,0)	105	9 (25,7)	124	4 (25,0)	133
Patientinnen und Patienten mit UE von RCTC-Grad ≥ 3	7 (20,0)	143	2 (11,1)	257	3 (25,0)	128	2 (13,3)	64	9 (25,7)	125	2 (12,5)	56
Patientinnen und Patienten mit UE von RCTC-Grad 4	1 (2,9)	18	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	1 (2,9)	12	0 (0,0)	0

a: Inzidenzrate, pro 100 Patient*innenjahre unter Risiko
Vor Open-label Spesolimab: Patientinnen und Patienten werden nur bis min (Gabe von Open-label Spesolimab, Gabe von Spesolimab als Rescue-Medikation, Tag 113, EoS, Start der Verlängerungsstudie) betrachtet.
Nach Open-label Spesolimab an Tag 8: Nur Patientinnen und Patienten, die Open-label Spesolimab an Tag 8 erhalten haben. Zeit unter Risiko: Tag 8 bis min (Gabe von Spesolimab als Rescue-Medikation, Tag 120, EoS, Start der Verlängerungsstudie).
Nach jeglicher Gabe Spesolimab: Nur Patientinnen und Patienten, die Spesolimab randomisiert zu Tag 1 oder nicht-randomisiert ab Tag 8 erhalten haben. Ende der Zeit unter Risiko: min (16 Wochen nach letzter Gabe von Spesolimab, EoS, Start der Verlängerungsstudie).
EoS: End of Study; IR: Including values after use of rescue or escape medication; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm und Behandlungszeitraum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis;
OC: Observed Cases; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit UE bleibt im Spesolimab-Arm auch nach der Gabe von Open-label Spesolimab in etwa gleich (82,9% vor Open-label Spesolimab vs. 83,3% nach Open-label Spesolimab), während der Anteil im Placebo-Arm nach der Gabe von Open-label Spesolimab in etwa auf das Niveau des Spesolimab-Arms steigt (72,2% vor Open-label Spesolimab vs. 86,7% nach Open-label Spesolimab). Der Anteil an SUE ist vor der Gabe von Open-label Spesolimab zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Nach Open-label und jeglicher Gabe Spesolimab (zweite Dosis Spesolimab im Spesolimab-Arm) wurden in beiden Behandlungsarmen für jeweils vier Patientinnen und Patienten SUE berichtet (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021d).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Gesamtraten UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab vs. Placebo			
	n (%)	Inzidenz- rate ^a	n (%)	Inzidenz- rate ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Patientinnen und Patienten mit UE								
Woche 1	23 (65,7)	5.874,7	10 (55,6)	4.623,4	10,2 [-17,4; 38,2]	1,53 [0,46; 5,00]	1,18 [0,75; 2,17]	0,7606
Woche 4	24 (68,6)	3.164,6	11 (61,1)	3.939,0	7,5 [-19,5; 36,0]	1,39 [0,40; 4,62]	1,12 [0,75; 2,01]	0,7741
Woche 12	26 (74,3)	1.626,1	11 (61,1)	2.542,9	13,2 [-13,3; 41,4]	1,84 [0,52; 6,31]	1,22 [0,83; 2,12]	0,4283
Patientinnen und Patienten mit SUE								
Woche 1	2 (5,7)	309,5	0 (0,0)	0,0	5,7 [-13,7; 19,5]	NB [0,24; NB]	NB [0,20; NB]	0,4283
Woche 4	2 (5,7)	110,7	0 (0,0)	0,0	5,7 [-13,7; 19,5]	NB [0,24; NB]	NB [0,20; NB]	0,4283
Woche 12	3 (8,6)	65,6	0 (0,0)	0,0	8,6 [-11,7; 23,1]	NB [0,45; NB]	NB [0,36; NB]	0,3121
Patientinnen und Patienten mit UE von ausschließlich RCTC-Grad 1								
Woche 1	14 (40,0)	2.856,7	4 (22,2)	1.365,4	17,8 [-11,7; 41,6]	2,33 [0,64; 9,60]	1,8 [0,75; 7,64]	0,3094
Woche 4	10 (28,6)	608,8	4 (22,2)	811,7	6,3 [-21,3; 29,6]	1,40 [0,37; 5,96]	1,29 [0,48; 7,59]	0,7741
Woche 12	10 (28,6)	225,9	4 (22,2)	477,5	6,3 [-21,3; 29,6]	1,40 [0,37; 5,96]	1,29 [0,48; 7,59]	0,7741
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad von 2 hatte								
Woche 1	7 (20)	1.206,0	5 (27,8)	1.675,5	-7,8 [-34,8; 15,9]	0,65 [0,17; 2,65]	0,72 [0,26; 2,17]	0,7740
Woche 4	12 (34,3)	889,0	6 (33,3)	1.413,9	1,0 [-27,6; 27,0]	1,04 [0,31; 3,69]	1,03 [0,47; 2,95]	1,0000
Woche 12	13 (37,1)	446,7	6 (33,3)	974	3,8 [-25,4; 30,0]	1,18 [0,35; 4,15]	1,11 [0,52; 3,13]	0,8862
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad von 3 hatte								
Woche 1	2 (5,7)	309,5	1 (5,6)	304,4	0,2 [-21,9; 15,4]	1,03 [0,07; 32,09]	1,03 [0,10; 27,91]	1,0000
Woche 4	2 (5,7)	108,1	1 (5,6)	221,4	0,2 [-21,9; 15,4]	1,03 [0,07; 32,09]	1,03 [0,10; 27,91]	1,0000
Woche 12	2 (5,7)	41,9	1 (5,6)	131,9	0,2 [-21,9; 15,4]	1,03 [0,07; 32,09]	1,03 [0,10; 27,91]	1,0000
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad von 4 hatte								
Woche 1	Keine Ereignisse							

EFFISAYIL [®] 1	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab vs. Placebo			
	n (%)	Inzidenz- rate ^a	n (%)	Inzidenz- rate ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Woche 4	Keine Ereignisse							
Woche 12	1 (2,9)	19,9	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
a: Pro 100 Patientenjahre unter Risiko, Zeit unter Risiko = Ende der Zeit unter Risiko – Behandlungsbeginn+1. Ende der Zeit unter Risiko: min (Analysezeitendpunkt, Tag vor der Gabe von nicht-randomisiertem Spesolimab, Tag vor Gabe der Ausweichmedikation, Ende des Follow-up) b: Exaktes mid-p KI c: Exaktes KI nach Chan und Zhang d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NB: nicht berechenbar; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis								

Auch bei den Gesamtraten der UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen, hier PT Pustulöse Psoriasis der SOC Erkrankungen der Haut und des Untergewebes, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Spesolimab und Placebo. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit jeglichen UE ist nun zu Woche 1 65,7% im Spesolimab-Arm und 55,6% im Placebo-Arm – und zu Woche 12 74,3% im Spesolimab-Arm und 61,1% im Placebo-Arm – sichtlich niedriger unter Ausschluss des PT Pustulöse Psoriasis.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT, EFFISAYIL[®] 1, vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.9.2 UESI und UDAEC

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE von speziellem Interesse und UDAEC für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für jegliche UESI/UDAEC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab vs. Placebo			
	n (%)	Inzidenz- rate ^a	n (%)	Inzidenz- rate ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: Angioödem								
Woche 1	2 (5,7)	313,5	0 (0,0)	0,0	5,7 [-13,7; 19,5]	NB [0,24; NB]	NB [0,20; NB]	0,4283
Woche 4	2 (5,7)	107,6	0 (0,0)	0,0	5,7 [-13,7; 19,5]	NB [0,24; NB]	NB [0,20; NB]	0,4283
Woche 12	2 (5,7)	41,9	1 (5,6)	126,4	0,2 [-21,9; 15,4]	1,03 [0,07; 32,09]	1,03 [0,10; 27,91]	1,0000
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: alle Überempfindlichkeitsreaktionen								
Woche 1	3 (8,6)	478,5	1 (5,6)	289,9	3,0 [-19,5; 19,0]	1,59 [0,16; 44,29]	1,54 [0,17; 39,66]	0,8564
Woche 4	3 (8,6)	167,8	1 (5,6)	213,6	3,0 [-19,5; 19,0]	1,59 [0,16; 44,29]	1,54 [0,17; 39,66]	0,8564
Woche 12	4 (11,4)	87,9	1 (5,6)	151,6	5,9 [-17,0; 22,7]	2,19 [0,25; 57,28]	2,06 [0,30; 52,13]	0,7740
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: alle Infektionen								
Woche 1	1 (2,9)	154,1	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
Woche 4	1 (2,9)	53,5	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
Woche 12	1 (2,9)	20,9	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
Patientinnen und Patienten mit UESI: Medikamentöse Leberschädigung								
Woche 1	1 (2,9)	154,1	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
Woche 4	1 (2,9)	53,5	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
Woche 12	1 (2,9)	20,9	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab vs. Placebo			
	n (%)	Inzidenz- rate ^a	n (%)	Inzidenz- rate ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
a: Pro 100 Patientenjahre unter Risiko, Zeit unter Risiko = Ende der Zeit unter Risiko – Behandlungsbeginn+1. Ende der Zeit unter Risiko: min (Analysezeitendpunkt, Tag vor der Gabe von nicht-randomisiertem Spesolimab, Tag vor Gabe der Ausweichmedikation, Ende des Follow-up) b: Exaktes mid-p KI c: Exaktes KI nach Chan und Zhang d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NB: nicht berechenbar; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UDAEC: User Defined Adverse Event Category; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse								

Tabelle 4-75: Ergebnisse für schwerwiegende UESI/UDAEC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab vs. Placebo			
	n (%)	Inzidenz- rate ^a	n (%)	Inzidenz- rate ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: alle Überempfindlichkeitsreaktionen								
Woche 1	1 (2,9)	154,1	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
Woche 4	1 (2,9)	53,5	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
Woche 12	2 (5,7)	41,8	0 (0,0)	0,0	5,7 [-13,7; 19,5]	NB [0,24; NB]	NB [0,20; NB]	0,4283
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: alle Infektionen								
Woche 1	1 (2,9)	154,1	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
Woche 4	1 (2,9)	53,5	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
Woche 12	1 (2,9)	20,9	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
Patientinnen und Patienten mit UESI: Medikamentöse Leberschädigung								
Woche 1	1 (2,9)	154,1	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
Woche 4	1 (2,9)	53,5	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
Woche 12	1 (2,9)	20,9	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab vs. Placebo			
	n (%)	Inzidenz- rate ^a	n (%)	Inzidenz- rate ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
a: Pro 100 Patientenjahre unter Risiko, Zeit unter Risiko = Ende der Zeit unter Risiko – Behandlungsbeginn+1. Ende der Zeit unter Risiko: min (Analysezeitendpunkt, Tag vor der Gabe von nicht-randomisiertem Spesolimab, Tag vor Gabe der Ausweichmedikation, Ende des Follow-up) c: Exaktes KI nach Chan und Zhang d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NB: nicht berechenbar; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UDAEC: User Defined Adverse Event Category; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse								

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten deren schlimmstes UESI/UDAEC einen RCTC-Grad 4 hatte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab vs. Placebo			
	n (%)	Inzidenz- rate ^a	n (%)	Inzidenz- rate ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: alle Überempfindlichkeitsreaktionen								
Woche 1	Keine Ereignisse							
Woche 4	Keine Ereignisse							
Woche 12	1 (2,9)	19,9	0 (0,0)	0,0	2,9 [-16,4; 15,5]	NB [0,06; NB]	NB [0,04; NB]	0,7606
a: Pro 100 Patientenjahre unter Risiko, Zeit unter Risiko = Ende der Zeit unter Risiko – Behandlungsbeginn+1. Ende der Zeit unter Risiko: min (Analysezeitendpunkt, Tag vor der Gabe von nicht-randomisiertem Spesolimab, Tag vor Gabe der Ausweichmedikation, Ende des Follow-up) b: Exaktes mid-p KI c: Exaktes KI nach Chan und Zhang d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NB: nicht berechenbar; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UDAEC: User Defined Adverse Event Category; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse								

Es gab keine Patientin bzw. keinen Patienten mit UESI bzw. UDAEC, bei der/dem der Schweregrad bei maximal RCTC-Grad 3 lag.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für jegliche UESI/UDAEC aufgeschlüsselt nach Behandlungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC-IR)

EFFISAYIL® 1	Vor Open-label Spesolimab				Nach jeglicher Gabe Spesolimab			
	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab (N=35)		Placebo (N=16)	
	n (%)	Inzidenz-rate ^a	n (%)	Rate ^a	n (%)	Inzidenz-rate ^a	n (%)	Inzidenz-rate ^a
Patientinnen und Patienten mit UESI: opportunistische Infektionen und Tuberkuloseinfektionen	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	1 (6,3)	25
Patientinnen und Patienten mit UESI: Leberschädigung	1 (2,9)	19	0 (0,0)	0	1 (2,9)	12	0 (0,0)	0
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: Angioödem	2 (5,7)	38	1 (5,6)	123	3 (8,6)	37	0 (0,0)	0
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: alle Überempfindlichkeitsreaktionen	4 (11,4)	79	1 (5,6)	147	5 (14,3)	65	0 (0,0)	0
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: Tuberkuloseinfektion	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	1 (6,3)	25
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: schwerwiegende Infektion	1 (2,9)	19	0 (0,0)	0	2 (5,7)	24	0 (0,0)	0
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: maligne Tumore	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	1 (2,9)	11	0 (0,0)	0
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: maligne Tumore der Haut	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	1 (2,9)	11	0 (0,0)	0
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: nichtmelanozytärer Hautkrebs	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	1 (2,9)	11	0 (0,0)	0
Patientinnen und Patienten mit UDAEC: Torsade de pointes	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	1 (2,9)	12	0 (0,0)	0

a: Pro 100 Patientenjahre unter Risiko
Vor Open-label Spesolimab: Patientinnen und Patienten wurden bei Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8 oder Spesolimab als Rescue-Medikation zensiert. Ende der Zeit unter Risiko: min (Zensierungszeitpunkt, Tag 113, EoS, Start der Verlängerungsstudie).
Nach jeglicher Gabe Spesolimab: Nur Patientinnen und Patienten, die Spesolimab randomisiert zu Tag 1 oder nicht-randomisiert ab Tag 8 erhalten haben. Ende der Zeit unter Risiko: min (16 Wochen nach letzter Gabe von Spesolimab, EoS, Start der Verlängerungsstudie).
EoS: End of Study; IR: Including values after use of rescue or escape medication; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm im jeweiligen Behandlungszeitraum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); OC: Observed Cases; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UDAEC: User Defined Adverse Event Category; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse

Bei den UESI und den UDAEC zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; nur bei sehr wenigen Patientinnen und Patienten wurden Ereignisse beobachtet. Es kam zu keinen Fällen von infusionsbedingten Reaktionen oder anaphylaktischen Reaktionen. Bezüglich der SUE gab es bis Woche 12 im Spesolimab-Arm 2 Patientinnen und Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion und jeweils eine Patientin bzw. einen Patienten mit einer Infektion oder einer medikamentösen Leberschädigung. Für 2 Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm wurde das Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen (DRESS [Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms]-Syndrom) berichtet. Eine unabhängige, externe Experteneinschätzung der beiden Fälle durch das Konsortium des Internationalen Registers für schwere Arzneimittel-induzierte Hautreaktionen und Sammlung von Probenmaterial (RegiSCAR) ordnete den ersten Fall als RegiSCAR Wert 1 („kein DRESS“) und den zweiten als RegiSCAR Wert 3 („möglicher DRESS“) ein. Im ersten Fall machte das schnelle Auftreten von Symptomen nach der Verabreichung von Spesolimab einen Zusammenhang zwischen Spesolimab und DRESS unwahrscheinlich. Im zweiten Fall führte eine wiederholte Gabe der Begleitmedikation Spiramycin wegen anhaltender Zahnschmerzen zum Auftreten von Hautsymptomen, was dieses Antibiotikum als einen möglichen Auslöser suggeriert. Die beobachteten Symptome traten während oder in enger zeitlicher Relation zum Schub bei GPP auf und ähnelten möglichen Symptomen eines Schubes bei GPP. In beiden Fällen gingen die Symptome ohne zusätzliche medikamentöse Behandlung zurück. Darüber hinaus wurden in der Studie EFFISAYIL[®] 1 zwischen beiden Behandlungsarmen keine Unterschiede in Bezug auf Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, was darauf hindeutet, dass Spesolimab keine klinisch relevante Überempfindlichkeitsreaktion auslöst.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT, EFFISAYIL[®] 1, vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.9.3 UE auf SOC/PT-Ebene

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für UE auf SOC/PT-Ebene (statistisch signifikant) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set, OC)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab vs. Placebo			
	n (%)	Inzidenz- rate ^a	n (%)	Inzidenz- rate ^a	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Patientinnen und Patienten mit UE aufgetreten bei mind. 10% der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm								
Patientinnen und Patienten mit SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Woche 1	6 (17,1)	987,2	1 (5,6)	292,2	11,6 [-11,8; 29,2]	3,52 [0,46; 85,94]	3,09 [0,50; 78,78]	0,3794
Woche 4	9 (25,7)	587,0	1 (5,6)	190,2	20,2 [-3,9; 38,8]	5,88 [0,83; 137,18]	4,63 [0,83; 122,06]	0,1331
Woche 12	12 (34,3)	355,8	1 (5,6)	114,9	28,7 [2,2; 47,9]	8,87 [1,29; 201,76]	6,17 [1,02; 168,54]	0,0264
Patientinnen und Patienten mit UE von RCTC-Grad 2 aufgetreten bei mind. 5% der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm								
Patientinnen und Patienten mit SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Woche 1	3 (8,6)	476,4	0 (0,0)	0,0	8,6 [-11,7; 23,1]	NB [0,45; NB]	NB [0,36; NB]	0,3121
Woche 4	6 (17,1)	371,4	0 (0,0)	0,0	17,1 [-3,8; 33,6]	NB [1,20; NB]	NB [0,79; NB]	0,0829
Woche 12	7 (20,0)	186,1	0 (0,0)	0,0	20,0 [-1,4; 36,9]	NB [1,48; NB]	NB [0,91; NB]	0,0480
a: Pro 100 Patientenjahre unter Risiko, Zeit unter Risiko = Ende der Zeit unter Risiko – Behandlungsbeginn+1. Ende der Zeit unter Risiko: min (Analysezeitendpunkt, Tag vor der Gabe von nicht-randomisiertem Spesolimab, Tag vor Gabe der Ausweichmedikation, Ende des Follow-up) b: Exaktes mid-p KI c: Exaktes KI nach Chan und Zhang d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); NB: nicht berechenbar; OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis								

Es zeigte sich ein Unterschied zwischen Spesolimab und Placebo bezüglich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, einmal bei den UE jeglichen Schweregrades und einmal bei den UE moderater Schwere (RCTC-Grad 2). Dieser Unterschied ist allerdings nur zum Analysezeitpunkt Woche 12 statistisch signifikant und ist durch die mögliche Zensierung

weiterer Ereignisse in beiden Behandlungsarmen schon ab Tag 8 durch die Gabe von Open-label Spesolimab nicht gut interpretierbar. Aus diesem Grund und auch wegen der geringen Schwere werden diese Effekte als nicht fazitrelevant bewertet. Auch trat keine bestimmte Art von Infektion gehäuft auf.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT, EFFISAYIL[®] 1, vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁰

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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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.

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

Tabelle 4-79 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in EFFISAYIL® 1

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	BMI	IL-36RN-Mutation	IL-36RN-Mutation (Nachsequenzierung)	Baseline GPPGA-Pustelwert	Baseline GPPGA-Gesamtwert	Baseline Plaque-Psoriasis	Hintergrundmedikation vor Randomisierung	Baseline Schmerz-VAS	Leberfunktionsstörung	Nierenfunktionsstörung
Vollständige Pustelfreiheit														
GPPGA-Pustelwert 0	●	●	●	○	●	n. d.	○	●	●	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.
GPPGA														
GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1	●	●	●	○	●	n. d.	○	●	●	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.
Subscores des GPPGA 0 oder 1	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
Modifizierter GPPGA 0 oder 1	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
GPPASI														
GPPASI 50	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
GPPASI 75	○	○	○	○	○	n. d.	○	●	●	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.
GPPASI 90	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
Schmerz-VAS														
Verbesserung um 30 Punkte	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
FACIT-Fatigue														
Verbesserung um 4 bzw. 8 Punkte	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	BMI	IL-36RN-Mutation	IL-36RN-Mutation (Nachsequenzierung)	Baseline GPPGA- Pustelwert	Baseline GPPGA- Gesamtwert	Baseline Plaque-Psoriasis	Hintergrundmedikation vor Randomisierung	Baseline Schmerz-VAS	Leberfunktionsstörung	Nierenfunktionsstörung
PSS														
Gesamtwertes und Subscores 0	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
DLQI														
Verbesserung um 4 bzw. 5 Punkte	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
DLQI 0 oder 1	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
EQ-5D VAS														
Verbesserung um 15 Punkte	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
Verbesserung um 10 Punkte	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse														
Patientinnen und Patienten mit UE	●	●	●	○	●	n. d.	○	●	●	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
Patientinnen und Patienten mit SUE	●	●	●	○	●	n. d.	○	●	●	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
Patientinnen und Patienten mit UE nach RCTC-Grad	○	○	○	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
Patientinnen und Patienten mit UESI/UDAEC	●	●	●	○	●	n. d.	○	●	●	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	BMI	IL-36RN-Mutation	IL-36RN-Mutation (Nachsequenzierung)	Baseline GPPGA-Pustelwert	Baseline GPPGA-Gesamtwert	Baseline Plaque-Psoriasis	Hintergrundmedikation vor Randomisierung	Baseline Schmerz-VAS	Leberfunktionsstörung	Nierenfunktionsstörung
Patientinnen und Patienten mit UE auf SOC/PT-Ebene	●	●	●	○	●	n. d.	○	●	●	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>BMI: Body Mass Index; DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IL-36RN: Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist-Gen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. d.: nicht durchgeführt; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; UDAEC: User Defined Adverse Event Category; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala</p>														

Da die Subgruppen IL-36RN-Mutation, Plaque-Psoriasis zu Baseline, Schmerz-VAS ≥ 40 zu Baseline, Leber- und Nierenfunktionsstörung zu Baseline jeweils weniger als 10 Patientinnen und Patienten umfassen, wurden für diese Subgruppen keine Analysen durchgeführt. Für die supportiv in dieser Nutzenbewertung herangezogenen Analysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Subgruppenanalysen zur Nachsequenzierung der IL-36RN-Mutation befinden sich in Anhang 4-G, es wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen identifiziert. Im folgenden Abschnitt werden Subgruppenanalysen zu den Endpunkten, die zu mehreren Zeitpunkten ausgewertet wurden, nur für den Zeitpunkt Woche 1 dargestellt. Die Subgruppenanalysen zu Woche 4 und 12 finden sich in Anhang 4-G.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-80 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 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für EFFISAYIL® 1 zum Zeitpunkt Woche 1

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	BMI	Baseline GPPGA-Pustelwert	Baseline GPPGA-Gesamtwert	Hintergrundmedikation vor Randomisierung
Vollständige Pustelfreiheit								
GPPGA-Pustelwert 0	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
GPPGA								
GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1	NB	0,5700	NB	NB	NB	0,2128	NB	0,7298
GPPGA Pusteln 0 oder 1	NB	0,2753	NB	NB	NB	0,4930	NB	NB
GPPGA Rötung 0 oder 1	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
GPPGA Schuppung 0 oder 1	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
GPPASI								
GPPASI 75	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
GPPASI 75 Pusteln	NB	0,2753	NB	NB	NB	0,4930	NB	NB
GPPASI 75 Rötung	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	BMI	Baseline GPPGA-Pustelwert	Baseline GPPGA-Gesamtwert	Hintergrundmedikation vor Randomisierung
GPPASI 75 Schuppung	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
GPPASI 90	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
GPPASI 90 Pusteln	NB	0,2978	NB	NB	NB	0,5262	NB	NB
GPPASI 90 Rötung	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
GPPASI 90 Schuppung	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schmerz-VAS								
Verringerung um mind. 30 Punkte	0,6985	NB	0,3499	0,3016	0,7126	0,4616	0,1094	0,2491
FACIT-Fatigue								
Verbesserung um mind. 4 Punkte	0,3994	NB	0,7910	0,7037	0,6927	0,3893	0,1272	0,1487
Verbesserung um mind. 8 Punkte	NB	NB	0,8513	0,6038	n. b.	0,9323	0,8207	0,1553
PSS								
PSS 0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
PSS Schmerzen 0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
PSS Rötung 0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
PSS Brennen 0	n. b.	NB	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	NB	n. b.
PSS Jucken 0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
DLQI								
Verbesserung um mind. 4 Punkte	NB	0,6172	0,9352	0,7859	n. b.	0,7039	0,8314	0,4148
Verbesserung um mind. 5 Punkte	NB	0,6151	0,8606	0,6134	n. b.	0,7418	0,8581	0,9413
DLQI 0 oder 1	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
EQ-5D VAS								
Verbesserung der EQ-5D	0,3174	0,5802	0,8236	0,9101	NB	0,1114	n. b.	0,6405

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	BMI	Baseline GPPGA-Pustelwert	Baseline GPPGA-Gesamtwert	Hintergrundmedikation vor Randomisierung
VAS um mind. 15 Punkte								
Verbesserung der EQ-5D VAS um mind. 10 Punkte	0,3019	0,7349	0,9887	0,9425	NB	0,1028	0,1948	0,8273
UE								
Patientinnen und Patienten mit UE	0,3361	0,0140	0,9194	0,8026	0,1988	0,2409	0,7833	0,7459
Patientinnen und Patienten mit SUE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Patientinnen und Patienten mit UE von ausschließlich RCTC-Grad 1	NB	0,0209	0,8461	0,9049	n. b.	0,3283	0,7289	0,5701
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad von 2 hatte	n. b.	NB	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,5612	n. b.
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad von 3 hatte	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad von 4 hatte	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	BMI	Baseline GPPGA-Pustelwert	Baseline GPPGA-Gesamtwert	Hintergrundmedikation vor Randomisierung
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse								
Patientinnen und Patienten mit UE	0,4046	0,0292	0,5877	0,4665	0,0612	0,2386	0,6490	0,6834
Patientinnen und Patienten mit SUE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Patientinnen und Patienten mit UE von ausschließlich RCTC-Grad 1	NB	NB	NB	NB	n. b.	NB	NB	n. b.
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad von 2 hatte	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	NB	n. b.
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad von 3 hatte	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad von 4 hatte	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Patientinnen und Patienten mit UESI und UDAEC^a	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Patientinnen und Patienten mit UE auf SOC/PT-Ebene^b	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
a: Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (weniger als 10 Ereignisse pro Subgruppe) in Woche 1 wurden für UESI und UDAEC keine Subgruppenanalysen durchgeführt.								

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	BMI	Baseline GPPGA-Pustelwert	Baseline GPPGA-Gesamtwert	Hintergrundmedikation vor Randomisierung
b: Da zu Woche 1 keine signifikanten Unterschiede zwischen Spesolimab und Placebo für die Hauptanalysen der UE nach SOC und PT vorlagen, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.								
BMI: Body Mass Index; DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechnet; NB: nicht berechenbar; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; UDAEC: User Defined Adverse Event Category; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala								

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.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht statistisch signifikanten Interaktionstermen liegen in Anhang 4-G ab. Zu Woche 1 zeigten sich keine statistisch signifikanten Subgruppeninteraktionen für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse ergaben sich mögliche Effektmodifikationen durch das Merkmal Alter (mit den Ausprägungen <50 Jahre und ≥50 Jahre) bei den Patientinnen und Patienten mit UE jeglichen Schweregrades, bei den Patientinnen und Patienten mit UE von ausschließlich RCTC-Grad 1 und bei den Patientinnen und Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse von ausschließlich RCTC-Grad 1, jeweils zu Woche 1.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für statistisch signifikante Subgruppenanalysen: Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 1, Safety Analysis Set, OC)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab vs. Placebo			
	n/N (%)	Inzidenz- rate ^a	n/N (%)	Inzidenz- rate ^a	RD [95%-KI] ^c p-Wert ^d	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	Inter- aktions- p-Wert ^e
Patientinnen und Patienten mit UE – Subgruppe Alter								
<50 Jahre	20/24 (83,3)	9.365,4	8/14 (57,1)	4.870,0	26,2 [-4,2; 56,2] 0,0997	3,75 [0,78; 18,24]	1,46 [0,94; 3,07]	0,0140
≥50 Jahre	7/11 (63,6)	7.102,1	4/4 (100,0)	18.262,5	-36,4 [-69,2; 26,6] 0,2581	0,00 [0,00; 1,98]	0,64 [0,31; 1,76]	
Patientinnen und Patienten mit UE von ausschließlich RCTC-Grad 1 – Subgruppe Alter								
<50 Jahre	10/24 (41,7)	2.809,6	2/14 (14,3)	830,1	27,4 [-6,8; 52,9] 0,0997	4,29 [0,81; 32,49]	2,92 [0,86; 31,61]	0,0209
≥50 Jahre	3/11 (27,3)	1.857,2	3/4 (75,0)	7.826,8	-47,7 [-84,6; 15,1] 0,2581	0,13 [0,00; 1,90]	0,36 [0,09; 1,43]	
<p>a: Pro 100 Patientenjahre unter Risiko, Zeit unter Risiko = Ende der Zeit unter Risiko – Behandlungsbeginn+1. Ende der Zeit unter Risiko: min (Analysezeitendpunkt, Tag vor der Gabe von nicht-randomisiertem Spesolimab, Tag vor Gabe der Ausweichmedikation, Ende des Follow-up)</p> <p>b: Exaktes mid-p KI</p> <p>c: Exaktes KI nach Chan und Zhang</p> <p>d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der RD</p> <p>e: p-Wert aus Cochran's Q-Test (Interaktion Subgruppe*Behandlung)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Für die Altersgruppe <50 Jahre ist der Behandlungseffekt gleichgerichtet zu dem der Gesamtgruppe, für die Altersgruppe ≥50 Jahre ist er entgegengerichtet. Da der Behandlungseffekt für beide Endpunkte weder in der Gesamtgruppe noch in den beiden Alterssubgruppen statistisch signifikant ist, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für statistisch signifikante Subgruppenanalysen: Gesamtraten UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 1, Safety Analysis Set, OC)

EFFISAYIL® 1	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab vs. Placebo			
	n/N (%)	Inzidenz- rate ^a	n/N (%)	Inzidenz- rate ^a	RD [95%-KI] ^c p-Wert ^d	OR [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] ^c	Inter- aktions- p-Wert ^e
Patientinnen und Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Subgruppe Alter								
<50 Jahre	16/24 (66,7)	6.024,7	6/14 (42,9)	3.130,7	23,8 [-10,4; 53,9] 0,1793	2,67 [0,66; 10,79]	1,56 [0,85; 4,59]	0,0292
≥50 Jahre	7/11 (63,6)	5.558,2	4/4 (100,0)	16.233,3	-36,4 [-69,2; 26,6] 0,2581	0,00 [0,00; 1,98]	0,64 [0,31; 1,76]	
<p>a: Pro 100 Patientenjahre unter Risiko, Zeit unter Risiko = Ende der Zeit unter Risiko – Behandlungsbeginn+1. Ende der Zeit unter Risiko: min (Analysezeitendpunkt, Tag vor der Gabe von nicht-randomisiertem Spesolimab, Tag vor Gabe der Ausweichmedikation, Ende des Follow-up)</p> <p>b: Exaktes mid-p KI</p> <p>c: Exaktes KI nach Chan und Zhang</p> <p>d: 2*einseitiger p-Wert aus Suissa-Shuster Z-pooled-Test basierend auf der Risikodifferenz</p> <p>e: p-Wert aus Cochran's Q-Test (Interaktion Subgruppe*Behandlung)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis im jeweiligen Behandlungsarm (und Subgruppe); OC: Observed Cases; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Auch bei dem verwandten Endpunkt Patientinnen und Patienten mit UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich der Subgruppe Alter zu Woche 1. Da der Behandlungseffekt für beide Endpunkte weder in der Gesamtgruppe noch in den beiden Alterssubgruppen statistisch signifikant ist, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Wird darüber hinaus die Anzahl der insgesamt durchgeführten Interaktionstests betrachtet, so liegt der Anteil der statistisch signifikanten Ergebnisse deutlich unter 5%. Es ist also nicht auszuschließen, dass die beobachteten signifikanten Interaktionen dem multiplen Testen geschuldet sind und in Wirklichkeit gar keine Effektmodifikationen vorliegen.

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).

Tabelle 4-83: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Studie	Datenquellen
EFFISAYIL® 1	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021d) • Biomarker Report (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021c) • Protokoll (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2020a) • Statistischer Analyseplan (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2020b)
	<ul style="list-style-type: none"> • Studienregistereinträge (WHO ICTRP, 2019; WHO ICTRP, 2021; ClinicalTrials.gov, 2022; EUCTR, 2022)
	<ul style="list-style-type: none"> • Studienpublikationen (Bachelez et al., 2021; Morita et al., 2022)

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-84: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studien mit Spesolimab					
EFFISAYIL® 1 (1368-0013)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen (+Follow-up)	Spesolimab 900 mg i. v., Placebo
Studien mit systemischen Glukokortikoiden					
Nicht zutreffend					
i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

Der Informationsstand bezieht sich auf den 15.11.2022.

Tabelle 4-85: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Suche nach Spesolimab

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Spesolimab wurde am 16.11.2022 durchgeführt und ergab insgesamt 129 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten (32) verblieben 97 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-3 beschriebenen Kriterien selektiert wurden, um RCT mit einem möglichen Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich von Spesolimab mit systemischen Glukokortikoiden zu identifizieren. 94 Publikationen wurden als nicht relevant bewertet, die drei verbliebenen Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Zwei Publikationen wurden als relevant bewertet, die verbleibende Publikation wurde als nicht relevant ausgeschlossen (siehe Abbildung 4-18). Der Ausschlussgrund ist in Anhang 4-B dokumentiert. Die als relevant bewerteten Publikationen beziehen sich auf die klinische Studie EFFISAYIL® 1, in der Spesolimab gegenüber Placebo untersucht wurde (Bachelez et al., 2021; Morita et al., 2022).

Placebo ist somit ein zwingender Brückenkomparator in einem möglichen indirekten Vergleich. Es wurde daraufhin eine Suche nach RCT mit Placebo und der zVT systemische Glukokortikoide durchgeführt.

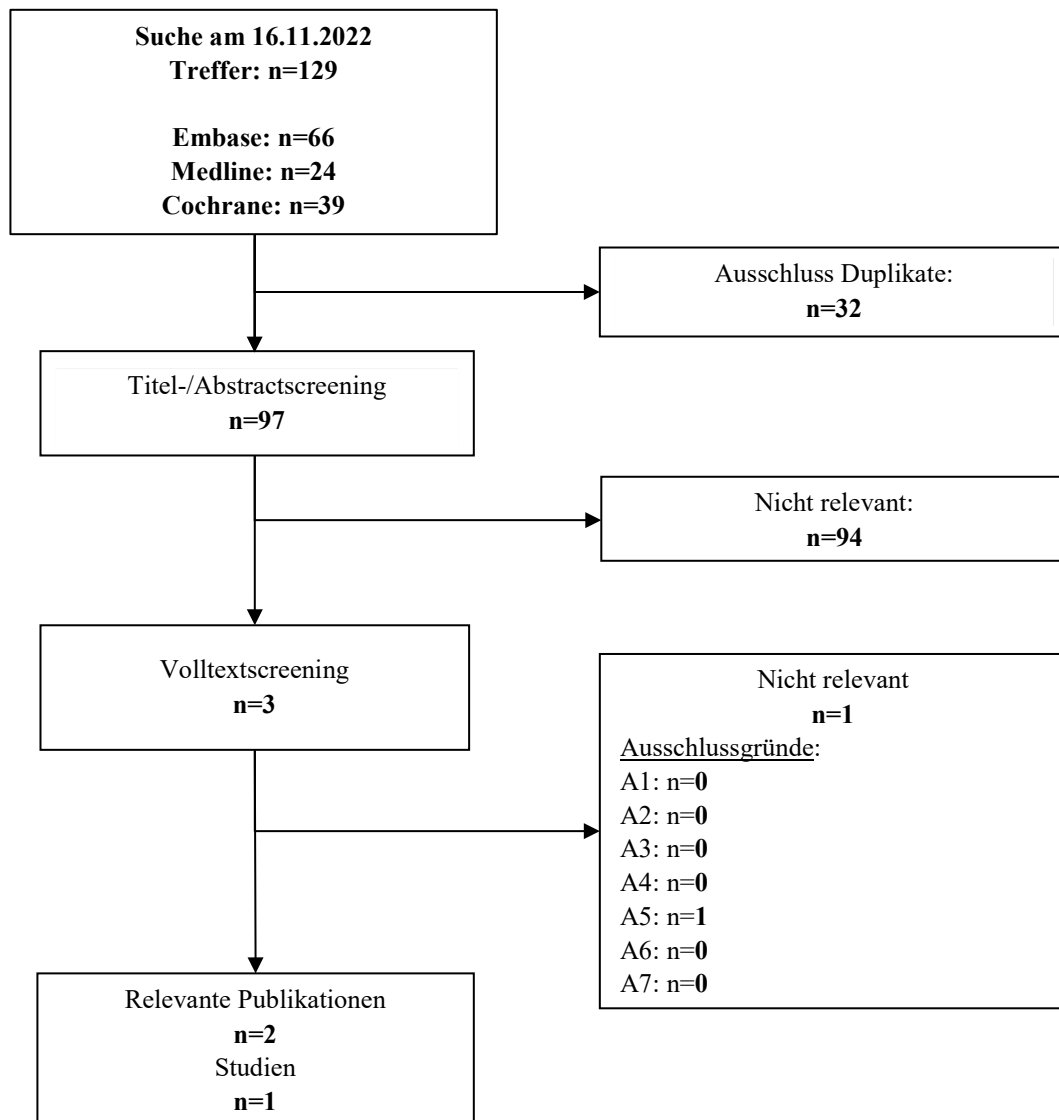


Abbildung 4-18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche (Suche nach Spesolimab)

Suche nach systemischen Glukokortikoiden

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT systemische Glukokortikoide wurde am 16.11.2022 durchgeführt und ergab insgesamt 213 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten (28) verblieben 185 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-4 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 182 Publikationen als nicht relevant bewertet, die verbliebenen drei Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Auf Volltext-Ebene wurden die drei Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen (siehe Abbildung 4-19). Die Ausschlussgründe sind in Anhang 4-B dokumentiert. Eine RCT mit der zVT systemische Glukokortikoide für indirekte Vergleiche wurde nicht identifiziert. Die Ergebnisse der Suchen nach weiteren Untersuchungen mit systemischen Glukokortikoiden sind im Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dokumentiert.

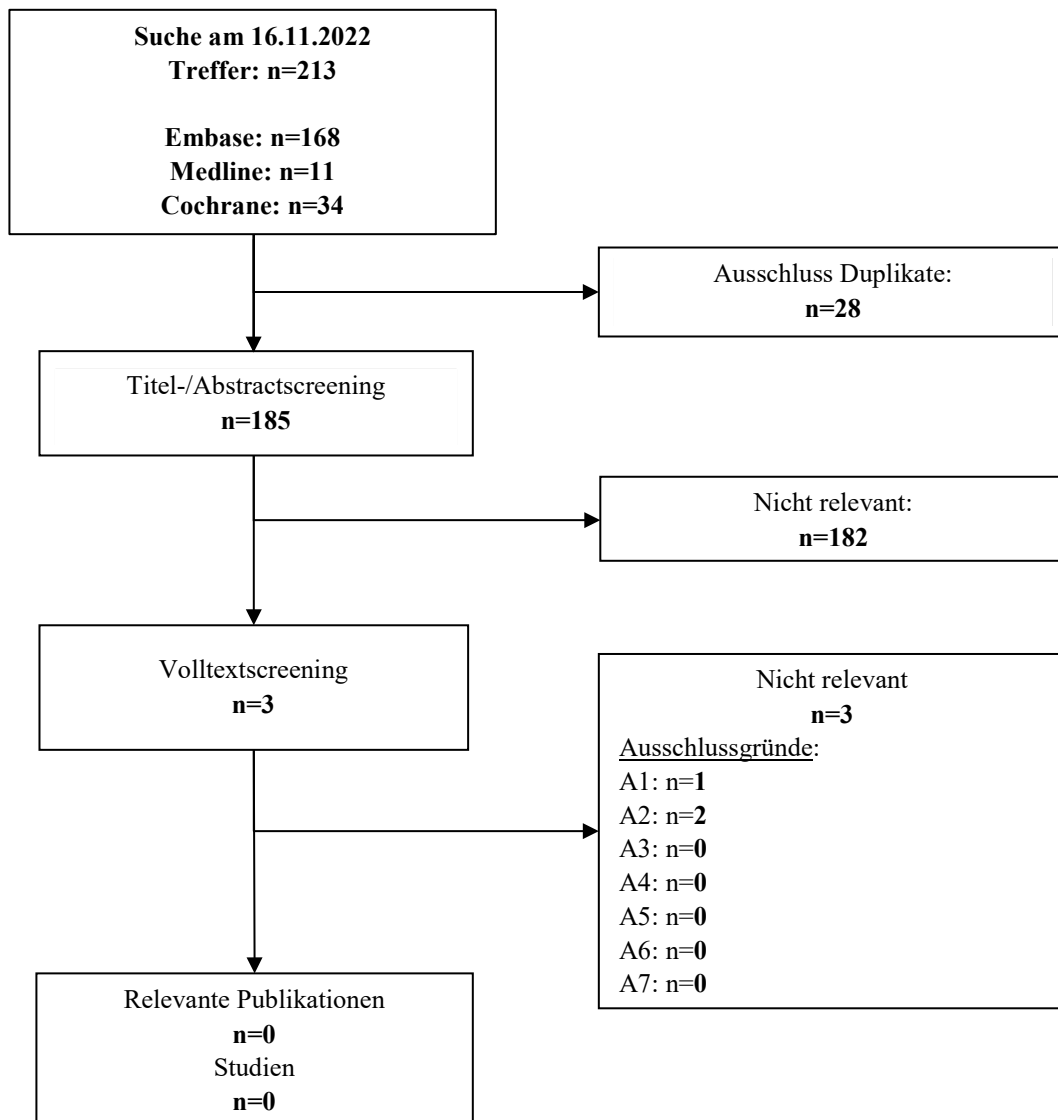


Abbildung 4-19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche (Suche nach systemischen Glukokortikoiden)

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Suche nach Spesolimab

Tabelle 4-86: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche (Suche nach Spesolimab)

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)
EFFISAYIL [®] 1	ClinicalTrials.gov (NCT 03782792)(ClinicalTrials.gov, 2022) EU-CTR (2017-004231-37)(EUCTR, 2022) WHO-ICTRP (EUCTR2017-004231-37-FR)(WHO ICTRP, 2019) WHO-ICTRP (NCT03782792)(WHO ICTRP, 2021)	Ja	Ja ^b	Abgeschlossen
<p>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.</p> <p>b: Die Studie wurde in der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche identifiziert.</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)</p>				

Die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP und EU-CTR nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Spesolimab ergab eine relevante Studie. Dabei handelt es sich um die Studie EFFISAYIL[®] 1, in der Spesolimab gegenüber Placebo untersucht wurde. Die Suche in der Studienergebnisdatenbank AMICE sowie im Suchportal der EMA ergab keine relevanten Treffer. Die Suchen in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurden am 15.11.2022 durchgeführt.

Placebo ist somit ein zwingender Brückenkomparator in einem möglichen indirekten Vergleich. Es wurde daraufhin eine Suche nach RCT mit Placebo und der zVT systemische Glukokortikoide durchgeführt.

Suche nach systemischen Glukokortikoiden

Tabelle 4-87: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche (Suche nach Spesolimab)

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				
<p>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.</p> <p>EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>				

Die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP und EU-CTR ergab keine relevanten Treffer für RCT mit der zVT systemische Glukokortikoide für indirekte Vergleiche. Da anderweitig keine RCT mit der zVT systemische Glukokortikoide für indirekte Vergleiche identifiziert werden konnten, erfolgte keine Suche nach Einträgen in der Studienergebnisdatenbank AMIce und im Suchportal der EMA.

Die Suchen in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurden am 15.11.2022 durchgeführt.

Eine RCT mit der zVT systemische Glukokortikoide für indirekte Vergleiche wurde nicht identifiziert. Die Ergebnisse der Suchen nach weiteren Untersuchungen mit systemischen Glukokortikoiden sind im Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dokumentiert.

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

Suche nach Spesolimab

Tabelle 4-88: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche (Suche nach Spesolimab)

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach der zuvor anderweitig identifizierten Studie EFFISAYIL[®] 1, in der Spesolimab gegenüber Placebo untersucht wurde, lieferte keine relevanten Treffer. Der Informationsstand bezieht sich auf den 15.11.2022.

Suche nach systemischen Glukokortikoiden

Da anderweitig keine RCT mit der zVT systemische Glukokortikoide für indirekte Vergleiche identifiziert werden konnten, wurde die Internetseite des G-BA diesbezüglich nicht durchsucht.

Die Ergebnisse der Suchen nach weiteren Untersuchungen mit systemischen Glukokortikoiden sind im Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dokumentiert.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-89: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien mit Spesolimab						
placebokontrolliert						
EFFISAYIL [®] 1	Ja	Ja	Nein	Ja (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021d)	Ja (WHO ICTRP, 2019; WHO ICTRP, 2021; ClinicalTrials.gov, 2022; EUCTR, 2022)	Ja (Bachelez et al., 2021; Morita et al., 2022)
aktivkontrolliert						
Nicht zutreffend						
Studien mit systemischen Glukokortikoiden						
Nicht zutreffend						
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)</p>						

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 4-90: 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
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

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 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-91: 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 4-92: 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 4-93: 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>
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

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 4-94: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.)
<Studie 1>	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

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 4.3.1.3.1.9.1.

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 4-95: 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 4-96: 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 4-97: 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 4-98: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1.

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*

Für das zu bewertende Arzneimittel Spesolimab wurde mit der RCT EFFISAYIL[®] 1 bereits höhergradige Evidenz identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.1 und Abschnitt 4.3.2.1.1); weitere Untersuchungen mit Spesolimab wurden nicht berücksichtigt. Die Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen erfolgte nur für die zVT systemische Glukokortikoide.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-99: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studien mit systemischen Glukokortikoiden					
Nicht zutreffend					
zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Der Informationsstand bezieht sich auf den 15.11.2022.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide wurde am 16.11.2022 durchgeführt und ergab insgesamt 1.357 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten (152) verblieben 1.205 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-5 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. 1.075 Publikationen wurden als nicht relevant bewertet, die verbliebenen 130 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Keine dieser Publikationen wurde als relevant bewertet (siehe Abbildung 4-20). Die Ausschlussgründe sind in Anhang 4-B dokumentiert. Weitere Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide wurden nicht identifiziert.

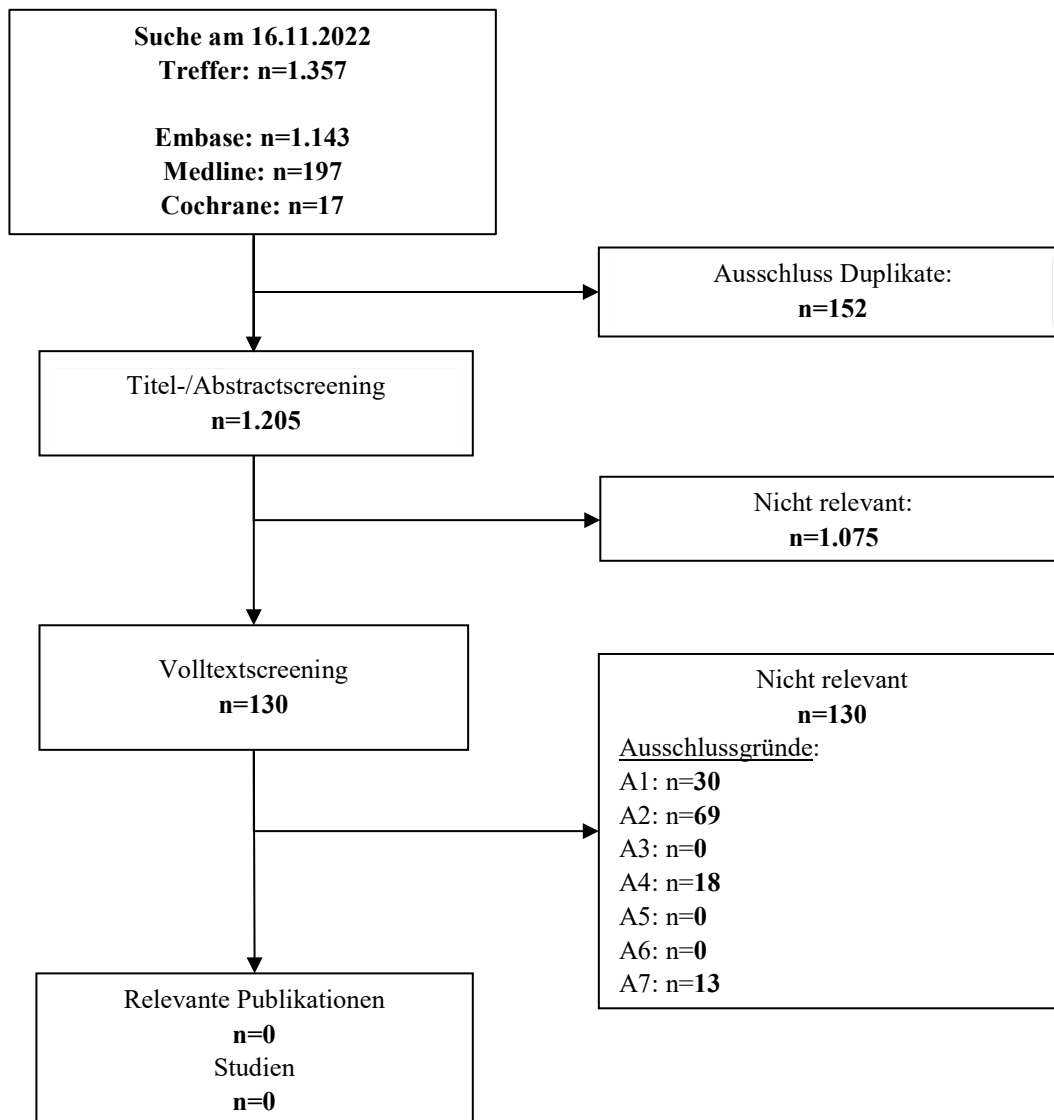


Abbildung 4-20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide
zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-100: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP und EU-CTR nach weiteren Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide ergab keine relevanten Studien. Da anderweitig keine weiteren Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide identifiziert werden konnten, erfolgte keine Suche nach Einträgen in der Studienergebnisdatenbank AMIce und im Suchportal der EMA. Weitere Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide wurden nicht identifiziert.

Die Suchen in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurden am 15.11.2022 durchgeführt.

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

Tabelle 4-101: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide

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

Da anderweitig keine weiteren Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide identifiziert werden konnten, wurde die Internetseite des G-BA diesbezüglich nicht durchsucht.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-102: Studienpool – weitere Untersuchungen mit der zVT systemische Glukokortikoide

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])
Nicht zutreffend						
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

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 4-103: 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 4-104: 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 4.3.1.3.1.9.1.**

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.

Evidenzklassifizierung

Für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Studie EFFISAYIL[®] 1 herangezogen. Die Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte und multizentrische konfirmatorische Phase-II-Studie. Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub. Die Studienpopulation umfasste in der ITT-Population insgesamt 53 Patientinnen und Patienten.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliografische Literaturrecherche bestätigt. Da mit der Studie EFFISAYIL[®] 1 eine randomisierte, klinische Studie vorliegt, liegt für die Bewertung des Zusatznutzens von Spesolimab eine Evidenz der Stufe Ib vor (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b).

Verzerrungspotenzial und Validität der Endpunkte

Die Studie wurde verblindet durchgeführt, sodass weder die Patientinnen und Patienten noch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte oder die Mitarbeiter des Sponsors, welche an der Behandlung oder der Beurteilung der Patientinnen und Patienten beteiligt waren, Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Patientinnen und Patienten hatten. Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die vergleichenden Studienarme adäquat war. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das

Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, vor. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie EFFISAYIL[®] 1 als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Somit kann das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist insgesamt als hoch einzuschätzen.

Fazit zur Aussagekraft der Nachweise

Insgesamt adressiert die Studie EFFISAYIL[®] 1 die vorliegende relevante Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1).

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Validität der Endpunkte, der hohen Datenqualität, des geringen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene und des dramatischen Effekts wird eine hohe Aussagekraft der Nachweise erreicht. Die Nachweise sind damit trotz der nicht regelhaft vorgesehenen Verabreichung der erachteten zVT grundsätzlich geeignet, einen Zusatznutzen von Spesolimab im Anwendungsgebiet (erwachsene Patienten mit GPP mit einem Schub) abzuleiten.

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.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Hintergrund

Spesolimab (SPEVIGO®) gehört zur neuen Wirkstoffklasse der IL-36-Inhibitoren und ist zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit GPP als Monotherapie zugelassen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022). Patientinnen und Patienten werden während eines GPP-Schubes durch ausgeprägte kutane Symptome, die sich in Form von großflächigen Hautausschlägen mit sterilen, makroskopisch sichtbaren Pusteln auf schmerzempfindlicher, erythematöser Haut äußern, sehr stark belastet und in ihrem Alltag sowie in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt (siehe Modul 3). Zudem können systemische Symptome und Komplikationen auftreten, die potenziell lebensbedrohlich verlaufen können. In der Regel ist während eines GPP-Schubes eine stationäre Behandlung erforderlich. Aufgrund des starken Leidensdrucks der Patientinnen und Patienten und des akuten Verlaufs der Erkrankung sollte schnellstmöglich eine wirksame Therapie initiiert werden. In Deutschland standen bislang keine spezifisch zur Behandlung von GPP-Schüben entwickelten Therapieoptionen zur Verfügung, sodass unter anderem auf Therapien zurückgegriffen wurde, die zur Behandlung der (pustulösen) Psoriasis allgemein zugelassen sind bzw. Off-label eingesetzt werden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht somit ein großer, therapeutischer Bedarf an schnell und effektiv wirksamen, spezifischen Therapieoptionen, die die belastende Hautsymptomatik rasch lindern, das Risiko für Komplikationen reduzieren und einen potenziell lebensbedrohlichen Verlauf abwenden. Bei Spesolimab handelt es sich um die erste spezifisch für das vorliegende Anwendungsgebiet entwickelte medikamentöse Therapie in Deutschland. Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um das erste Nutzenbewertungsverfahren, das im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt wird.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens

Im Rahmen der Evidenzrecherche wurde die Studie EFFISAYIL® 1 identifiziert. Da die Verabreichung der zVT in der Studie EFFISAYIL® 1 nicht regelhaft vorgesehen war, ergeben sich mögliche Limitationen. Um jegliche Art relevanter Evidenz zu identifizieren, erfolgte zusätzlich eine Suche nach RCT, die über einen Placebo-Arm als Brückenkomparator einen indirekten Vergleich zwischen Spesolimab und der zVT ermöglichen. Bei dieser Suche wurde keine Studie auf Seiten der zVT identifiziert. Auch eine Suche nach weiteren Untersuchungen ergab für die zVT keine relevanten Studien.

Die Studie EFFISAYIL[®] 1 stellt somit die einzige und gleichzeitig bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und wird aus diesem Grund vollumfänglich für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

Da weder spezifische Leitlinien noch randomisierte Studien oder große Beobachtungsstudien zur Behandlung der GPP vorliegen, beschränkt sich die verfügbare Evidenz in Bezug auf Therapieoptionen bei GPP-Schüben auf Fallberichte und unverbindliche Handlungsempfehlungen. Im Rahmen der Studie EFFISAYIL[®] 1 wurden die Patientinnen und Patienten daher während der ersten Woche im Vergleichsarm mit Placebo behandelt und im Anschluss auf eine Open-label Spesolimab-Therapie umgestellt. Zudem war es für die Patientinnen und Patienten jederzeit möglich, eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes zu erhalten. Diese Ausweichmedikation war nicht beschränkt und umfasste u. a. auch systemische Glukokortikoide.²¹

Die Studienergebnisse zeigen deutliche Verbesserungen schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung durch Spesolimab konsistent über verschiedene Endpunkte hinweg, sodass belastbare Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens getroffen werden können. Es handelt sich bei den beobachteten Therapieeffekten (u. a. dramatischer Effekt bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts Vollständige Pustelfreiheit²²), die durch die Behandlung mit Spesolimab erreicht werden, um eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Mit der Studie EFFISAYIL[®] 1 wurde erstmalig in einer zulassungsbegründenden randomisiert kontrollierten klinischen Studie ein klarer therapeutischer Nutzen für die Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit GPP als Monotherapie nachgewiesen. Im Folgenden wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Spesolimab in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit beschrieben.

²¹ If the severity and progression of the disease worsens within the first week (disease worsening is defined as worsening of clinical status or GPP skin and/or systemic symptoms as defined by the investigator), the investigator can treat the patient with a [...] treatment of his/her choice (escape medication). If the disease condition is stable, it is recommended to wait until the primary endpoint visit [...] before prescribing an escape medication [...] since there will be an option to administer open-label [...] Spesolimab instead at this time (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021d).

Innerhalb der ersten Woche nach Randomisierung erhielt ein/e Patientin/Patient im Placebo-Arm ein systemisches Glukokortikoid als Ausweichmedikation (siehe Tabelle 4-20).

²² Die Kriterien für einen dramatischen Effekt (angesichts der Schwere der Erkrankung, aufgrund des Mangels an spezifisch für Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub verfügbaren Behandlungsoptionen, RR zwischen 5-10) sind erfüllt.

Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität spiegelt sich der therapierelevante Nutzen von Spesolimab im Erreichen einer Pustelfreiheit, einer Verbesserung des Gesamthautbildes und einer Verringerung patientenberichteter Symptome wider. Damit bietet Spesolimab einen übergreifenden Behandlungsansatz, welcher zentrale Komponenten eines Schubes bei GPP adressiert (siehe Modul 3).

Vollständige Pustelfreiheit (GPPGA-Pustelwert 0)

Das Auftreten von Pusteln stellt bei Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub sowohl aus klinischer als auch aus pathophysiologischer Sicht das Leitsymptom der Erkrankung dar (Navarini et al., 2017; Gooderham et al., 2019; Iznardo & Puig, 2021; Zhou et al., 2021). Aufgrund der hohen Relevanz von Pusteln bei einem GPP Schub, wurde das Erreichen der vollständigen Pustelfreiheit (GPPGA-Pustelwert 0) in der Studie EFFISAYIL[®] 1 als primärer Endpunkt festgelegt. Vollständige Pustelfreiheit wird von den Patientinnen und Patienten direkt als Abheilen der schwerwiegenden Symptomatik und als spürbare Verringerung der Krankheitslast erfahren. Gemäß AM-NutzenV zählen eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung zu den Voraussetzungen für die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010).

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 zeigt sich in Bezug auf den primären Endpunkt GPPGA-Pustelwert 0 ein statistisch signifikanter Vorteil von Spesolimab gegenüber Placebo zu Woche 1 (RR=10,80; 95%-KI: [2,10; 324,59]; p=0,0002). 21 von 35 Patientinnen und Patienten (60,0%) im Spesolimab-Arm gegenüber nur einer Patientin bzw. einem Patienten von 18 (5,6%) im Vergleichsarm waren innerhalb einer Woche nach Verabreichung der Studienmedikation vollständig frei von Pusteln. Dieser Unterschied zwischen Spesolimab und Placebo liegt im Bereich eines dramatischen Effekts. Bereits ein relatives Risiko zwischen 5 und 10 lässt sich in Kombination mit dem p-Wert auf einem Signifikanzniveau von unter 1% nach Glasziou et al. nicht mehr allein durch Störgrößeneinflüsse erklären (Glasziou et al., 2007). Somit wird durch Spesolimab gegenüber Placebo eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV erreicht, was einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen in mindestens beträchtlichem Ausmaß entspricht.

Der dramatische Effekt von Spesolimab auf die Pusteln war für die Patientinnen und Patienten in der Studie EFFISAYIL[®] 1 sehr schnell spürbar. Im Vergleich zu vorherigen Schüben bei GPP, die die Patientinnen und Patienten vor Studieneintritt erlitten hatten, wurde die Zeit bis zum Erreichen von Pustelfreiheit durch eine Behandlung mit Spesolimab im Rahmen der Studie EFFISAYIL[®] 1 signifikant verkürzt (Median 8 Tage bei Spesolimab versus 11 bis 25 Tage bei vorangegangenen alternativen Therapien, Tabelle 4-39). Auch Patientinnen und Patienten, die zunächst in den Vergleichsarm randomisiert wurden, erfuhren bei Spesolimab-Gabe im weiteren Studienverlauf in vielen Fällen eine vollständige Abheilung der Pusteln. So erreichten 73% der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die an Tag 8 Open-label Spesolimab erhielten, eine Woche nach Spesolimab-Gabe einen GPPGA-Pustelwert 0 und waren

vollständig frei von Pusteln. Somit ist der Behandlungserfolg nicht von einem unmittelbaren Therapiebeginn bei Einsetzen eines Schubes bei GPP abhängig; auch mit einer verzögerten Spesolimab-Gabe kann ein effektives Ansprechen bezüglich der Pustelfreiheit erzielt werden.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt **Vollständige Pustelfreiheit** (GPPGA-Pustelwert 0) nach AM-NutzenV **ein dramatischer Effekt**.

Gesamthautbild (GPPGA-Gesamtwert)

Als weitere belastende Symptome treten bei Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub neben den charakteristischen Pusteln auch eine Rötung und eine Schuppung der Haut auf. Diese Symptome werden von den Patientinnen und Patienten direkt wahrgenommen und fließen in die Beurteilung des GPPGA-Gesamtwertes zur Bewertung des Gesamthautbildes mit ein (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021a; Reich et al., 2022). Eine schnelle Linderung der Symptome Rötung und Schuppung ist jedoch nicht zu erwarten, da die pathophysiologischen Prozesse, die der Rötung und Schuppung zugrunde liegen, sekundär zur raschen, inflammatorischen Pustelbildung ablaufen (siehe Module 2 und 3). Ein vollständiges oder nahezu vollständiges Verschwinden sämtlicher kutaner Symptome bedeutet für die betroffenen Patientinnen und Patienten eine deutliche Verbesserung ihres Gesundheitszustands. Ein erscheinungsfreies oder nahezu erscheinungsfreies Gesamthautbild wurde in der Studie EFFISAYIL[®] 1 als Erreichen eines GPPGA-Gesamtwertes von 0 oder 1 definiert.

Zu Woche 1 zeigt sich eine signifikante Verbesserung im GPPGA-Gesamtwert zugunsten von Spesolimab. Insgesamt erreichten 17 Patientinnen und Patienten (48,6%) im Spesolimab-Arm und 3 Patientinnen und Patienten (16,7%) im Vergleichsarm eine erscheinungsfreie oder nahezu erscheinungsfreie Haut, d. h. einen GPPGA-Gesamtwert von 0 oder 1 (RR=2,91; 95%-KI: [1,02; 17,10]; p=0,0382). Auch in Bezug auf das Gesamthautbild zeigt sich, dass Patientinnen und Patienten selbst dann noch von einer Therapie mit Spesolimab profitieren können, wenn die Behandlung nicht unmittelbar nach Auftreten des Schubes bei GPP initiiert wird. So erreichten 53% der Patientinnen und Patienten, die zunächst in den Vergleichsarm randomisiert wurden und an Tag 8 Open-label Spesolimab erhielten, eine Woche nach Spesolimab-Gabe einen GPPGA-Gesamtwert 1, d. h. ein nahezu erscheinungsfreies Hautbild.

Insgesamt ergeben sich für den **Endpunkt GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1**, was einem erscheinungsfreien bzw. nahezu erscheinungsfreien Hautbild entspricht, somit **statistisch signifikante Vorteile** zugunsten von Spesolimab gegenüber Placebo. Dieser statistisch signifikante Unterschied unterstützt den **dramatischen Effekt der vollständigen Pustelfreiheit**.

GPPASI 75/90

Die Wirksamkeit einer Therapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub in Bezug auf die Hautsymptomatik lässt sich auch anhand des GPPASI erfassen, in den die Symptome Pusteln, Rötung und Schuppung miteinfließen (Bachelez et al., 2019;

Bachelez et al., 2021). Verbesserungen des GPPASI bzw. dessen Subdomänen sind für Patientinnen und Patienten als Verbesserung des Schweregrades der Erkrankung direkt spürbar. Verringerungen des GPPASI um mindestens 75% (GPPASI 75) bzw. 90% (GPPASI 90) im Vergleich zu Baseline stellen eine patientenrelevante Linderung der Hautsymptome dar.

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 war der Anteil der Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm mit einem GPPASI 75 numerisch höher als im Vergleichsarm (11,4% vs. 5,6%). Da sich die Sekundäreffluenzen Rötung und Schuppung im Rahmen der Abheilung der Pusteln langsamer zurückbilden, zeigt sich in deskriptiven Analysen jedoch eine stetige Verbesserung des GPPASI über die Zeit. Einen GPPASI 75 erreichen im Verlauf der Studie bis zu 60% und einen GPPASI 90 bis zu 36% der Patientinnen und Patienten. Bezüglich der Subdomäne Pusteln zeigte sich zu Woche 1 sowohl bei der Reduktion der Pusteln um mindestens 75% als auch bei der Reduktion der Pusteln um mindestens 90% ein signifikanter Unterschied zugunsten von Spesolimab. 62,9% der Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm erreichten in der Subdomäne Pusteln ein GPPASI 75, während dies nur bei 11,1% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Fall war (RR=5,66; 95%-KI: [1,69; 65,20]; p=0,0005). Ein GPPASI 90 in der Subdomäne Pusteln wurde bei 60,0% der Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm und bei 11,1% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm beobachtet (RR=5,40; 95%-KI: [1,56; 65,20]; p=0,0015).

Insgesamt ergeben sich für den **Endpunkt GPPASI 75 bzw. GPPASI 90 numerische Vorteile in Bezug auf den Gesamtwert sowie signifikante Vorteile in Bezug auf die Subdomäne Pusteln** zu Woche 1 zugunsten von Spesolimab.

Patientenberichtete Morbiditätsendpunkte (Schmerz-VAS, FACIT-Fatigue, PSS)

Patientinnen und Patienten mit GPP werden während eines Schubes durch Symptome wie Schmerzen, Juckreiz oder Fatigue sehr stark belastet und dadurch in ihren Alltagsaktivitäten sowie in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (Bachelez, 2020; Burden et al., 2022b; Lebowitz et al., 2022; Reisner et al., 2022) (siehe Modul 3). Mithilfe von Fragebögen lassen sich patientenrelevante Morbiditätsendpunkte direkt erfassen. So dient die Schmerz-VAS zur Einschätzung des individuellen Schmerzempfindens, der FACIT-Fatigue zur Erfassung der patientenberichteten Fatigue und die PSS zur Beurteilung der Schwere der Krankheitssymptomatik der Patientin bzw. des Patienten (Chandran et al., 2007; Hawker et al., 2011; Herdman et al., 2011; Rentz et al., 2017). Dabei werden die Symptome, die von den Patientinnen und Patienten unmittelbar wahrgenommen werden, durch die Betroffenen selbst bewertet. Verbesserungen in diesen Endpunkten sind für die Patientinnen und Patienten somit direkt als Linderung ihrer hohen Symptomlast und als Besserung ihres Gesundheitszustands spürbar.

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 zeigen sich zu Woche 1 numerische Vorteile von Spesolimab gegenüber Placebo bezüglich der Verbesserung der Schmerz-VAS um mindestens 30 Punkte (RR=1,25; 95%-KI: [0,64; 4,05]; p=0,7988) und bezüglich der Verbesserung der FACIT-Fatigue um mindestens 4 Punkte (RR=1,50; 95%-KI: [0,91; 3,57]; p=0,1251) bzw. um mindestens 8 Punkte (RR=1,55; 95%-KI: [0,78; 5,64]; p=0,3125). Somit erfuhr ein numerisch

größerer Anteil an Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm eine deutliche Linderung der Krankheitssymptome als im Vergleichsarm. Auch bezüglich der Subdomänen Schmerzen, Rötung, Brennen und Jucken der PSS war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 1 einen Wert von 0 aufwiesen und somit symptomfrei waren, im Spesolimab-Arm jeweils numerisch größer als im Placebo-Arm. Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm wiesen bereits zu Woche 1 deutliche Verbesserungen gegenüber Baseline in den verschiedenen Scores auf. Zunehmende Verbesserungen über Woche 1 hinaus wurden bis Woche 12 beobachtet.

Insgesamt ergeben sich für die **patientenberichteten Morbiditätsendpunkte (Schmerz-VAS, FACIT-Fatigue, PSS) numerische Vorteile** zugunsten von Spesolimab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand

DLQI

Die Lebensqualität wird durch die GPP stark beeinträchtigt (Choon et al., 2014; Burden et al., 2022b; Lebwohl et al., 2022) (siehe Modul 3). Zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hauterkrankungen dient der häufig eingesetzte DLQI-Fragebogen (Finlay & Khan, 1994; Ali et al., 2017). Dabei wird der Zustand in den letzten sieben Tagen durch die Patientin oder den Patienten selbst beurteilt. Verbesserungen des DLQI-Gesamtwertes im Therapieverlauf werden von den Patientinnen und Patienten somit direkt als Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Behandlung erfahren.

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 zeigen sich zu Woche 1 sowohl hinsichtlich der Verbesserung des DLQI um mindestens 4 Punkte (präspezifiziert) als auch um mindestens 5 Punkte (entsprechen 15% der Skalenspannweite) numerische Vorteile zugunsten von Spesolimab (4 Punkte: RR=1,45; 95%-KI: [0,76; 3,69]; p=0,3368; 5 Punkte: RR=1,50; 95%-KI: [0,75; 4,88]; p=0,4162). Somit erfuhr ein numerisch größerer Anteil an Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität als im Vergleichsarm. Starke Effekte sind zu diesem frühen Zeitpunkt nach Therapiebeginn nicht zu erwarten, da der DLQI-Fragebogen den Gesamtzeitraum der zurückliegenden sieben Tage abbildet. Nach Woche 1 wurden bei Patientinnen und Patienten, die mit Spesolimab behandelt wurden, deutliche und bis Woche 12 weiter zunehmende Verbesserungen des DLQI gegenüber Baseline beobachtet. Schon zu Woche 2 wurden dabei DLQI-Werte unter 10 erreicht, was darauf hindeutet, dass die Patientinnen und Patienten nach Spesolimab-Gabe im Vergleich zum Studienbeginn durch die Erkrankung in ihrer Lebensqualität nicht mehr stark eingeschränkt werden.

EQ-5D VAS

Patientinnen und Patienten mit GPP werden während eines Schubes durch Symptome wie Schmerzen, Juckreiz oder Fatigue sehr stark belastet und dadurch in ihren Alltagsaktivitäten sowie in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (Bachelez, 2020; Burden et al., 2022b; Lebwohl et al., 2022; Reisner et al., 2022) (siehe Modul 3). Mithilfe von Fragebögen lassen sich patientenrelevante Morbiditätsendpunkte direkt erfassen. So dient die EQ-5D VAS zur Erhebung des selbstberichteten Gesundheitszustands der Patientin bzw. des Patienten (Rentz et

al., 2017). Dabei werden die Symptome, die von den Patientinnen und Patienten unmittelbar wahrgenommen werden, durch die Betroffenen selbst bewertet. Verbesserungen in diesen Endpunkten sind für die Patientinnen und Patienten somit direkt als Linderung ihrer hohen Symptomlast und als Besserung ihres Gesundheitszustands spürbar.

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 zeigen sich zu Woche 1 numerische Vorteile zugunsten von Spesolimab bezüglich der Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte (RR=1,31; 95%-KI: [0,81; 2,76]; p=0,3794) bzw. 15 Punkte (RR=1,39; 95%-KI: [0,86; 2,92]; p=0,1857). Somit erfuhr ein numerisch größerer Anteil an Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm eine deutliche Linderung der Krankheitssymptome als im Vergleichsarm.

Insgesamt ergeben sich für die Endpunktkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI, EQ-5D VAS) numerische Vorteile** zugunsten von Spesolimab.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Zur Bewertung des Zusatznutzen eines Arzneimittels ist gemäß AM-NutzenV auch der patientenrelevante therapeutische Effekt hinsichtlich der Verringerung bzw. der Vermeidung von Nebenwirkungen maßgeblich (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010).

In der Studie EFFISAYIL[®] 1 konnte hinsichtlich der Gesamtraten zu keinem Analysezeitpunkt und für keine UE-Kategorie (Patientinnen und Patienten mit UE; mit SUE; mit UE getrennt nach RCTC-Grad) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Spesolimab und Placebo festgestellt werden. Dieser Sachverhalt ist vor dem Hintergrund des Vergleichs eines aktiven Arzneimittels gegen Placebo beachtlich und unterstreicht das sehr gut verträgliche Nebenwirkungsprofil von Spesolimab. UESI und UDAEC wurden insgesamt nur bei sehr wenigen Patientinnen und Patienten berichtet. Bezüglich der SUE gab es bis Woche 12 im Spesolimab-Arm zwei Patientinnen und Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion und jeweils einen Patienten bzw. eine Patientin mit einer Infektion oder einer medikamentösen Leberschädigung. Darüber hinaus wurden in der Studie EFFISAYIL[®] 1 zwischen Spesolimab und Placebo keine Unterschiede in Bezug auf Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, was darauf hindeutet, dass Spesolimab keine klinisch relevante Überempfindlichkeitsreaktion auslöst. Auf SOC/PT-Ebene zeigten sich lediglich zu Woche 12 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die aufgrund des Studiendesigns jedoch nicht gut interpretierbar sind. Im Studienverlauf traten keine Todesfälle und keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

Insgesamt ergeben sich für die Endpunktkategorie **Sicherheit keine Nachteile** von Spesolimab gegenüber Placebo.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie EFFISAYIL[®] 1 handelt es sich um eine multinationale Studie, deren Patientenpopulation basierend auf den demografischen Faktoren als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen wird (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Fazitrelevante Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts oder in einer medizinisch eindeutig abgrenzbaren Subgruppe schließen lassen, wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Daher sind alle in der Studie EFFISAYIL[®] 1 beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zur bewertungsrelevanten Population einzuordnen.

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass die Ergebnisse der Studie EFFISAYIL[®] 1 auf den deutschen Versorgungskontext vollumfänglich übertragbar sind.

Fazit

In der Gesamtschau weist Spesolimab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens auf. Patientenrelevante Vorteile zeigen sich in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und es zeigen sich keine Nachteile in der Nutzendimension Sicherheit (siehe Tabelle 4-105).

Tabelle 4-105: Bewertungen und Gesamtaussage zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Spesolimab gegenüber Placebo je Endpunkt bzw. Endpunktkategorie

Endpunkt bzw. Endpunktkategorie	EFFISAYIL [®] 1	
	Schätzer [95%-KI], p-Wert Analysezeitpunkt Woche 1 ^a	Gesamtaussagen zum medizinischen Nutzen
Gesamtaussage: Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen in mindestens beträchtlichem Ausmaß		
Morbidität		
Vollständige Pustelfreiheit		
Pustelwert 0	RR ^b 10,80 [2,10; 324,59] p=0,0002	Dramatischer Effekt zugunsten Spesolimab
Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA)		
GPPGA 0 oder 1	RR ^b 2,91 [1,02; 17,10] p=0,0382	Signifikanter Unterschied zugunsten Spesolimab

Endpunkt bzw. Endpunktkategorie	EFFISAYIL® 1	
	Schätzer [95%-KI], p-Wert Analysezeitpunkt Woche 1 ^a	Gesamtaussagen zum medizinischen Nutzen
Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis (GPPASI)		
GPPASI 75	RR ^b 2,06 [0,30; 52,13] p=0,7740	Numerischer Vorteil im Gesamtwert zugunsten Spesolimab, signifikanter Unterschied im GPPASI75 Subscore Pusteln zu Woche 1 zugunsten Spesolimab (p=0,0005), deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Baseline über Woche 1 hinaus
Schmerz-VAS		
Verringerung um mind. 30 Punkte	RR ^b 1,25 [0,64; 4,05] p=0,7988	Numerischer Vorteil zugunsten Spesolimab, deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Baseline über Woche 1 hinaus
FACIT-Fatigue		
Verbesserung um ≥4 Punkte	RR ^b 1,50 [0,91; 3,57] p=0,1251	Numerischer Vorteil zugunsten Spesolimab, deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Baseline über Woche 1 hinaus
Verbesserung um ≥8 Punkte (15% der Skalenspannweite)	RR ^b 1,55 [0,78; 5,64] p=0,3125	
PSS		
PSS 0	keine Ereignisse	Numerischer Vorteil zugunsten Spesolimab, deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Baseline über Woche 1 hinaus
PSS Schmerz 0	RR ^b 4,11 [0,72; 107,24] p=0,1336	
PSS Rötung 0	RR ^b 1,54 [0,17; 39,66] p=0,8564	
PSS Brennen 0	RR ^b 1,71 [0,58; 7,65] p=0,4283	
PSS Jucken 0	RR ^b 2,06 [0,30; 52,13] p=0,7740	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand		
DLQI		
Verbesserung um mindestens 4 Punkte (präspezifiziert)	RR ^b 1,45 [0,76; 3,69] p=0,3368	Numerischer Vorteil zugunsten Spesolimab, deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Baseline über Woche 1 hinaus
Verbesserung um mindestens 5 Punkte (15% der Skalenspannweite)	RR ^b 1,50 [0,75; 4,88] p=0,4162	
DLQI 0 oder 1	RR NB [0,20; NB] p=0,4283	

Endpunkt bzw. Endpunktkategorie	EFFISAYIL® 1	
	Schätzer [95%-KI], p-Wert Analysezeitpunkt Woche 1 ^a	Gesamtaussagen zum medizinischen Nutzen
EQ-5D VAS		
Verbesserung um mind. 15 Punkte (15% der Skalenspannweite)	RR ^b 1,39 [0,86; 2,92] p=0,1857	Numerischer Vorteil zugunsten Spesolimab, deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Baseline über Woche 1 hinaus
Verbesserung um mind. 10 Punkte	RR ^b 1,31 [0,81; 2,76] p=0,3794	
Sicherheit		
Jegliche UE	RR 1,16 [0,82; 1,96] p=0,4577	Keine Vorteile/Nachteile von Spesolimab gegenüber Placebo
SUE	RR 0,86 [0,22; 7,46] p=0,8862	
Patientinnen und Patienten, deren schlimmstes UE einen RCTC-Grad 1-4 hatte	keine signifikanten Unterschiede zu Woche 1	
UESI/UDAEC jeglichen Schweregrades		
schwerwiegende UESI/UDAEC		
UESI/UDAEC RCTC-Grad 3 oder 4		
UE, die zum Therapieabbruch führten ^c		
UE auf SOC/PT-Ebene ^d	siehe Tabelle 4-78	
<p>a: An Tag 8 (nach Erhebung der Endpunkte) erhielten 83% (15/18) der Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm Open-label Spesolimab. Aus diesem Grund wurden für die Ableitung des Zusatznutzens vorrangig die Woche 1 (entspricht Tag 8) Analysen herangezogen.</p> <p>b: Ein relatives Risiko >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Spesolimab an.</p> <p>c: Es traten keine UE auf, die zum Therapieabbruch führten.</p> <p>d: Zu Woche 1 gab es keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf SOC/PT-Ebene, insbesondere trat keine bestimmte Art von Infektion gehäuft auf.</p> <p>DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NB: nicht berechenbar; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCTC: Rheumatology Common Toxicity Criteria; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; UDAEC: User Defined Adverse Events Category; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der hohen Datenqualität, der Validität der Endpunkte und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erlaubt die Studie EFFISAYIL® 1 einen Nachweis über den Zusatznutzen von Spesolimab. Vor dem Hintergrund der nicht regelhaft vorgesehenen Verabreichung der zVT lässt sich aufgrund dieser methodischen Limitation für die Studie EFFISAYIL® 1 ein **Anhaltspunkt für einen nicht-**

quantifizierbaren Zusatznutzen von Spesolimab mit einem mindestens beträchtlichen Ausmaß ableiten.

In der Endpunktkategorie *Morbidität* zeigt sich in Bezug auf das Erreichen vollständiger Pustelfreiheit (GPPGA-Pustelwert 0) bereits nach einer Woche die rasche und starke Wirksamkeit einer Behandlung mit Spesolimab gegenüber dem Vergleichsarm im Bereich eines dramatischen Effekts (Glasziou et al., 2007). Ein Verschwinden der Pusteln wird von den Patientinnen und Patienten direkt als Abheilen der schwerwiegenden Symptomatik und als spürbare Verringerung der Krankheitslast erfahren. Spesolimab weist daher eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber dem Vergleichsarm auf. In Anbetracht der methodischen Limitation der Studie EFFISAYIL® 1 im Hinblick auf die vom G-BA definierte zVT ergibt sich ein *Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen in mindestens beträchtlichem Ausmaß*.

Der dramatische Effekt wird durch konsistente Vorteile für Spesolimab gegenüber Placebo in weiteren Morbiditätsendpunkten gestützt. So zeigen sich zu Woche 1 neben statistisch signifikanten Verbesserungen im Gesamthautbild (GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1) sowie statistisch signifikanten Verbesserungen in Bezug auf die Subdomäne Pusteln im GPPASI 75- bzw. GPPASI 90-Ansprechen, numerische Vorteile in Bezug auf patientenberichtete Symptome (Schmerz-VAS, FACIT-Fatigue, PSS) Auch hinsichtlich der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* zeigen sich im DLQI und EQ-5D VAS *qualitative Verbesserungen*. Gegenüber Baseline erfahren Patientinnen und Patienten, die mit Spesolimab behandelt werden, nach Woche 1 zunehmende Verbesserungen.

In der Kategorie *Sicherheit* ergeben sich in der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie EFFISAYIL® 1 *keine Nachteile* für Spesolimab gegenüber Placebo. Vielmehr zeigt sich ein mit einer Placebo-Behandlung vergleichbares, sehr gut verträgliches Nebenwirkungsprofil.

Die Ergebnisse der Studie EFFISAYIL® 1 liefern einen Anhaltspunkt für eine deutliche Verbesserung der schwerwiegenden Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung durch Spesolimab gegenüber Placebo konsistent über verschiedene Endpunkte hinweg, sodass aufgrund eines dramatischen Effekts Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden können.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie EFFISAYIL® 1, und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise sowie der Ergebnissicherheit, liegt für die Behandlung mit Spesolimab gemäß AM-NutzenV **ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit einem mindestens beträchtlichen Ausmaß** vor.

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 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit einem mindestens beträchtlichen Ausmaß
GPP: generalisierte pustulöse 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 2005²³, Molenberghs 2010²⁴). 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 2006²⁵) 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 2006²⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

²³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁴ 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.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ali, F. M., Cueva, A. C., Vyas, J., Atwan, A. A., Salek, M. S., Finlay, A. Y., et al 2017. A systematic review of the use of quality-of-life instruments in randomized controlled trials for psoriasis. *Br J Dermatol*, 176(3), 577-93.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). 2022. Therapie der generalisierten pustulösen Psoriasis – Angemeldetes Leitlinienvorhaben. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/11/013-107.html>
3. Augustin, M. H., K. 2022. Die Versorgung von Menschen mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) - Eine Routinedatenanalyse einer bundesweit tätigen gesetzlichen Krankenkasse - Zweiter Abschlussbericht.
4. Bachelez, H. 2020. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol*, 100(3), adv00034.
5. Bachelez, H., Choon, S.-E., Marrakchi, S., Burden, A. D., Tsai, T.-F., Morita, A., et al 2021. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 385(26), 2431-40.
6. Bachelez, H., Choon, S.-E., Marrakchi, S., Burden, A. D., Tsai, T.-F., Morita, A., et al 2019. Inhibition of the interleukin-36 pathway for the treatment of generalized pustular psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 380(10), 981-3.
7. Bhushan, M., Burden, A. D., McElhone, K., James, R., Vanhoutte, F. P. & Griffiths, C. E. 2001. Oral liorzole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*, 145(4), 546-53.
8. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2012. Fragebogen FACIT-Erschöpfung (Fassung 4). Stand: 08. Juli 2012.
9. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2020a. Effisayil™ 1: Multi-center, double-blind, randomized, placebocontrolled, Phase II study to evaluate efficacy, safety and tolerability of a single intravenous dose of BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) presenting with an acute flare of moderate to severe intensity - Clinical Trial Protocol.
10. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2020b. Trial Statistical Analysis Plan. Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, Phase II study to evaluate efficacy, safety and tolerability of a single intravenous dose of BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) presenting with an acute flare of moderate to severe intensity. Revised (22-Dec-2020).
11. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2021a. Assess Validity, Reliability and Responder Definition for Key Clinician-reported Outcome Endpoints Used in GPP BI Clinical Trial 1368-0013: GPPGA and GPPASI - Psychometric Analysis Report. EVA-26233-02. August 5, 2021. Version 1.0.

12. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2021b. Assessing the Validity, Reliability, and Responder Definition for Key Patient-Reported Outcome Endpoints Used in GPP BI Clinical Trial 1368-0013: PSS, Pain VAS, and FACIT-Fatigue - Psychometric Analysis Report. EVA-26233-02. August 6, 2021. Version 1.0.
13. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2021c. Biomarker report 1 for trial 1368-0013; Effisayil™ 1: Multi-center, double-blind, randomized, placebocontrolled, Phase II study to evaluate efficacy, safety and tolerability of a single intravenous dose of BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) presenting with an acute flare of moderate to severe intensity.
14. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2021d. Clinical Trial Report. Effisayil™ 1: Multi-center, double-blind, randomized, placebocontrolled, Phase II study to evaluate efficacy, safety and tolerability of a single intravenous dose of BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) presenting with an acute flare of moderate to severe intensity (Date of Report: 14 May 2021).
15. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2022. Fachinformation Spesolimab (SPEVIGO®). Stand der Information: Dezember 2022.
16. Božek, A. & Reich, A. 2017. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(5), 851-6.
17. Brunasso, A. M., Salvini, C. & Massone, C. 2009. Efalizumab for severe palmo-plantar psoriasis: an open-label pilot trial in five patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23(4), 415-9.
18. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) - Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202. BGBl. I S. 2324. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>
19. Burden, A. D., Choon, S. E., Gottlieb, A. B., Navarini, A. A. & Warren, R. B. 2022a. Clinical Disease Measures in Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 23(Suppl 1), 39-50.
20. Burden, A. D., Mrowietz, U., Skalicky, A. M., Rentz, A. M., Esser, D., Gloede, T., et al 2022b. Symptom Experience and Content Validity of the Psoriasis Symptom Scale (PSS) in Patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP). *Dermatol Ther (Heidelb)*, 12(6), 1367-81.
21. Chan, I. S. & Zhang, Z. 1999. Test-based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. *Biometrics*, 55(4), 1202-9.
22. Chandran, V., Bhella, S., Schentag, C. & Gladman, D. D. 2007. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(7), 936-9.
23. Choon, S. E., Lai, N. M., Mohammad, N. A., Nanu, N. M., Tey, K. E. & Chew, S. F. 2014. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol*, 53(6), 676-84.
24. Choon, S. E., Lebwohl, M. G., Marrakchi, S., Burden, A. D., Tsai, T.-F., Morita, A., et al 2021. Study protocol of the global Effisayil 1 Phase II, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of spesolimab in patients with generalized pustular psoriasis presenting with an acute flare. *BMJ open*, 11(3), e043666.

25. ClinicalTrials.gov. 2022. NCT03782792. Effisayil™ 1: A Study to Test Spesolimab (BI 655130) in Patients With a Flare-up of a Skin Disease Called Generalized Pustular Psoriasis. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03782792> [Zugriff am: 23.11.2022]
26. Deutscher Psoriasis Bund e.V. 2022. Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index (DLQI): Fragebogen und Auswertung. Verfügbar unter: https://www.psoriasis-bund.de/fileadmin/images/download/formulare/DLQI-Fragebogen_und_Auswertung.pdf [Zugriff am: 02.08.2022]
27. EUCTR. 2022. 2017-004231-37. Multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled, Phase II study to evaluate efficacy, safety and tolerability of BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) presenting with an acute flare of moderate to severe intensity. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004231-37/FR> [Zugriff am: 23.11.2022]
28. European Medicines Agency (EMA). 2004. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. CHMP/EWP/2454/02 corr. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf [Zugriff am: 13.06.2022]
29. Finlay, A. Y. & Khan, G. 1994. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*, 19(3), 210-6.
30. Fredriksson, T. & Pettersson, U. 1978. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*, 157(4), 238-44.
31. Fujita, H., Terui, T., Hayama, K., Akiyama, M., Ikeda, S., Mabuchi, T., et al 2018. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*, 45(11), 1235-70.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab vom 27. November 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: 14.06.2022]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017a. 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 – Baricitinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_TrG.pdf [Zugriff am: 19.08.2022]
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab vom 17. August 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf [Zugriff am: 14.06.2022]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

- neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 17. August 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf [Zugriff am: 14.06.2022]
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018a. 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 – Sarilumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf [Zugriff am: 19.08.2022]
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018b. 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) vom 16. August 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: 14.06.2022]
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019a. 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) vom 21. Februar 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: 14.06.2022]
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019b. 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 vom 22. November 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: 14.06.2022]
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-241, Spesolimab ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) mit einem akuten Schub. Datum: 28. Oktober.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2021a. 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 – Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7655/2021-07-01_AM-RL-XII_Dupilumab_D-621_TrG.pdf [Zugriff am: 19.08.2022]
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2021b. 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)) vom 18. Februar 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: 14.06.2022]

43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2022a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Bimekizumab (Plaque-Psoriasis) vom 3. März 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8322/2022-03-03_AM-RL-XII_Bimekizumab_D-719_TrG.pdf [Zugriff am: 14.06.2022]
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2022b. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009. zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 16.08.2022 B4 in Kraft getreten am 17. August 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf [Zugriff am: 24.11.2022]
45. Glasziou, P., Chalmers, I., Rawlins, M. & McCulloch, P. 2007. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ*, 334(7589), 349-51.
46. Gooderham, M. J., Van Voorhees, A. S. & Lebwohl, M. G. 2019. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*, 15(9), 907-19.
47. Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T. & French, M. 2011. 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)*, 63 Suppl 11, S240-52.
48. Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P., Parkin, D., et al 2011. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*, 20(10), 1727-36.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2022. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [Zugriff am: 13.06.2022]
50. Iznardo, H. & Puig, L. 2021. Exploring the Role of IL-36 Cytokines as a New Target in Psoriatic Disease. *Int J Mol Sci*, 22(9).
51. Langley, R. G., Feldman, S. R., Nyrady, J., van de Kerkhof, P. & Papavassilis, C. 2015. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatolog Treat*, 26(1), 23-31.
52. Lebwohl, M., Medeiros, R. A., Mackey, R. H., Harrold, L. R., Valdecantos, W. C., Flack, M., et al 2022. The Disease Burden of Generalized Pustular Psoriasis: Real-World Evidence From CorEvitas' Psoriasis Registry. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*, 7(2), 71-8.
53. Morita, A., Tsai, T. F., Yee, E. Y. W., Okubo, Y., Imafuku, S., Zheng, M., et al 2022. Efficacy and safety of spesolimab in Asian patients with a generalized pustular psoriasis flare: Results from the randomized, double-blind, placebo-controlled Effisayil 1 study. *J Dermatol*, 1-12.
54. Navarini, A. A., Burden, A. D., Capon, F., Mrowietz, U., Puig, L., Koks, S., et al 2017. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(11), 1792-9.
55. Ochsendorf, F. & Meister, L. 2017. Untersuchungsgang und Effloreszenzenlehre. *Hautarzt*, 68(3), 229-42.

56. Puzenat, E., Bronsard, V., Prey, S., Gourraud, P. A., Aractingi, S., Bagot, M., et al 2010. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24 Suppl 2, 10-6.
57. Reich, K., Augustin, M., Gerdes, S., Ghoreschi, K., Kokolakis, G., Mößner, R., et al 2022. Generalized pustular psoriasis: overview of the status quo and results of a panel discussion. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 20(6), 753-71.
58. Reisner, D. V., Johnsson, F. D., Kotowsky, N., Brunette, S., Valdecantos, W. & Eyerich, K. 2022. Impact of Generalized Pustular Psoriasis from the Perspective of People Living with the Condition: Results of an Online Survey. *Am J Clin Dermatol*, 23(Suppl 1), 65-71.
59. Rentz, A. M., Skalicky, A. M., Burslem, K., Becker, K., Kaschinski, D., Esser, D., et al 2017. The content validity of the PSS in patients with plaque psoriasis. *J Patient Rep Outcomes*, 1(1), 4.
60. Szende, A., Janssen, B. & Cabases, J. 2014. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D.
61. Weisman, S., Pollack, C. R. & Gottschalk, R. W. 2003. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 14(3), 158-65.
62. WHO ICTRP. 2019. EUCTR2018-003080-56-FR. An open-label, long term extension study to assess the safety and efficacy of BI 655130 treatment in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2018-003080-56-FR> [Zugriff am: 23.11.2022]
63. WHO ICTRP. 2021. NCT03782792. Effisayil™ 1: Multi-center, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Phase II Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Intravenous Dose of BI 655130 in Patients With Generalized Pustular Psoriasis (GPP) Presenting With an Acute Flare of Moderate to Severe Intensity. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03782792> [Zugriff am: 23.11.2022]
64. Zhou, J., Luo, Q., Cheng, Y., Wen, X. & Liu, J. 2021. An update on genetic basis of generalized pustular psoriasis (Review). *Int J Mol Med*, 47(6), 1-12.

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 ²⁷] – 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

²⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 November 15	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2022	
Zeitsegment	1947 to 2022 November 15	
Suchfilter	Ohne	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	spesolimab.mp. or exp spesolimab/	65
2	(BI655130 or BI 655130 or BI-655130).mp.	15
3	2097104-58-8.rn.	53
4	5IB2J79MCX.mp.	0
5	(WHO 10845 or WHO10845).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	66

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 15, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2022	
Zeitsegment	1946 to November 15, 2022	
Suchfilter	Ohne	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Spesolimab.mp.	22
2	(BI655130 or BI 655130 or BI-655130).mp.	5
3	2097104-58-8.mp.	0
4	5IB2J79MCX.mp.	0
5	(WHO 10845 or WHO10845).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	24

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2022	
Zeitsegment	October 2022	
Suchfilter	Ohne	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Spesolimab.mp.	21

#	Suchbegriffe	Ergebnis
2	(BI655130 or BI 655130 or BI-655130).mp.	25
3	2097104-58-8.mp.	0
4	5IB2J79MCX.mp.	0
5	(WHO 10845 or WHO10845).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	39

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich von Spesolimab gegenüber systemischen Glukokortikoiden wurden die Suchstrategien in zwei Schritten erstellt. Zuerst wurde die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Spesolimab gemäß Anhang 4-A durchgeführt, um einen geeigneten Brückenkomparator zu identifizieren. Darauf basierend erfolgte die Suche nach RCT auf der Seite der Vergleichsintervention systemische Glukokortikoide mit folgenden Suchstrategien:

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 November 15	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2022	
Zeitsegment	1947 to 2022 November 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp pustular psoriasis/	5.050
2	(psoria* and pustul*).mp.	6.361
3	zumbusch.mp.	188
4	GPP.mp.	3.333
5	1 or 2 or 3 or 4	10.109
6	exp glucocorticoid/	884.680
7	glucocorticoid*.mp.	161.860
8	glukokortikoid*.mp.	675
9	exp corticosteroid/	1.163.276
10	corticosteroid*.mp.	391.679
11	kortikosteroid*.mp.	1.525
12	exp alclometasone/ or exp amcinonide/ or exp amelometasone/ or exp beclometasone/ or exp betamethasone/ or exp budesonide/ or exp butixocort/ or exp chlorprednisone/ or exp ciclesonide/ or exp ciprocinonide/ or exp clobetasol/ or exp clobetasone/ or exp clocortolone/ or exp cloprednol/ or exp cortisone/ or exp cortivazol/ or exp deflazacort/ or exp desoximetasone/ or exp dexamethasone/ or exp diflorasone diacetate/ or exp diflucortolone valerate/ or exp difluprednate/ or exp domoprednate/ or exp drocinonide/ or exp dutimelan/	773.852

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	or exp etiprednol dicloacetate/ or exp fluclorolone acetamide/ or exp fludrocortisone/ or exp fludroxycortide/ or exp flumetasone/ or exp flunisolide/ or exp fluocinolone acetamide/ or exp fluocinonide/ or exp fluocortin butyl/ or exp fluocortolone/ or exp fluorometholone/ or exp fluprednidene acetate/ or exp fluprednisolone/ or exp fluticasone/ or exp formocortal/ or exp halcinonide/ or exp halometasone/ or exp halopredone acetate/ or exp hydrocortisone/ or exp icometasone enbutate/ or exp isoflupredone/ or exp loteprednol etabonate/ or exp mazipredone/ or exp medryson/ or exp meprednisone/ or exp methylprednisolone/ or exp mometasone furoate/ or exp nicocortonide/ or exp nivacortol/ or exp oropivalone/ or exp paramethasone/ or exp prednisone/ or exp prednisolone/ or exp prednylidene/ or exp procinonide/ or exp resocortol butyrate/ or exp rimexolone/ or exp rofleponide palmitate/ or exp ticabesone propionate/ or exp triamcinolone/ or exp tipredane/ or exp tixocortol/ or exp ulobetasol propionate/ or exp vamorolone/	
13	(Alclometason* or Amcinonid* or Amelometason* or Beclometason* or Beclomethason* or Betamethason* or Budesonid* or Butixocort* or Chloroprednison* or Ciclesonid* or Ciprocinonid* or Clobetaso* or Clocortolon* or Cloprednol* or Cortison* or Cortivazol* or Deflazacort* or Dexoximetason* or Dexamethason* or Diflorason* or Diflucortolon* or Difluprednat* or Domoprednat* or Drocicininonid* or Dutimelan* or Etiprednol* or Fluclorolon* or Fludrocortison* or Fludroxycortid* or Flumetason* or Flumethason* or Flumoxonid* or Flunisolid* or Fluocinolon* or Fluocinonid* or Fluocortin* or Fluocortolon* or Fluorometholon* or Fluprednidene* or Fluprednisolon* or Flurandrenolon* or Fluticason* or Formocortal* or Halcinonid* or Halometason* or Halopredon* or Hydrocortison* or Icometason* or Isoflupredon* or Itrocicininonid* or Iocicortolon* or Iorinden* or Ioteprednol* or Mazipredon* or Medryson* or Meprednison* or Methylprednisolon* or Mometason* or Nicocortonid* or Nivacortol* or Oropivalon* or Paramethason* or Predniso* or Prednylidene* or Procicininonid* or Resocortol* or Rimexolon* or Rofleponid* or Ticabeson* or Timobeson* or Triamcinolon* or Tipredan* or Tixocortol* or Ulobetasol* or Vamorolon* or Zoticason*).mp.	852.427
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.249.372
15	5 and 14	2.392
16	(random* or double-blind*).tw.	1.925.224
17	placebo*.mp.	515.894
18	16 or 17	2.153.834
19	15 and 18	168

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 15, 2022
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.11.2022
Zeitsegment	1946 to November 15, 2022
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(exp Psoriasis/ or psoria*.mp.) and pustul*.mp.	2.895
2	zumbusch.mp.	109
3	GPP.mp.	2.883
4	1 or 2 or 3	5.542
5	exp glucocorticoids/	205.020
6	glucocorticoid*.mp.	123.831
7	glukokortikoid*.mp.	510
8	corticosteroid*.mp.	118.828
9	kortikosteroid*.mp.	1.520
10	exp Beclomethasone/ or exp Betamethasone/ or exp Budesonide/ or exp Clobetasol/ or exp Cortisone/ or exp Desoximetasone/ or exp Dexamethasone/ or exp Diflucortolone/ or exp Fludrocortisone/ or exp Flumethasone/ or exp Fluocinolone Acetonide/ or exp Fluocinonide/ or exp Fluocortolone/ or exp Fluorometholone/ or exp Fluprednisolone/ or exp Flurandrenolone/ or exp Fluticasone/ or exp Halcinonide/ or exp Hydrocortisone/ or exp Methylprednisolone/ or exp Mometasone Furoate/ or exp Paramethasone/ or exp Prednisolone/ or exp Prednisone/ or exp Triamcinolone Acetonide/	249.462
11	(Alclometason* or Amcinonid* or Amelometason* or Beclometason* or Beclomethason* or Betamethason* or Budesonid* or Butixocort* or Chloroprednison* or Ciclesonid* or Ciprociconid* or Clobetaso* or Clo cortolon* or Cloprednol* or Cortison* or Cortivazol* or Deflazacort* or Desoximetason* or Dexamethason* or Diflorason* or Diflucortolon* or Difluprednat* or Domoprednat* or Drocinonid* or Dutimelan* or Etiprednol* or Fluclorolon* or Fludrocortison* or Fludroxycortid* or Flumetason* or Flumethason* or Flumoxonid* or Flunisolid* or Fluocinolon* or Fluocinonid* or Fluocortin* or Fluocortolon* or Fluorometholon* or Flupredniden* or Fluprednisolon* or Flurandrenolon* or Fluticason* or Formocortal* or Halcinonid* or Halometason* or Halopredon* or Hydrocortison* or Icometason* or Isoflupredon* or Itrociconid* or Iocicortolon* or Iorinden* or Ioteprednol* or Mazipredon* or Medryson* or Meprednison* or Methylprednisolon* or Mometason* or Nicocortonid* or Nivacortol* or Oropivalon* or Paramethason* or Predniso* or Prednyliden* or Prociconid* or Resocortol* or Rimexolon* or Rofleponid* or Ticabeson* or Timobeson* or Triamcinolon* or Tipredan* or Tixocortol* or Ulobetasol* or Vamorolon* or Zoticason*).mp.	322.784
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	462.948
13	4 and 12	322
14	random* controlled trial.pt. or random*.mp.	1.613.731
15	placebo*.mp.	255.453
16	14 or 15	1.682.282
17	13 and 16	11

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2022	
Zeitsegment	October 2022	
Suchfilter	Ohne	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(exp Psoriasis/ or psoria*.mp.) and pustul*.mp.	241
2	zumbusch.mp.	1
3	GPP.mp.	62
4	1 or 2 or 3	272
5	exp glucocorticoids/	20.524
6	glucocorticoid*.mp.	9.440
7	glukokortikoid*.mp.	35
8	corticosteroid*.mp.	24.103
9	kortikosteroid*.mp.	80
10	exp Beclomethasone/ or exp Betamethasone/ or exp Budesonide/ or exp Clobetasol/ or exp Cortisone/ or exp Desoximetasone/ or exp Dexamethasone/ or exp Diflucortolone/ or exp Fludrocortisone/ or exp Flumethasone/ or exp Fluocinolone Acetonide/ or exp Fluocinonide/ or exp Fluocortolone/ or exp Fluorometholone/ or exp Fluprednisolone/ or exp Flurandrenolone/ or exp Halcinonide/ or exp Hydrocortisone/ or exp Methylprednisolone/ or exp Paramethasone/ or exp Prednisolone/ or exp Prednison/ or exp Triamcinolone/	24.639
11	(Alclometason* or Amcinonid* or Amelometason* or Beclometason* or Beclomethason* or Betamethason* or Budesonid* or Butixocort* or Chloroprednison* or Ciclesonid* or Ciprocinonid* or Clobetaso* or Clorcortolon* or Cloprednol* or Cortison* or Cortivazol* or Deflazacort* or Desoximetason* or Dexamethason* or Diflorason* or Diflucortolon* or Difluprednat* or Domoprednat* or Drocinonid* or Dutimelan* or Etiprednol* or Fluclorolon* or Fludrocortison* or Fludroxycortid* or Flumetason* or Flumethason* or Flumoxonid* or Flunisolid* or Fluocinolon* or Fluocinonid* or Fluocortin* or Fluocortolon* or Fluorometholon* or Flupredniden* or Fluprednisolon* or Flurandrenolon* or Fluticason* or Formocortal* or Halcinonid* or Halometason* or Halopredon* or Hydrocortison* or Icometason* or Isoflupredon* or Itrociclonid* or Iocicortolon* or Iorinden* or Ioteprednol* or Mazipredon* or Medryson* or Meprednison* or Methylprednisolon* or Mometason* or Nicocortonid* or Nivacortol* or Oropivalon* or Paramethason* or Predniso* or Prednyliden* or Procinonid* or Resocortol* or Rimexolon* or Rofleponid* or Ticabeson* or Timobeson* or Triamcinolon* or Tipredan* or Tixocortol* or Ulobetasol* or Vamorolon* or Zoticason*).mp.	61.693
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	76.797
13	4 and 12	34

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche nach weiteren Untersuchungen mit systemischen Glukokortikoiden wurde mit folgenden Suchstrategien durchgeführt:

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 November 15	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2022	
Zeitsegment	1947 to 2022 November 15	
Suchfilter	Ohne	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp pustular psoriasis/ and (general* or gravis or severe or flare).mp.	2.162
2	(psoria* and pustul* and (general* or gravis or severe or flare)).mp.	2.962
3	zumbusch.mp.	188
4	GPP.mp.	3.333
5	1 or 2 or 3 or 4	6.032
6	exp glucocorticoid/	884.680
7	glucocorticoid*.mp.	161.860
8	glukokortikoid*.mp.	675
9	exp corticosteroid/	1.163.276
10	corticosteroid*.mp.	391.679
11	kortikosteroid*.mp.	1.525
12	exp aclometasone/ or exp amcinonide/ or exp amelometasone/ or exp beclometasone/ or exp betamethasone/ or exp budesonide/ or exp butixocort/ or exp chlorprednisone/ or exp ciclesonide/ or exp ciprocinonide/ or exp clobetasol/ or exp clobetasone/ or exp clocortolone/ or exp cloprednol/ or exp cortisone/ or exp cortivazol/ or exp deflazacort/ or exp desoximetasone/ or exp dexamethasone/ or exp diflorasone diacetate/ or exp diflucortolone valerate/ or exp difluprednate/ or exp domoprednate/ or exp drocinonide/ or exp dutimelan/ or exp etiprednol dicloacetate/ or exp fluclorolone acetonide/ or exp fludrocortisone/ or exp fludroxycortide/ or exp flumetasone/ or exp flunisolide/ or exp fluocinolone acetonide/ or exp fluocinonide/ or exp fluocortin butyl/ or exp fluocortolone/ or exp fluorometholone/ or exp fluprednidene acetate/ or exp fluprednisolone/ or exp fluticasone/ or exp formocortal/ or exp halcinonide/ or exp halometasone/ or exp halopredone acetate/ or exp hydrocortisone/ or exp icometasone enbutate/ or exp isoflupredone/ or exp loteprednol etabonate/ or exp mazipredone/ or exp medrysone/ or exp meprednisone/ or exp methylprednisolone/ or exp mometasone furoate/ or exp nicocortonide/ or exp nivacortol/ or exp oropivalone/ or exp paramethasone/ or exp prednisone/ or exp prednisolone/ or exp prednylidene/ or exp procinonide/ or exp resocortol	773.852

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	butyrate/ or exp rimexolone/ or exp rofleponide palmitate/ or exp ticabesone propionate/ or exp triamcinolone/ or exp tipredane/ or exp tixocortol/ or exp ulobetasol propionate/ or exp vamorolone/	
13	(Alclometason* or Amcinonid* or Amelometason* or Beclometason* or Beclomethason* or Betamethason* or Budesonid* or Butixocort* or Chloroprednison* or Ciclesonid* or Ciprocinonid* or Clobetaso* or Clorcortolon* or Cloprednol* or Cortison* or Cortivazol* or Deflazacort* or Desoximetason* or Dexamethason* or Diflorason* or Diflucortolon* or Difluprednat* or Domoprednat* or Drocinonid* or Dutimelan* or Etiprednol* or Fluclorolon* or Fludrocortison* or Fludroxycortid* or Flumetason* or Flumethason* or Flumoxonid* or Flunisolid* or Fluocinolon* or Fluocinonid* or Fluocortin* or Fluocortolon* or Fluorometholon* or Fluprednidien* or Fluprednisolon* or Flurandrenolon* or Fluticason* or Formocortal* or Halcinonid* or Halometason* or Halopredon* or Hydrocortison* or Icometason* or Isoflupredon* or Itrocinonid* or Iocicortolon* or Iorinden* or Ioteprednol* or Mazipredon* or Medryson* or Meprednison* or Methylprednisolon* or Mometason* or Nicocortonid* or Nivacortol* or Oropivalon* or Paramethason* or Predniso* or Prednyliden* or Procinonid* or Resocortol* or Rimexolon* or Rofleponid* or Ticabeson* or Timobeson* or Triamcinolon* or Tipredan* or Tixocortol* or Ulobetasol* or Vamorolon* or Zoticason*).mp.	852.427
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.249.372
15	5 and 14	1.143

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 15, 2022
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.11.2022
Zeitsegment	1946 to November 15, 2022
Suchfilter	Ohne

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(exp Psoriasis/ or psoria*.mp.) and pustul*.mp. and (general* or gravis or severe or flare).mp.	1.336
2	zumbusch.mp.	109
3	GPP.mp.	2.883
4	1 or 2 or 3	4.007
5	exp glucocorticoids/	205.020
6	glucocorticoid*.mp.	123.831
7	glukokortikoid*.mp.	510
8	corticosteroid*.mp.	118.828
9	kortikosteroid*.mp.	1.520
10	exp Beclomethasone/ or exp Betamethasone/ or exp Budesonide/ or exp Clobetasol/ or exp Cortisone/ or exp Desoximetason/ or exp Dexamethason/ or exp Diflucortolone/ or exp Fludrocortisone/ or exp Flumethasone/ or exp	249.462

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	Fluocinolone Acetonide/ or exp Fluocinonide/ or exp Fluocortolone/ or exp Fluorometholone/ or exp Fluprednisolone/ or exp Flurandrenolone/ or exp Fluticasone/ or exp Halcinonide/ or exp Hydrocortisone/ or exp Methylprednisolone/ or exp Mometasone Furoate/ or exp Paramethasone/ or exp Prednisolone/ or exp Prednison/ or exp Triamcinolone Acetonide/	
11	(Alclometason* or Amcinonid* or Amelometason* or Beclometason* or Beclomethason* or Betamethason* or Budesonid* or Butixocort* or Chloroprednison* or Ciclesonid* or Ciprociclonid* or Clobetasol* or Clodacortolone* or Clodacortol* or Cortison* or Cortivazol* or Deflazacort* or Desoximetasol* or Dexamethason* or Diflurasol* or Diflucortolon* or Difluprednat* or Domoprednat* or Drociclonid* or Dutimelan* or Etiprednol* or Fluclorolon* or Fludrocortison* or Fludroxycortid* or Flumetasol* or Flumethason* or Flumoxonid* or Flunisolid* or Fluocinolon* or Fluocinonid* or Fluocortin* or Fluocortolon* or Fluorometholon* or Fluprednidon* or Fluprednisolon* or Flurandrenolon* or Fluticason* or Formocortol* or Halcinonid* or Halometason* or Halopredon* or Hydrocortison* or Icometasol* or Isoflupredon* or Itrociclonid* or Iocicortolon* or Iorinden* or Ioteprednol* or Mazipredon* or Medrysol* or Meprednisol* or Methylprednisolon* or Mometasol* or Nicocortonid* or Nivacortol* or Orpipivalon* or Paramethason* or Prednison* or Prednylidon* or Prociclonid* or Resocortol* or Rimexolon* or Rofleponid* or Ticabesol* or Timobesol* or Triamcinolon* or Tipredan* or Tixocortol* or Ulobetasol* or Vamorolon* or Zoticason*).mp.	322.784
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	462.948
13	4 and 12	197

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2022; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to November 9, 2022; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2022	
Zeitsegment	October 2022; 2005 to November 9, 2022; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016	
Suchfilter	Ohne	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(exp Psoriasis/ or psoria*.mp.) and pustul*.mp. and (general* or gravis or severe or flare).mp.	144
2	zumbusch.mp.	1
3	GPP.mp.	67
4	1 or 2 or 3	180
5	exp glucocorticoids/	20.742
6	glucocorticoid*.mp.	10.252
7	glukokortikoid*.mp.	35

#	Suchbegriffe	Ergebnis
8	corticosteroid*.mp.	26.255
9	kortikosteroid*.mp.	81
10	exp Beclomethasone/ or exp Betamethasone/ or exp Budesonide/ or exp Clobetasol/ or exp Cortisone/ or exp Desoximetasone/ or exp Dexamethasone/ or exp Diflucortolone/ or exp Fludrocortisone/ or exp Flumethasone/ or exp Fluocinolone Acetonide/ or exp Fluocinonide/ or exp Fluocortolone/ or exp Fluorometholone/ or exp Fluprednisolone/ or exp Flurandrenolone/ or exp Halcinonide/ or exp Hydrocortisone/ or exp Methylprednisolone/ or exp Paramethasone/ or exp Prednisolone/ or exp Prednison/ or exp Triamcinolone/	24.825
11	(Alclometason* or Amcinonid* or Amelometason* or Beclomethason* or Beclomethason* or Betamethason* or Budesonid* or Butixocort* or Chloroprednison* or Ciclesonid* or Ciprocinonid* or Clobetaso* or Clorcortolon* or Cloprednol* or Cortison* or Cortivazol* or Deflazacort* or Desoximetason* or Dexamethason* or Diflorason* or Diflucortolon* or Difluprednat* or Domoprednat* or Drocinonid* or Dutimelan* or Etiprednol* or Fluclorolon* or Fludrocortison* or Fludroxycortid* or Flumetason* or Flumethason* or Flumoxonid* or Flunisolid* or Fluocinolon* or Fluocinonid* or Fluocortin* or Fluocortolon* or Fluorometholon* or Flupredniden* or Fluprednisolon* or Flurandrenolon* or Fluticason* or Formocortal* or Halcinonid* or Halometason* or Halopredon* or Hydrocortison* or Icometason* or Isoflupredon* or Itrocinonid* or Iocicortolon* or Iorinden* or Ioteprednol* or Mazipredon* or Medryson* or Meprednison* or Methylprednisolon* or Mometason* or Nicocortonid* or Nivacortol* or Oropivalon* or Paramethason* or Predniso* or Prednyliden* or Procinonid* or Resocortol* or Rimexolon* or Rofleponid* or Ticabeson* or Timobeson* or Triamcinolon* or Tipredan* or Tixocortol* or Ulobetasol* or Vamorolon* or Zoticason*).mp.	63.611
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	80.079
13	4 and 12	17

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/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	15.11.2022
Suchstrategie	<u>Advanced Search</u> Condition: - Others: Spesolimab OR (BI-655130 OR BI655130 OR BI 655130) OR 2097104-58-8 OR 51B2J79MCX OR (WHO 10845 OR WHO10845) Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.11.2022
Suchstrategie	Spesolimab OR "BI-655130" OR "BI655130" OR "BI 655130" OR "2097104-58-8" OR "5IB2J79MCX" OR "WHO 10845" OR "WHO10845"
Treffer	15

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	15.11.2022
Suchstrategie	Spesolimab OR BI-655130 OR BI655130 OR BI 655130 OR 2097104-58-8 OR 5IB2J79MCX OR WHO 10845 OR WHO10845
Treffer	41

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich von Spesolimab gegenüber systemischen Glukokortikoiden wurden die Suchstrategien in zwei Schritten erstellt. Zuerst wurde die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Spesolimab gemäß Anhang 4-B durchgeführt, um einen geeigneten Brückenkompator zu identifizieren. Darauf basierend erfolgte die Suche nach RCT auf der Seite der Vergleichsintervention systemische Glukokortikoide mit folgenden Suchstrategien:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	15.11.2022
Suchstrategie	<u>Advanced Search</u> Condition: (pustular psoriasis) OR (generalized pustular psoriasis) OR (generalised pustular psoriasis) OR (psoriasis pustulosa) OR (pustular AND psoriasis) OR (psoriasis AND pustulosa) OR GPP Others: - Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies
Treffer	54

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.11.2022
Suchstrategie	pustular psoriasis OR "generalized pustular psoriasis" OR "generalised pustular psoriasis" OR "psoriasis pustulosa" OR (pustular AND psoriasis) OR (psoriasis AND pustulosa) OR GPP
Treffer	43

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	15.11.2022
Suchstrategie	pustular psoriasis OR generalized pustular psoriasis OR generalised pustular psoriasis OR psoriasis pustulosa OR pustular AND psoriasis OR psoriasis AND pustulosa OR GPP
Treffer	64

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche nach weiteren Untersuchungen mit systemischen Glukokortikoiden wurde gemäß Anhang 4-B2 durchgeführt.

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, Turki H, Hall DB, Shear M, Baum P, Padula SJ, Thoma C, (et al.), 2019, Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis, New England Journal of Medicine, 380(10):981-983	Nicht E6

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) für indirekte Vergleiche

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, Turki H, Hall DB, Shear M, Baum P, Padula SJ, Thoma C, (et al.), 2019, Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis, New England Journal of Medicine, 380(10):981-983	Nicht E5

Suche nach der zVT für indirekte Vergleiche

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, Eto H, Etoh T, Okuma K, Takahashi K, Kanbara T, Seishima M, Morita A, Imai Y, Kanekura T, (et al.), 2013, Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis, Journal of the American Academy of Dermatology, 68(4) (pp 609-617)	Nicht E2
2.	Kolt-Kaminska M, Zychowska M, Reich A, (et al.), 2021, Infliximab in combination with low-dose acitretin in generalized pustular psoriasis: A report of two cases and review of the literature, Biologics: Targets and Therapy, 15 (pp 317-327)	Nicht E2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
3.	Luo W. Zhao G. Cai YK. Wang Y, (et al.), 2000, A clinical controlled trial of tigason combined with potenlin versus corticosteroid and/or immunosuppressant in the treatment of psoriasis erythrodermia and psoriasis pustulosa, Journal of clinical dermatology. Vol, 29(2):97-98p	Nicht E1

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Abbas M, Holfeld K, Desjardins D, Zimmer J, (et al.), 2014, Pustular psoriasis complicated with acute generalized exanthematous pustulosis, Journal of Dermatological Case Reports, 8(2) (pp 42-45)	Nicht E1
2.	Affandi A.M, Khan I, Saaya N.N, (et al.), 2018, Epidemiology and Clinical Features of Adult Patients with Psoriasis in Malaysia: 10-Year Review from the Malaysian Psoriasis Registry (2007-2016), Dermatology Research and Practice, 2018 (no pagination)	Nicht E1
3.	Akramullah S.M, Afsar S, Zakir A, Momin A, Nargis A, Maidul A.Z.M, (et al.), 1996, Generalised pustular psoriasis - A case report, Bangladesh Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 13(2) (pp 39-41)	Nicht E7
4.	Anonymous, (et al.), 1972, Generalized pustular psoriasis, British medical journal, 1(5795) (pp 262)	Nicht E7
5.	Anonymous, (et al.), 1969, Generalized pustular psoriasis, British medical journal, 3(5662) (pp 71-72)	Nicht E7
6.	Augey F, Dissard C, Normand I, Daumont M, (et al.), 2004, Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) following iatrogenic hypocortisolism, European Journal of Dermatology, 14(6) (pp 415-417)	Nicht E2
7.	Augey F, Renaudier P, Nicolas J.-F, (et al.), 2006, Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): A French epidemiological survey, European Journal of Dermatology, 16(6) (pp 669-673)	Nicht E2
8.	BAXTER DL, (et al.), 1964, GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS, Archives of Dermatology, 89:877-9	Nicht E7
9.	Baker H, (et al.), 1972, Generalized pustular psoriasis, British medical journal, 1(5798) (pp 506)	Nicht E7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
10.	Baker H, Ryan T.J, (et al.), 1968, Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases, The British journal of dermatology, 80(12) (pp 771-793)	Nicht E4
11.	Barth J.H, Baker H, (et al.), 1986, Generalized pustular psoriasis precipitated by trazodone in the treatment of depression, British Journal of Dermatology, 115(5) (pp 629-630)	Nicht E2
12.	Bonelli U, Guerra L, Bettoli V, Passarini B, (et al.), 1988, Urticarial vasculitis with generalized pustular psoriasis and pseudotumor cerebri: A case report, Annali Italiani di Dermatologia Clinica e Sperimentale, 42(2) (pp 171-176)	Nicht E1
13.	Borges-Costa J, Silva R, Goncalves L, Filipe P, Soares De Almeida L, Gomes M.M, (et al.), 2011, Clinical and laboratory features in acute generalized pustular psoriasis: A retrospective study of 34 patients, American Journal of Clinical Dermatology, 12(4) (pp 271-276)	Nicht E2
14.	Borges-Costa J, Silva R, Goncalves L, Filipe P, Soares de Almeida L, Marques Gomes M, (et al.), 2011, Clinical and laboratory features in acute generalized pustular psoriasis: a retrospective study of 34 patients, American Journal of Clinical Dermatology, 12(4):271-6	Nicht E2
15.	Boxley J.D, Dawber R.P, Summerly R, (et al.), 1975, Generalized pustular psoriasis on withdrawal of clobetasol propionate ointment, British medical journal, 2(5965) (pp 255-256)	Nicht E2
16.	Braverman I.M, Cohen I, O'Keefe E, (et al.), 1972, Metabolic and ultrastructural studies in a patient with pustular psoriasis (von Zumbusch), Archives of dermatology, 105(2) (pp 189-196)	Nicht E4
17.	Brenner M, Molin S, Ruebsam K, Weisenseel P, Ruzicka T, Prinz J.C, (et al.), 2009, Generalized pustular psoriasis induced by systemic glucocorticosteroids: Four cases and recommendations for treatment, British Journal of Dermatology, 161(4) (pp 964-966)	Nicht E2
18.	Cabrini J.M, Mercau A.R, Margasin S.M, Recarte M.C, Monti J, Prado M.I, (et al.), 1992, Generalized pustular psoriasis Van Zumbosch type, Revista Argentina de Dermatologia, 73(4) (pp 152-156)	Nicht E2
19.	Calandi C, Conti CA, Battini M, (et al.), 1977, [Pustulous psoriasis of Zumbusch. Report of a case]. [Italian], Minerva Pediatrica, 29(13):917-24	Nicht E1
20.	Canbay A, Runzi M, Gieseler R, Alamouti D, Kobyletzki G.V, Stucker M, Goebell H, Altmeyer P, (et al.), 2001, Generalized pustulous psoriasis: A novel extraintestinal manifestation of Crohn's disease?, Zeitschrift fur Gastroenterologie, 39(9) (pp 801-805)	Nicht E2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
21.	Carrillo Correa M, Dominguez Soto L, Vega Memije M.E, Lacy Niebla R.M, (et al.), 2003, Acute generalized exanthematic pustulosis and pustular psoriasis: Two similar clinical conditions with a different histopathological study, Dermatologia Revista Mexicana, 47(4) (pp 207-210)	Nicht E2
22.	Chao J.-P, Tsai T.-F, (et al.), 2022, Elderly-onset generalized pustular psoriasis: a case series, Clinical and Experimental Dermatology, 47(8) (pp 1567-1570)	Nicht E2
23.	Chen Y.-L, Wang Z.-Y, Ma L, Xu Z.-G, (et al.), 2020, Three cases of IL36RN-associated pustulosis: An evolution of acrodermatitis continua of Hallopeau to generalized pustular psoriasis, Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 86(5) (pp 562-565)	Nicht E1
24.	Chowaniec O, Blichowska T, (et al.), 1979, A case of generalized pustular psoriasis provoked by treatment with corticosteroids in a patient with simple psoriasis and pemphigus, Przegląd Dermatologiczny, 66(5) (pp 541-544)	Nicht E2
25.	Condon C, Lyons J.F, (et al.), 1994, Extensive unstable psoriasis - Morbidity and medical management, Irish Journal of Medical Science, 163(8) (pp 381-383)	Nicht E2
26.	Elston G.E, Charles-Holmes R, Carr R.A, (et al.), 2006, Precipitation of generalized pustular psoriasis by prednisolone, Clinical and experimental dermatology, 31(1) (pp 133-134)	Nicht E2
27.	Fernandez Pugnaire M.A, Galvez Moreno M, Goicoechea Acosta C, Linares Solano J, Naranjo Sintes R, (et al.), 1992, Generalized pustular psoriasis with acantholytic cells, Actas Dermo-Sifiliograficas, 83(7-8) (pp 393-396)	Nicht E2
28.	Freeman S, Kumar R.K, Owen M.S, (et al.), 1979, Generalized pustular psoriasis with arthritis and pericarditis: Case report, Australasian Journal of Dermatology, 20(1) (pp 1-6)	Nicht E7
29.	Frew J.W, Murrell D.F, (et al.), 2017, Highly Resistant Acrodermatitis Continua of Hallopeau and Pustular Psoriasis, Skin Appendage Disorders, 3(4) (pp 179-181)	Nicht E1
30.	Fujimura Y, Natsuga K, Hamade Y, Nomura Y, Kaku Y, Muramatsu R, Shimizu H, (et al.), 2016, Anti-laminin-gamma 1 pemphigoid with generalized pustular psoriasis and psoriasis vulgaris, Acta Dermato-Venereologica, 96(1) (pp 120-121)	Nicht E2
31.	Georgala S, Rigopoulos D, Aroni K, Stratigos J.T, (et al.), 1994, Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol cream, International Journal of Dermatology, 33(7) (pp 515-516)	Nicht E2
32.	Ghosh S.K, Bandyopadhyay D, (et al.), 2008, Generalized pustulosis, Indian Pediatrics, 45(11) (pp 934-935)	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
33.	Gowda P, Shastry V, Ranugha P.S.S, Rangappa V, (et al.), 2020, Acitretin-induced differentiation syndrome in a case of generalized pustular psoriasis, Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 86(2) (pp 231)	Nicht E1
34.	Gregoire A.R.F, Deruyter B.K, Stratman E.J, (et al.), 2021, Psoriasis Flares following Systemic Glucocorticoid Exposure in Patients with a History of Psoriasis, JAMA Dermatology, 157(2) (pp 198-201)	Nicht E1
35.	Griffiths M.R, Porter W, Fergusson-Wood L.A, Adriaans B, (et al.), 2006, Generalized pustular psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome [13], British Journal of Dermatology, 155(2) (pp 496-497)	Nicht E2
36.	Gu Youshou, Xu Wenyan, Chen Zhiqiang, (et al.), 1994, Evaluation of the effectiveness of various pustular psoriasis treatments in 90 cases, Journal of Dermatological Treatment, 5(1) (pp 33-35)	Nicht E1
37.	Gutzwiller P, (et al.), 1973, [Von Zumbusch's generalized pustulous psoriasis and iodine hypersensitivity]. [German], Dermatologica, 146(5):323-8	Nicht E2
38.	Gutzwiller P, (et al.), 1973, Psoriasis pustulosa generalisata (Zumbusch) and allergy to iodine, Dermatologica, 146(5) (pp 323-328)	Nicht E7
39.	Hanna M.L, Singer D, Bender S.D, Valdecantos W.C, Wu J.J, (et al.), 2021, Characteristics of hospitalizations and emergency department visits due to generalized pustular psoriasis in the United States, Current Medical Research and Opinion, 37(10) (pp 1697-1703)	Nicht E4
40.	Hayashi Y, Ishii M, Shoji A, Mizuno N, Hamada T, Masuda H, (et al.), 1988, A case of generalized pustular psoriasis treated with steroid pulse therapy and cyclosporin A, Skin Research, 30(5) (pp 638-643)	Nicht E4
41.	Hellgren L, (et al.), 1976, Induction of generalized pustular psoriasis by topical use of betamethasone dipropionate ointment in psoriasis, Annals of Clinical Research, 8(5) (pp 317-319)	Nicht E2
42.	Hirao A, Oiso N, Kawara S, Kawada A, (et al.), 2008, A case of generalized pustular psoriasis elicited by irradiation of narrow-band ultraviolet B, Skin Research, 7(2) (pp 156-160)	Nicht E2
43.	Hjira N, Boudhas A, Frikh R, Baba N, Oukabli M, Boui M, (et al.), 2017, Von Zumbusch's pustular psoriasis associated with oral terbinafine, Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery, 21(2) (pp 91-94)	Nicht E2
44.	Ichiyama S, Sugiura K, Hoashi T, Kanda N, Saeki H, (et al.), 2021, Generalized pustular psoriasis with deficiency of interleukin-36 receptor antagonist associated with sensorineural hearing impairment, Journal of Dermatology, 48(9) (pp e470-e471)	Nicht E2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
45.	Iinuma S, Matsuo R, Fujii M, Honma M, Ishida-Yamamoto A, (et al.), 2018, Psoriasis verrucosa complicated by generalized pustular psoriasis, Journal of Dermatology, 45(3) (pp e57-e58)	Nicht E1
46.	Ito T, Takahashi H, Kawada A, Iizuka H, Nakagawa H, (et al.), 2018, Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research, Journal of Dermatology, 45(3) (pp 293-301)	Nicht E4
47.	Ito T, Takahashi H, Kawada A, Iizuka H, Nakagawa H, Japanese Society For Psoriasis Research, (et al.), 2018, Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research, Journal of Dermatology, 45(3):293-301	Nicht E7
48.	Jalal O, Houass S, Laissaoui K, Hocar O, Charioui S, Amal S, (et al.), 2005, Severe psoriasis: 160 Cases, Annales de Dermatologie et de Venereologie, 132(2) (pp 126-128)	Nicht E1
49.	Jeon G.T, Seong H.S, (et al.), 1977, A case of generalized pustular psoriasis, Korean Journal of Dermatology, 15(2) (pp 217-221)	Nicht E2
50.	Juczynska K, (et al.), 2014, Diagnostic difficulties in a patient with generalized pustular psoriasis, Przegląd Dermatologiczny, 101(6) (pp 477-480)	Nicht E2
51.	Kang J.S, Chun S.I, Koh C.J, (et al.), 1980, A case report of generalized pustular psoriasis associated with spondylitis, arthritis and glomerulonephritis, Korean Journal of Dermatology, 18(4) (pp 349-352)	Nicht E2
52.	Kanoh H, Ichihashi N, Kamiya H, Seishima M, Akiyama T, Ichiki Y, Kitajima Y, (et al.), 1998, Linear pustular psoriasis that developed in a patient with generalized pustular psoriasis, Journal of the American Academy of Dermatology, 39(4 I) (pp 635-637)	Nicht E1
53.	Karcher K.H, (et al.), 1957, Symptomatology and aetiology of psoriasis pustulosa, Dermatologische Wochenschrift, 135(6) (pp 133-140)	Nicht E2
54.	Kato Y, Yamamoto T, (et al.), 2013, Generalized pustular psoriasis triggered by infliximab in two patients with Crohn's disease, Journal of Dermatology, 40(11) (pp 932-933)	Nicht E2
55.	Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M, Ozawa A, Ohkawara A, Kobayashi H, Harada S, Igarashi A, (et al.), 2003, A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001, Journal of Dermatological Science, 31(1) (pp 59-64)	Nicht E4
56.	Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M, Ozawa A, Ohkawara A, Kobayashi H, Harada S, Igarashi A, Japanese Society for Psoriasis Research, (et al.), 2003, A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001, Journal of Dermatological Science, 31(1):59-64	Nicht E7

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
57.	Ki H.-G, Yun S.J, Lee J.-B, Kim S.-J, Won Y.H, Lee S.-C, (et al.), 2005, A case of generalized pustular psoriasis associated with systemic lupus erythematosus, Korean Journal of Dermatology, 43(2) (pp 264-266)	Nicht E1
58.	Kiricuta I.C, El-Gammal S, Altmeyer P, Beyer H.K, (et al.), 1993, Altered muscle metabolism in pustular psoriasis (Zumbusch type): Demonstration by 31P magnetic resonance spectroscopy, Dermatology, 186(3) (pp 170-175)	Nicht E2
59.	Knuever J, Tantcheva-Poor I, (et al.), 2017, Generalized pustular psoriasis: A possible association with severe hypocalcaemia due to primary hypoparathyroidism, Journal of Dermatology, 44(12) (pp 1416-1417)	Nicht E2
60.	Kromer C, Loewe E, Schaarschmidt M.-L, Pinter A, Gerdes S, Herr R, Poortinga S, Moessner R, Wilschmann-Theis D, (et al.), 2021, Drug survival in the treatment of generalized pustular psoriasis: A retrospective multicenter study, Dermatologic Therapy, 34(2) (no pagination)	Nicht E1
61.	Kuriyama Y, Ohnishi K, (et al.), 2017, Case of generalized pustular psoriasis presenting with both pleural effusion and pericardial effusion collection, Journal of Dermatology, 44(11) (pp e284-e285)	Nicht E2
62.	Le Bris V, Pan-Petes B, Guillerm G, Misery L, Brenaut E, (et al.), 2018, Generalized pustular psoriasis as an unusual cause of acquired haemophilia A, European Journal of Dermatology, 28(3) (pp 417-418)	Nicht E2
63.	Lim E.S, Kim M.N, Ro B.I, Chang C.Y, (et al.), 1989, Adverse reaction to methotrexate and etretinate in a patient with psoriasis, Annals of Dermatology, 1(1) (pp 59-63)	Nicht E1
64.	Lindgren S, Groth O, (et al.), 1976, Generalized pustular psoriasis: a report on thirteen patients, Acta Dermato-Venereologica, 56(2) (pp 139-147)	Nicht E4
65.	Lohrlich I, Heilmann S, Haustein UF, (et al.), 1979, [Impetigo herpetiformis and PUVA-treatment (author's transl)]. [German], Dermatologische Monatsschrift, 165(9):648-52	Nicht E1
66.	Lopez-Villaescusa MT, Martinez-Martinez ML, Faura-Berruga C, Gomez-Sanchez ME, (et al.), 2013, [Pustular lesions and fever]. [Spanish], Medicina Clinica, 140(10):e19	Nicht E1
67.	Maehara L.S.N, Mariano M.M, de Gois A.F.T, Padilha M.H.V.Q, Yamada S, Porro A.M, (et al.), 2011, Acute respiratory distress syndrome as a complication of generalized pustular psoriasis, Anais Brasileiros de Dermatologia, 86(3) (pp 579-581)	Nicht E2
68.	Maiolo C, Kwok S.M, Ross C, Ibbetson J, (et al.), 2016, Perianal streptococcal infection precipitating pustular psoriasis in an adult, JAAD Case Reports, 2(4) (pp 281-283)	Nicht E2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
69.	Mathieu R.J, Cobb C.B.C, Telang G.H, Firoz E.F, (et al.), 2020, New-onset pustular psoriasis in the setting of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection causing coronavirus disease 2019, JAAD Case Reports, 6(12) (pp 1360-1362)	Nicht E2
70.	Matsubara M, Komori M, Koishi K, Yasuno H, Ueda K, Seto Y, Nonomura K, (et al.), 1983, Generalized pustular psoriasis and bacteremia, Journal of Dermatology, 10(6) (pp 525-529)	Nicht E2
71.	Merlini M, Moccia F, Delucchi M, Grillo G, (et al.), 2005, Severe bleeding in a case of acquired factor VIII inhibitor associated with generalized pustular psoriasis, Annali italiani di medicina interna : organo ufficiale della Societa italiana di medicina interna, 20(4) (pp 248-252)	Nicht E2
72.	Miladi R, Janbakhsh A, Babazadeh A, Aryanian Z, Ebrahimpour S, Afshar Z.M, (et al.), 2021, Unmasking pustular psoriasis subsequent to COVID-19, Journal of Pakistan Association of Dermatologists, 31(3) (pp 526-529)	Nicht E1
73.	Miladi R, Janbakhsh A, Babazadeh A, Aryanian Z, Ebrahimpour S, Barary M, Sio T.T, Wollina U, Goldust M, Mohseni Afshar Z, (et al.), 2021, Pustular psoriasis flare-up in a patient with COVID-19, Journal of Cosmetic Dermatology, 20(11) (pp 3364-3368)	Nicht E2
74.	Milicic V, Ravic-Nikolic A, Jovovic-Dagovic B, Stojanovic S, Mitrovic S.L, (et al.), 2017, Generalized pustular psoriasis in association with squamous cell carcinoma of the hypopharynx, Serbian Journal of Experimental and Clinical Research, 18(4) (pp 361-363)	Nicht E2
75.	Miyachi H, Konishi T, Kumazawa R, Matsui H, Shimizu S, Fushimi K, Matsue H, Yasunaga H, (et al.), 2022, Treatments and outcomes of generalized pustular psoriasis: A cohort of 1516 patients in a nationwide inpatient database in Japan, Journal of the American Academy of Dermatology, 86(6) (pp 1266-1274)	Nicht E2
76.	Miyazawa H, Fujita Y, Iwata H, Ishikawa Y, Nishio S, Ishijima K, Shinmei Y, Takeichi T, Goto K, Oi R, Akiyama M, Shimizu H, (et al.), 2018, Two cases of generalized pustular psoriasis complicated by IgG4-related disease, British Journal of Dermatology, 179(2) (pp 537-539)	Nicht E2
77.	Murphy F.R, Stolman L.P, (et al.), 1979, Generalized pustular psoriasis, Archives of Dermatology, 115(10) (pp 1215-1216)	Nicht E2
78.	Navarini A.A, Simpson M.A, Borradori L, Yawalkar N, Schlapbach C, (et al.), 2015, Homozygous missense mutation in IL36RN in generalized pustular dermatosis with intraoral involvement compatible with both AGEP and generalized pustular psoriasis, JAMA Dermatology, 151(4) (pp 452-453)	Nicht E2
79.	Neubauer U, Zimmermann R, Gross G, (et al.), 2004, Generalized pustular psoriasis - A potential life threatening disease, Haut, 15(1) (pp 31-33)	Nicht E4

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
80.	Nozaki H, Iinuma S, Komatsu S, Hashimoto Y, Shibaki H, Takeichi T, Ishii N, Akiyama M, Honma M, Ishida-Yamamoto A, (et al.), 2021, A case of generalised pustular psoriasis with bullous pemphigoid showing spongiform pustule of Kogoj with eosinophils, European Journal of Dermatology, 31(5) (pp 660-662)	Nicht E2
81.	Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, Inaba Y, Ogawa H, Hashimoto I, Imamura S, (et al.), 1996, Generalized pustular psoriasis in Japan: Two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background, Acta Dermato-Venereologica, 76(1) (pp 68-71)	Nicht E2
82.	Ohno S, Miyachi Y, Ozaki M, Imamura S, (et al.), 1982, Two cases of generalized pustular psoriasis induced by topical corticosteroids, Acta Dermatologica - Kyoto, 77(3) (pp 197-200)	Nicht E2
83.	Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, Inaba Y, Ogawa H, (et al.), 1999, Treatments of generalized pustular psoriasis: A multicenter study in Japan, Journal of Dermatology, 26(3) (pp 141-149)	Nicht E1
84.	Ozturk G, Turk B.G, Karaca N, Karaarslan I.K, Ertekin B, Ertam I, Kazandi A, Kandiloglu G, (et al.), 2012, Generalized pustular eruptions due to terbinafine, Cutaneous and Ocular Toxicology, 31(1) (pp 81-84)	Nicht E2
85.	Paniz Mondolfi A.E, Hernandez Perez M, Blohm G, Marquez M, Mogollon Mendoza A, Hernandez-Pereira C.E, Escalona M.A, Lodeiro Colatosti A, Rothe DeArocha J, Rodriguez Morales A.J, (et al.), 2018, Generalized pustular psoriasis triggered by Zika virus infection, Clinical and Experimental Dermatology, 43(2) (pp 171-174)	Nicht E2
86.	Peccerillo F, Odorici G, Ciardo S, Conti A, Pellacani G, (et al.), 2019, Evaluation of generalized pustular psoriasis by reflectance confocal microscopy, Skin Research and Technology, 25(3) (pp 402-403)	Nicht E4
87.	Perna D, Jones J, Schadt C.R, (et al.), 2021, Acute generalized pustular psoriasis exacerbated by the COVID-19 vaccine, JAAD Case Reports, 17 (pp 1-3)	Nicht E2
88.	Piamphongsant T, Nimsuwan P, Gritiyarangsang P, (et al.), 1985, Treatment of generalized pustular psoriasis - clinical trials using different therapeutic modalities, Clinical and Experimental Dermatology, 10(6) (pp 552-561)	Nicht E2
89.	Prasertyothin S, Chularojanamontri L, Wongpraparut C, Silpa-Archa N, (et al.), 2017, Clinical characteristics and treatment outcomes of 53 pustular psoriasis patients, Journal of the Medical Association of Thailand, 100(5) (pp 565-572)	Nicht E2
90.	Privat Y, Faye I, Bellossi A, Ancelle G, (et al.), 1968, A new case of severe psoriasis. (The pustulous and polyarthritic form of Zumbusch), Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Franc, 13(1) (pp 67-69)	Nicht E4

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
91.	Ranugha P, Kumari R, Thappa D.M, (et al.), 2013, Acrodermatitis continua of hallopeau evolving into generalised pustular psoriasis, Indian Journal of Dermatology, 58(2) (pp 161)	Nicht E2
92.	Reisner D.V, Johnsson F.D, Kotowsky N, Brunette S, Valdecantos W, Eyerich K, (et al.), 2022, Impact of Generalized Pustular Psoriasis from the Perspective of People Living with the Condition: Results of an Online Survey, American Journal of Clinical Dermatology, 23(Supplement 1) (pp 65-71)	Nicht E4
93.	Reshad H, Hargreaves G.K, Vickers C.F.H, (et al.), 1983, Generalized pustular psoriasis precipitated by phenylbutazone and oxyphenbutazone, British Journal of Dermatology, 109(1) (pp 111-113)	Nicht E4
94.	Rose J.M, Sustrik R, Silver S, Herd A, (et al.), 2012, A painful rash, Canadian Journal of Emergency Medicine, 14(6) (pp 370-371)	Nicht E2
95.	Ryan T.J, Baker H, (et al.), 1969, Systemic corticosteroids and folic acid antagonists in the treatment of generalized pustular psoriasis. Evaluation and prognosis based on the study of 104 cases, The British journal of dermatology, 81(2) (pp 134-145)	Nicht E1
96.	Ryan T.J, Baker H, (et al.), 1971, The prognosis of generalized pustular psoriasis, Brit J. Derm , 85(5) (pp 21-25)	Nicht E1
97.	Sakai H, Nomura W, Fukushima H, Sugiura K, Iizuka H, (et al.), 2019, Terbinafine-induced generalized pustular psoriasis in a patient carrying CARD14 mutation, Journal of Dermatology, 46(3) (pp e110-e112)	Nicht E4
98.	Sakai T, Matsuda-Hirose H, Shimada H, Sugiura K, Hatano Y, (et al.), 2020, Generalized pustular psoriasis-like drug eruption manifested by systemic glucocorticosteroid in a patient without IL36RN mutation or an immunological disorder, European Journal of Dermatology, 30(2) (pp 183-185)	Nicht E1
99.	Santiago Sanchez-Mateos J.L, Garcia Millan C, Aboin Gonzalez S, Jaen Olasolo P, (et al.), 2008, Fever and generalized pustular eruption, Revista Clinica Espanola, 208(7) (pp 363-364)	Nicht E2
100.	Sawabe Y, Hayashi K, Kamata M, Nagata M, Fukaya S, Fukuyasu A, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Komatsu H, Tanaka M, Sugiura K, Tada Y, (et al.), 2019, Case of generalized pustular psoriasis with coexisting mutations in IL36RN and CARD14, Journal of Dermatology, 46(10) (pp e368-e370)	Nicht E2
101.	Sbidian E, Eftekahri P, Viguier M, Laroche L, Chosidow O, Gosselin P, Trouche F, Bonnet N, Arfi C, Tubach F, Bachelez H, (et al.), 2014, National survey of psoriasis flares after 2009 monovalent H1 N1 / seasonal vaccines, Dermatology, 229(2) (pp 130-135)	Nicht E2
102.	Schmidt U, Watzig V, Plog B, (et al.), 1979, Involvement of the mucosa in psoriasis pustulosa Zumbusch, Dermatologische Monatsschrift, 165(8) (pp 609-615)	Nicht E2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
103.	Shaheen G, Rasheed M, Afzal N, Naveed A, Sanai M, Asghar A, (et al.), 2021, A rare case of pemphigus vulgaris associated with generalized pustular psoriasis: A case report, Journal of Pakistan Association of Dermatologists, 31(3) (pp 556-559)	Nicht E1
104.	Shahidi Dadras M, Diab R, Ahadi M, Abdollahimajd F, (et al.), 2021, Generalized pustular psoriasis following COVID-19, Dermatologic Therapy, 34(1) (no pagination)	Nicht E2
105.	Shelley W.B, (et al.), 1967, Generalized pustular psoriasis induced by potassium iodide. A postulated role for dihydrofolic reductase, JAMA : the journal of the American Medical Association, 201(13) (pp 1009-1014)	Nicht E2
106.	Sidi E, Bourgeois-Spinasse J, Reinberg A, (et al.), 1956, The delta-l-dehydrocortisone (prednisone) in dermatology, Presse Medicale, 64(41) (pp 964-968)	Nicht E7
107.	Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H, (et al.), 2011, Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008, Journal of Dermatology, 38(12) (pp 1125-1129)	Nicht E2
108.	Takahashi H, Takahashi I, Tsuji H, Ibe M, Kinouchi M, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Matsuo S, Ohkuma N, Ohkawara A, Iizuka H, (et al.), 2009, Analysis of psoriatic patients registered in Asahikawa Medical College Hospital from 1983 to 2007, Journal of Dermatology, 36(12) (pp 632-637)	Nicht E2
109.	Takeda Y, Kawakami H, Mori M, Hiruma J, Fujimori K, Umefune R, Mae K, Saitou M, Harada K, Okubo Y, (et al.), 2021, Case of generalized pustular psoriasis preceded by acute generalized pustular bacterid-like eruptions on the palms and soles, Journal of Dermatology, 48(6) (pp e250-e251)	Nicht E2
110.	Tamiya H, Fukai K, Moriwaki K, Ishii M, (et al.), 2005, Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol ointment [1], International Journal of Dermatology, 44(9) (pp 791-792)	Nicht E2
111.	Telfer N.R, Dawber R.P.R, Olsen E.A, Cornell R.C, (et al.), 1987, Generalized pustular psoriasis associated with withdrawal of topical clobetasol-17-propionate, Journal of the American Academy of Dermatology, 17(1) (pp 144-145)	Nicht E7
112.	Teraki Y, Tanaka S, Hitomi K, Izaki S, (et al.), 2010, A case of generalized psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab: Evidence for skin-homing Th17 in the pathogenesis, British Journal of Dermatology, 163(6) (pp 1347-1351)	Nicht E1
113.	Thakor P, Padmanabhan M, Johnson A, Pararajasingam T, Thakor S, Jorgensen W, (et al.), 2010, Ramipril-induced generalized pustular psoriasis: Case report and literature review, American Journal of Therapeutics, 17(1) (pp 92-95)	Nicht E4

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
114.	Thrower S.L, Taylor N.F, Buckley D.A, (et al.), 2013, Cushing syndrome and rebound generalized pustular psoriasis from Chinese herbs, British Journal of Dermatology, 169(6) (pp 1367-1369)	Nicht E2
115.	Tobin A.M, Langan S.M, Collins P, Kirby B, (et al.), 2009, Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) following the use of calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment: A report of two cases, Clinical and Experimental Dermatology, 34(5) (pp 629-630)	Nicht E2
116.	Tosukhowong T, Kiratikanon S, Wonglamsam P, Netivivat J, Innu T, Rujiwetpongstorn R, Tovanabutra N, Chiewchanvit S, Kwangsukstith C, Chuamanochan M, (et al.), 2021, Epidemiology and clinical features of pustular psoriasis: A 15-year retrospective cohort, Journal of Dermatology, 48(12) (pp 1931-1935)	Nicht E4
117.	Tseng I.-L, Yang C.-C, Lai E.C.-C, Lee C.-N, (et al.), 2021, Psoriasis in the geriatric population: A retrospective study in Asians, Journal of Dermatology, 48(6) (pp 818-824)	Nicht E1
118.	Tsuchida Y, Hayashi R, Ansai O, Nakajima M, Oginezawa M, Kawai T, Yokoyama R, Deguchi T, Hama N, Shinkuma S, Abe R, (et al.), 2019, Generalized pustular psoriasis complicated with bullous pemphigoid, International Journal of Dermatology, 58(3) (pp e66-e67)	Nicht E1
119.	Ueda Y, Komine M, Kamiya K, Tsuda H, Maekawa T, Murata S, Ohtsuki M, (et al.), 2018, Generalized pustular psoriasis in a 92-year-old man with a homozygous nonsense mutation in IL36RN, Journal of Dermatology, 45(3) (pp 326-328)	Nicht E4
120.	Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, Shimizu H, Terui T, Tagami H, Ikeda S, Ogawa H, Kawada A, Tezuka T, Igarashi A, Harada S, (et al.), 2003, Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity, Archives of Dermatological Research, Supplement, 295(1) (pp S43-S54)	Nicht E7
121.	Webber N.K, Elston C.M, O'Toole E.A, (et al.), 2008, Generalized pustular psoriasis and cryptogenic organizing pneumonia, British Journal of Dermatology, 158(4) (pp 853-854)	Nicht E2
122.	Wenk K.S, Claros J.M, Ehrlich A, (et al.), 2012, Flare of pustular psoriasis after initiating ustekinumab therapy, Journal of Dermatological Treatment, 23(3) (pp 212-214)	Nicht E4
123.	Wu X, Li Y, (et al.), 2017, Clinical analysis of 82 cases of generalized pustular psoriasis, Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences, 42(2) (pp 173-178)	Nicht E2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
124.	Xiao H, Guo X, Hu B, Liu J, Zhao S, Xu Z, Zhang N, He L, Liu Y, Liu L, Li S, Li W, Liu G, (et al.), 2021, Generalized Pustular Psoriasis in Patients with Interferon Gamma (IFN-gamma) Receptor Deficiency and Mycobacterial Infection, Journal of Clinical Immunology, 41(4) (pp 829-833)	Nicht E1
125.	Yamazaki Y, Matsuo S, Ishikawa T, Munetsugu T, Nishizawa A, Fujimoto N, Satoh T, (et al.), 2021, Pustular psoriasis with severe liver dysfunction: psoriasis-specific immune hepatitis?, European Journal of Dermatology, 31(2) (pp 277-279)	Nicht E1
126.	Yasukawa S, Dainichi T, Kokuba H, Moroi Y, Urabe K, Hashimoto T, Furue M, (et al.), 2009, Bullous pemphigoid followed by pustular psoriasis showing Th1, Th2, Treg and Th17 immunological changes, European Journal of Dermatology, 19(1) (pp 69-71)	Nicht E2
127.	Yasuno S, Yamaguchi M, Tanaka A, Umehara K, Okita T, Asano N, Kashiwagi K, Shimomura Y, (et al.), 2018, Case of generalized pustular psoriasis that might have progressed from terbinafine-induced acute generalized exanthematous pustulosis, Journal of Dermatology, 45(12) (pp e328-e329)	Nicht E1
128.	Zelickson B.D, Muller S.A, (et al.), 1991, Generalized pustular psoriasis: A review of 63 cases, Archives of Dermatology, 127(9) (pp 1339-1345)	Nicht E4
129.	Zema C.L, Valdecantos W.C, Weiss J, Krebs B, Menter A.M, (et al.), 2022, Understanding Flares in Patients with Generalized Pustular Psoriasis Documented in US Electronic Health Records, JAMA Dermatology, 158(10) (pp 1142-1148)	Nicht E7
130.	Zheng J, Chen W, Gao Y, Chen F, Yu N, Ding Y, Liu N, (et al.), 2021, Clinical analysis of generalized pustular psoriasis in Chinese patients: A retrospective study of 110 patients, Journal of Dermatology, 48(9) (pp 1336-1342)	Nicht E2

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02525679	Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 655130 in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525679	Nicht E1
2	NCT02852824	Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 655130 in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852824	Nicht E1
3	NCT02978690	BI655130 Single Dose in Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978690	Nicht E6
4	NCT03100864	This Study Tests How BI 655130 Works in Patients With Active Ulcerative Colitis. The Study Also Tests How Well BI 655130 is Tolerated and Whether it Helps the Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03100864	Nicht E1
5	NCT03100903	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Subcutaneous and Intravenous Dose of BI 655130 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03100903	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
6	NCT03123094	Single Rising Dose Trial of BI 655130 for Healthy Japanese Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123094	Nicht E1
7	NCT03123120	A Study in Patients With Mild or Moderate Ulcerative Colitis Who Take a TNF Inhibitor. The Study Investigates Whether Bowel Inflammation Improves When Patients Take BI 655130 in Addition to Their Current Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123120	Nicht E1
8	NCT03135548	Initial Dosing of BI 655130 in Palmoplantar Pustulosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135548	Nicht E1
9	NCT03482635	BI655130 (SPESOLIMAB) Induction Treatment in Patients With Moderate-to-severe Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03482635	Nicht E1
10	NCT03617835	A Study in Healthy People to Measure the Amount of BI 655130 in the Blood After Injecting Different Doses Into Different Parts of the Body. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617835	Nicht E1
11	NCT03648541	BI 655130 Long-term Treatment in Patients With moderate-to Severe Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648541	Nicht E1
12	NCT03752970	A Study Testing How BI 655130 Works in Patients With Fistulizing Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752970	Nicht E1
13	NCT03782792	Effisayil™ 1: A Study to Test Spesolimab (BI 655130) in Patients With a Flare-up of a Skin Disease Called Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782792	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
14	NCT03822832	A Study in Patients With Atopic Eczema to Test How Effective BI 655130 is and How Well it is Tolerated. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03822832	Nicht E1
15	NCT03886246	Effisayil™ ON: A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in People With Generalized Pustular Psoriasis Who Took Part in a Previous Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03886246	Nicht E6
16	NCT04015518	A Study to Test How Effective and Safe Different Doses of BI 655130 Are in Patients With a Moderate to Severe Form of the Skin Disease Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015518	Nicht E1
17	NCT04086121	A Study to Test the Long-term Safety of BI 655130 in Patients With Atopic Eczema Who Took Part in Study 1368-0032. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04086121	Nicht E1
18	NCT04362254	A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in Patients With Fistulising Crohn's Disease Who Took Part in Previous Trials. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362254	Nicht E1
19	NCT04390568	A Trial in Healthy Chinese Volunteers to Test How Different Doses of BI 655130 Are Taken up in the Body. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04390568	Nicht E1
20	NCT04399837	A Study to Test Whether BI 655130 (Spesolimab) Prevents Flare-ups in Patients With Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399837	Nicht E1
21	NCT04493424	A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in People With Palmoplantar Pustulosis (PPP) Who Took Part in Previous Studies With Spesolimab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493424	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
22	NCT04762277	A Study to Test Whether Spesolimab Helps People With a Skin Disease Called Hidradenitis Suppurativa. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04762277	Nicht E1
23	NCT04876391	A Study Investigating Long-term Treatment With Spesolimab in People With a Skin Disease Called Hidradenitis Suppurativa Who Completed a Previous Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04876391	Nicht E1
24	NCT05013385	A Study to Test Whether Spesolimab Helps People With Crohn's Disease Who Have Symptoms of Bowel Obstruction. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05013385	Nicht E1
25	NCT05200247	An Expanded Access Trial in Japan to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200247	Nicht E6
26	NCT05239039	An Expanded Access Program in China to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239039	Nicht E6
EU-CTR			
27	2016-004572-21	Proof-of-concept study of BI 655130 add-on treatment in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis during TNF inhibitor therapy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004572-21	Nicht E1
28	2016-004573-40	Multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase IIa study to investigate efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacogenomics of multiple intravenous doses of BI [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004573-40	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
29	2017-000100-20	Exploratory Trial to Assess Mechanism of Action, Clinical Effect, Safety and Tolerability of 12 Weeks of Treatment with BI 655130 in Patients with Active Ulcerative Colitis (UC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000100-20	Nicht E1
30	2017-003090-34	Mechanism of Action and Clinical Effect of BI 655130 in Patients with fistulizing Crohn's Disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003090-34	Nicht E1
31	2017-004230-28	A Phase II/III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BI 655130 (SPESOLIMAB) Induction Therapy in patients with moderate-to-severely [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004230-28	Nicht E1
32	2017-004231-37	Multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled, Phase II study to evaluate efficacy, safety and tolerability of BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) presentin [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004231-37	Nicht E3
33	2018-000334-35	An open label, long term safety trial of BI 655130 treatment in patients with moderate to severely active ulcerative colitis who have completed previous BI 655130 trials. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000334-35	Nicht E1
34	2018-003078-28	Multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase IIb dose-finding study to evaluate efficacy and safety of different subcutaneous doses of BI 655130 in patients with moderate to [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003078-28	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
35	2018-003080-56	An open-label, long term extension study to assess the safety and efficacy of BI 655130 treatment in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003080-56	Nicht E6
36	2018-003081-14	Effisayil™ 2: Multi-center, randomized, parallel group, double blind, placebo controlled, Phase IIb dose-finding study to evaluate efficacy and safety of BI 655130 (Spesolimab) compared to placebo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003081-14	Nicht E1
37	2019-001673-93	An open label, long term safety trial of spesolimab treatment in patients with fistulising Crohn's disease who have completed previous spesolimab trials. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001673-93	Nicht E1
38	2020-000189-41	An open-label, single arm, long term trial of Spesolimab treatment in patients with Palmoplantar Pustulosis (PPP) who have completed previous BI Spesolimab trials. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000189-41	Nicht E1
39	2020-003672-40	Randomized, double-blind, placebo-controlled, study of spesolimab in patients with moderate or severe hidradenitis suppurativa. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003672-40	Nicht E1
40	2020-005587-55	An open-label, long-term extension trial of spesolimab treatment in adult patients with Hidradenitis Suppurativa (HS). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005587-55	Nicht E1
41	2020-005770-99	Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase IIa trial to evaluate spesolimab (BI 655130) efficacy in patients with fibrostenotic Crohn's Disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005770-99	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ICTRP			
42	EUCTR2016-004572-21-DK	A study in patients with mild or moderate ulcerative colitis who take a TNF inhibitor. The study investigates whether bowel inflammation improves when patients take BI 655130 in addition to their current therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004572-21-DK	Nicht E1
43	EUCTR2016-004573-40-SE	Initial Dosing of BI 655130 in Palmoplantar Pustulosis patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004573-40-SE	Nicht E1
44	EUCTR2017-000100-20-DE	This study tests how BI 655130 works in patients with active ulcerative colitis. The study also tests how well BI 655130 is tolerated and whether it helps the patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000100-20-DE	Nicht E1
45	EUCTR2017-003090-34-AT	A study testing how BI 655130 works in patients with fistulizing Crohn's Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003090-34-AT	Nicht E1
46	EUCTR2017-004230-28-AT	BI 655130 (SPESOLIMAB) induction treatment in patients with moderate-to severe ulcerative colitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004230-28-AT	Nicht E1
47	EUCTR2017-004231-37-FR	A study to test BI 655130 in patients with a flare-up of a skin disease called Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004231-37-FR	Nicht E3
48	EUCTR2018-000334-35-AT	BI 655130 long-term treatment in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000334-35-AT	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
49	EUCTR2018-000334-35-BE	BI 655130 long-term treatment in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000334-35-BE	Nicht E1
50	EUCTR2018-000334-35-ES	BI 655130 long-term treatment in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000334-35-ES	Nicht E1
51	EUCTR2018-003078-28-BE	A study to test how effective and safe different doses of BI 655130 are in patients with a moderate to severe form of the skin disease Palmoplantar Pustulosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003078-28-BE	Nicht E1
52	EUCTR2018-003080-56-FR	A 5-year study to test BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis who took part in previous studies with BI 655130. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003080-56-FR	Nicht E6
53	EUCTR2018-003081-14-DE	A study to test whether BI 655130 (Spesolimab) prevents flare-ups in patients with Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003081-14-DE	Nicht E1
54	EUCTR2019-001673-93-AT	A study to test long-term treatment with spesolimab in patients with fistulising Crohn's disease who took part in previous trials. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001673-93-AT	Nicht E1
55	EUCTR2020-000189-41-FR	A study to test long-term treatment with Spesolimab in people with Palmoplantar Pustulosis (PPP) who took part in previous studies with Spesolimab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000189-41-FR	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
56	EUCTR2020-000189-41-HU	A study to test long-term treatment with Spesolimab in people with Palmoplantar Pustulosis (PPP) who took part in previous studies with Spesolimab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000189-41-HU	Nicht E1
57	EUCTR2020-003672-40-HU	A study to test whether spesolimab helps people with a skin disease called hidradenitis suppurativa. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003672-40-HU	Nicht E1
58	EUCTR2020-005587-55-FR	A study investigating long-term treatment with spesolimab in people with a skin disease called hidradenitis suppurativa who completed a previous clinical trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005587-55-FR	Nicht E1
59	EUCTR2020-005770-99-IE	A study to test whether spesolimab helps people with Crohn's disease who have symptoms of bowel obstruction. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005770-99-IE	Nicht E1
60	JPRN-jRCT2041210087	A 5-year study to test BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis who took part in previous studies with BI 655130. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210087	Nicht E6
61	NCT02525679	Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 655130 in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525679	Nicht E1
62	NCT02852824	Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 655130 in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02852824	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
63	NCT02978690	BI655130 Single Dose in Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978690	Nicht E6
64	NCT03100864	This Study Tests How BI 655130 Works in Patients With Active Ulcerative Colitis. The Study Also Tests How Well BI 655130 is Tolerated and Whether it Helps the Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03100864	Nicht E1
65	NCT03100903	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Subcutaneous and Intravenous Dose of BI 655130 in Healthy Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03100903	Nicht E1
66	NCT03123094	Single Rising Dose Trial of BI 655130 for Healthy Japanese Male Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123094	Nicht E1
67	NCT03123120	A Study in Patients With Mild or Moderate Ulcerative Colitis Who Take a TNF Inhibitor. The Study Investigates Whether Bowel Inflammation Improves When Patients Take BI 655130 in Addition to Their Current Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123120	Nicht E1
68	NCT03135548	Initial Dosing of BI 655130 in Palmoplantar Pustulosis Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03135548	Nicht E1
69	NCT03482635	BI655130 (SPESOLIMAB) Induction Treatment in Patients With Moderate-to-severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03482635	Nicht E1
70	NCT03617835	A Study in Healthy People to Measure the Amount of BI 655130 in the Blood After Injecting Different Doses Into Different Parts of the Body. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617835	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
71	NCT03648541	BI 655130 Long-term Treatment in Patients With moderate-to Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03648541	Nicht E1
72	NCT03782792	A Study to Test BI 655130 in Patients With a Flare-up of a Skin Disease Called Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03782792	Nicht E3
73	NCT03822832	A Study in Patients With Atopic Eczema to Test How Effective BI 655130 is and How Well it is Tolerated. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03822832	Nicht E1
74	NCT04015518	A Study to Test How Effective and Safe Different Doses of BI 655130 Are in Patients With a Moderate to Severe Form of the Skin Disease Palmoplantar Pustulosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015518	Nicht E1
75	NCT04362254	A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in Patients With Fistulising Crohn's Disease Who Took Part in Previous Trials. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362254	Nicht E1
76	NCT04390568	A Trial in Healthy Chinese Volunteers to Test How Different Doses of BI 655130 Are Taken up in the Body. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04390568	Nicht E1
77	NCT04399837	A Study to Test Whether BI 655130 (Spesolimab) Prevents Flare-ups in Patients With Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04399837	Nicht E1
78	NCT04493424	A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in People With Palmoplantar Pustulosis (PPP) Who Took Part in Previous Studies With Spesolimab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04493424	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
79	NCT04762277	A Study to Test Whether Spesolimab Helps People With a Skin Disease Called Hidradenitis Suppurativa. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04762277	Nicht E1
80	NCT04876391	A Study Investigating Long-term Treatment With Spesolimab in People With a Skin Disease Called Hidradenitis Suppurativa Who Completed a Previous Clinical Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04876391	Nicht E1
81	NCT05200247	An Expanded Access Trial in Japan to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05200247	Nicht E6
82	NCT05239039	An Expanded Access Program in China to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05239039	Nicht E6

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach dem zbAM für indirekte Vergleiche

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02525679	Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 655130 in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525679	Nicht E1
2	NCT02852824	Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 655130 in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852824	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
3	NCT02978690	BI655130 Single Dose in Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978690	Nicht E6
4	NCT03100864	This Study Tests How BI 655130 Works in Patients With Active Ulcerative Colitis. The Study Also Tests How Well BI 655130 is Tolerated and Whether it Helps the Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03100864	Nicht E1
5	NCT03100903	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Subcutaneous and Intravenous Dose of BI 655130 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03100903	Nicht E1
6	NCT03123094	Single Rising Dose Trial of BI 655130 for Healthy Japanese Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123094	Nicht E1
7	NCT03123120	A Study in Patients With Mild or Moderate Ulcerative Colitis Who Take a TNF Inhibitor. The Study Investigates Whether Bowel Inflammation Improves When Patients Take BI 655130 in Addition to Their Current Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123120	Nicht E1
8	NCT03135548	Initial Dosing of BI 655130 in Palmoplantar Pustulosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135548	Nicht E1
9	NCT03482635	BI655130 (SPESOLIMAB) Induction Treatment in Patients With Moderate-to-severe Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03482635	Nicht E1
10	NCT03617835	A Study in Healthy People to Measure the Amount of BI 655130 in the Blood After Injecting Different Doses Into Different Parts of the Body. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617835	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11	NCT03648541	BI 655130 Long-term Treatment in Patients With moderate-to Severe Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648541	Nicht E1
12	NCT03752970	A Study Testing How BI 655130 Works in Patients With Fistulizing Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752970	Nicht E1
13	NCT03822832	A Study in Patients With Atopic Eczema to Test How Effective BI 655130 is and How Well it is Tolerated. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03822832	Nicht E1
14	NCT03886246	Effisayil™ ON: A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in People With Generalized Pustular Psoriasis Who Took Part in a Previous Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03886246	Nicht E6
15	NCT04015518	A Study to Test How Effective and Safe Different Doses of BI 655130 Are in Patients With a Moderate to Severe Form of the Skin Disease Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015518	Nicht E1
16	NCT04086121	A Study to Test the Long-term Safety of BI 655130 in Patients With Atopic Eczema Who Took Part in Study 1368-0032. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04086121	Nicht E1
17	NCT04362254	A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in Patients With Fistulising Crohn's Disease Who Took Part in Previous Trials. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362254	Nicht E1
18	NCT04390568	A Trial in Healthy Chinese Volunteers to Test How Different Doses of BI 655130 Are Taken up in the Body. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04390568	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19	NCT04399837	A Study to Test Whether BI 655130 (Spesolimab) Prevents Flare-ups in Patients With Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399837	Nicht E1
20	NCT04493424	A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in People With Palmoplantar Pustulosis (PPP) Who Took Part in Previous Studies With Spesolimab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493424	Nicht E1
21	NCT04762277	A Study to Test Whether Spesolimab Helps People With a Skin Disease Called Hidradenitis Suppurativa. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04762277	Nicht E1
22	NCT04876391	A Study Investigating Long-term Treatment With Spesolimab in People With a Skin Disease Called Hidradenitis Suppurativa Who Completed a Previous Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04876391	Nicht E1
23	NCT05013385	A Study to Test Whether Spesolimab Helps People With Crohn's Disease Who Have Symptoms of Bowel Obstruction. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05013385	Nicht E1
24	NCT05200247	An Expanded Access Trial in Japan to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200247	Nicht E6
25	NCT05239039	An Expanded Access Program in China to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239039	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
26	2016-004572-21	Proof-of-concept study of BI 655130 add-on treatment in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis during TNF inhibitor therapy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004572-21	Nicht E1
27	2016-004573-40	Multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase IIa study to investigate efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacogenomics of multiple intravenous doses of BI [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004573-40	Nicht E1
28	2017-000100-20	Exploratory Trial to Assess Mechanism of Action, Clinical Effect, Safety and Tolerability of 12 Weeks of Treatment with BI 655130 in Patients with Active Ulcerative Colitis (UC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000100-20	Nicht E1
29	2017-003090-34	Mechanism of Action and Clinical Effect of BI 655130 in Patients with fistulizing Crohn's Disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003090-34	Nicht E1
30	2017-004230-28	A Phase II/III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BI 655130 (SPESOLIMAB) Induction Therapy in patients with moderate-to-severely [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004230-28	Nicht E1
31	2018-000334-35	An open label, long term safety trial of BI 655130 treatment in patients with moderate to severely active ulcerative colitis who have completed previous BI 655130 trials. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000334-35	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
32	2018-003078-28	Multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase IIb dose-finding study to evaluate efficacy and safety of different subcutaneous doses of BI 655130 in patients with moderate to [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003078-28	Nicht E1
33	2018-003080-56	An open-label, long term extension study to assess the safety and efficacy of BI 655130 treatment in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003080-56	Nicht E6
34	2018-003081-14	Effisayil™ 2: Multi-center, randomized, parallel group, double blind, placebo controlled, Phase IIb dose-finding study to evaluate efficacy and safety of BI 655130 (Spesolimab) compared to placebo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003081-14	Nicht E1
35	2019-001673-93	An open label, long term safety trial of spesolimab treatment in patients with fistulising Crohn's disease who have completed previous spesolimab trials. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001673-93	Nicht E1
36	2020-000189-41	An open-label, single arm, long term trial of Spesolimab treatment in patients with Palmoplantar Pustulosis (PPP) who have completed previous BI Spesolimab trials. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000189-41	Nicht E1
37	2020-003672-40	Randomized, double-blind, placebo-controlled, study of spesolimab in patients with moderate or severe hidradenitis suppurativa. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003672-40	Nicht E1
38	2020-005587-55	An open-label, long-term extension trial of spesolimab treatment in adult patients with Hidradenitis Suppurativa (HS). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005587-55	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
39	2020-005770-99	Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase IIa trial to evaluate spesolimab (BI 655130) efficacy in patients with fibrostenotic Crohn's Disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005770-99	Nicht E1
ICTRP			
40	EUCTR2016-004572-21-DK	A study in patients with mild or moderate ulcerative colitis who take a TNF inhibitor. The study investigates whether bowel inflammation improves when patients take BI 655130 in addition to their current therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004572-21-DK	Nicht E1
41	EUCTR2016-004573-40-SE	Initial Dosing of BI 655130 in Palmoplantar Pustulosis patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004573-40-SE	Nicht E1
42	EUCTR2017-000100-20-DE	This study tests how BI 655130 works in patients with active ulcerative colitis. The study also tests how well BI 655130 is tolerated and whether it helps the patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000100-20-DE	Nicht E1
43	EUCTR2017-003090-34-AT	A study testing how BI 655130 works in patients with fistulizing Crohn's Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003090-34-AT	Nicht E1
44	EUCTR2017-004230-28-AT	BI 655130 (SPESOLIMAB) induction treatment in patients with moderate-to severe ulcerative colitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004230-28-AT	Nicht E1
45	EUCTR2018-000334-35-AT	BI 655130 long-term treatment in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000334-35-AT	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
46	EUCTR2018-000334-35-BE	BI 655130 long-term treatment in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000334-35-BE	Nicht E1
47	EUCTR2018-000334-35-ES	BI 655130 long-term treatment in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000334-35-ES	Nicht E1
48	EUCTR2018-003078-28-BE	A study to test how effective and safe different doses of BI 655130 are in patients with a moderate to severe form of the skin disease Palmoplantar Pustulosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003078-28-BE	Nicht E1
49	EUCTR2018-003080-56-FR	A 5-year study to test BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis who took part in previous studies with BI 655130. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003080-56-FR	Nicht E6
50	EUCTR2018-003081-14-DE	A study to test whether BI 655130 (Spesolimab) prevents flare-ups in patients with Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003081-14-DE	Nicht E1
51	EUCTR2019-001673-93-AT	A study to test long-term treatment with spesolimab in patients with fistulising Crohn's disease who took part in previous trials. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001673-93-AT	Nicht E1
52	EUCTR2020-000189-41-FR	A study to test long-term treatment with Spesolimab in people with Palmoplantar Pustulosis (PPP) who took part in previous studies with Spesolimab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000189-41-FR	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
53	EUCTR2020-000189-41-HU	A study to test long-term treatment with Spesolimab in people with Palmoplantar Pustulosis (PPP) who took part in previous studies with Spesolimab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000189-41-HU	Nicht E1
54	EUCTR2020-003672-40-HU	A study to test whether spesolimab helps people with a skin disease called hidradenitis suppurativa. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003672-40-HU	Nicht E1
55	EUCTR2020-005587-55-FR	A study investigating long-term treatment with spesolimab in people with a skin disease called hidradenitis suppurativa who completed a previous clinical trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005587-55-FR	Nicht E1
56	EUCTR2020-005770-99-IE	A study to test whether spesolimab helps people with Crohn's disease who have symptoms of bowel obstruction. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005770-99-IE	Nicht E1
57	JPRN-jRCT2041210087	A 5-year study to test BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis who took part in previous studies with BI 655130. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210087	Nicht E6
58	NCT02525679	Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 655130 in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525679	Nicht E1
59	NCT02852824	Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 655130 in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02852824	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
60	NCT02978690	BI655130 Single Dose in Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978690	Nicht E6
61	NCT03100864	This Study Tests How BI 655130 Works in Patients With Active Ulcerative Colitis. The Study Also Tests How Well BI 655130 is Tolerated and Whether it Helps the Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03100864	Nicht E1
62	NCT03100903	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Subcutaneous and Intravenous Dose of BI 655130 in Healthy Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03100903	Nicht E1
63	NCT03123094	Single Rising Dose Trial of BI 655130 for Healthy Japanese Male Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123094	Nicht E1
64	NCT03123120	A Study in Patients With Mild or Moderate Ulcerative Colitis Who Take a TNF Inhibitor. The Study Investigates Whether Bowel Inflammation Improves When Patients Take BI 655130 in Addition to Their Current Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123120	Nicht E1
65	NCT03135548	Initial Dosing of BI 655130 in Palmoplantar Pustulosis Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03135548	Nicht E1
66	NCT03482635	BI655130 (SPESOLIMAB) Induction Treatment in Patients With Moderate-to-severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03482635	Nicht E1
67	NCT03617835	A Study in Healthy People to Measure the Amount of BI 655130 in the Blood After Injecting Different Doses Into Different Parts of the Body. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617835	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68	NCT03648541	BI 655130 Long-term Treatment in Patients With moderate-to Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03648541	Nicht E1
69	NCT03822832	A Study in Patients With Atopic Eczema to Test How Effective BI 655130 is and How Well it is Tolerated. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03822832	Nicht E1
70	NCT04015518	A Study to Test How Effective and Safe Different Doses of BI 655130 Are in Patients With a Moderate to Severe Form of the Skin Disease Palmoplantar Pustulosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015518	Nicht E1
71	NCT04362254	A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in Patients With Fistulising Crohn's Disease Who Took Part in Previous Trials. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362254	Nicht E1
72	NCT04390568	A Trial in Healthy Chinese Volunteers to Test How Different Doses of BI 655130 Are Taken up in the Body. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04390568	Nicht E1
73	NCT04399837	A Study to Test Whether BI 655130 (Spesolimab) Prevents Flare-ups in Patients With Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04399837	Nicht E1
74	NCT04493424	A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in People With Palmoplantar Pustulosis (PPP) Who Took Part in Previous Studies With Spesolimab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04493424	Nicht E1
75	NCT04762277	A Study to Test Whether Spesolimab Helps People With a Skin Disease Called Hidradenitis Suppurativa. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04762277	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
76	NCT04876391	A Study Investigating Long-term Treatment With Spesolimab in People With a Skin Disease Called Hidradenitis Suppurativa Who Completed a Previous Clinical Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04876391	Nicht E1
77	NCT05200247	An Expanded Access Trial in Japan to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05200247	Nicht E6
78	NCT05239039	An Expanded Access Program in China to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05239039	Nicht E6

Suche nach der zVT für indirekte Vergleiche

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00301002	Study to Evaluate the Efficacy of Alefacept to Treat Palmar Plantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2006. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301002	Nicht E1
2	NCT00353119	A Placebo-Controlled Double-Blind Study on the Safety and Efficacy of Etanercept in Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00353119	Nicht E1
3	NCT00686686	Study to Evaluate the Efficacy of Infliximab Induction Therapy for Patients With Palmoplantar Psoriasis (PPP)(Study P04555)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686686	Nicht E1
4	NCT00811005	Fumaric Acid Ester-PUVA Therapy Versus Acitretin -PUVA Therapy in Pustular Palmoplantar Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811005	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
5	NCT01091051	Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Palmo-Plantar Pustular Psoriasis or With Palmo-Plantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091051	Nicht E1
6	NCT01197989	Efficacy Study of TEPSO® Socks in Improving Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01197989	Nicht E1
7	NCT01245140	Efficacy of Alitretinoin Treatment in Patients With Pustular Form of Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245140	Nicht E1
8	NCT01326013	A Two-Arm, Multi-Centre Clinical Evaluation of the xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326013	Nicht E1
9	NCT01680159	A Clinical Study of Increased Dose of TA-650 in Patients With Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680159	Nicht E2
10	NCT01780857	Immune Signature of Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780857	Nicht E1
11	NCT01782937	An Open-label, Non-controlled Study of KHK4827 in Subjects With Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782937	Nicht E2
12	NCT01794117	Anakinra for Inflammatory Pustular Skin Diseases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794117	Nicht E2
13	NCT01845987	A Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of CNTO 1959, a Human Anti-IL 23 Monoclonal Antibody in Participants With Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845987	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
14	NCT01952015	Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis (GPP). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952015	Nicht E2
15	NCT01952275	Observational Study of the Genetic Architecture of Neutrophil-Mediated Inflammatory Skin Diseases. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952275	Nicht E1
16	NCT02008890	Palmoplantar Pustular Psoriasis Efficacy and Safety With Secukinumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008890	Nicht E1
17	NCT02052609	A Phase 3 Clinical Study of KHK 4827. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052609	Nicht E2
18	NCT02078297	IL-17 Role in Variants of Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078297	Nicht E1
19	NCT02343744	An Efficacy and Safety Study of CNTO1959 (Guselkumab) in the Treatment of Participants With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343744	Nicht E2
20	NCT02533375	Study to Investigate Efficacy and Safety of Adalimumab in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis (GPP). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533375	Nicht E2
21	NCT02641730	An Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641730	Nicht E1
22	NCT02978690	BI655130 Single Dose in Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978690	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23	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. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022045	Nicht E2
24	NCT03051217	A Study to Test the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Japanese Subjects With Moderate to Severe Chronic Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051217	Nicht E2
25	NCT03135548	Initial Dosing of BI 655130 in Palmoplantar Pustulosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135548	Nicht E1
26	NCT03619902	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in Adults With Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619902	Nicht E2
27	NCT03633396	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in Adults With Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633396	Nicht E1
28	NCT03782792	Effisayil™ 1: A Study to Test Spesolimab (BI 655130) in Patients With a Flare-up of a Skin Disease Called Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782792	Nicht E2
29	NCT03885089	Infliximab Biosimilar for Intravenous Drip Infusion 100 mg “Pfizer” Drug Use Investigation (Psoriasis). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885089	Nicht E2
30	NCT03886246	Effisayil™ ON: A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in People With Generalized Pustular Psoriasis Who Took Part in a Previous Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03886246	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
31	NCT03942042	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants in Japan With Generalized Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942042	Nicht E2
32	NCT03972280	Safety and Pharmacokinetics of Repeat Doses of CSL324 in Subjects With Hidradenitis Suppurativa and Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03972280	Nicht E1
33	NCT03988335	A Study to Evaluate RIST4721 in Palmoplantar Pustulosis (PPP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988335	Nicht E1
34	NCT04015518	A Study to Test How Effective and Safe Different Doses of BI 655130 Are in Patients With a Moderate to Severe Form of the Skin Disease Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015518	Nicht E1
35	NCT04057937	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Japanese Subjects With Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04057937	Nicht E1
36	NCT04061252	A Study of KHK4827 in Subjects With Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061252	Nicht E1
37	NCT04183881	A Phase 4 Clinical Study of Brodalumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183881	Nicht E2
38	NCT04326062	Supporting Prescribing in Irish Primary Care: General Practice Pharmacist Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04326062	Nicht E2
39	NCT04359394	International Rare And Severe Psoriasis Expert Network. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359394	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40	NCT04399837	A Study to Test Whether BI 655130 (Spesolimab) Prevents Flare-ups in Patients With Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399837	Nicht E1
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. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451720	Nicht E1
42	NCT04459507	A Registry Study of Palmoplantar Pustulosis (PPP) Treatment Patterns, Disease Burden and Treatment Outcomes in Japan. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04459507	Nicht E1
43	NCT04493424	A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in People With Palmoplantar Pustulosis (PPP) Who Took Part in Previous Studies With Spesolimab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493424	Nicht E1
44	NCT04566471	Palmoplantar Pustulosis and Generalized Pustular Psoriasis: A National Population-based Analysis of Prevalence. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566471	Nicht E6
45	NCT04572997	Apremilast in Patients With Moderate to Severe Palmoplantar Pustulosis (PPP) (APLANTUS). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04572997	Nicht E1
46	NCT05144165	Systemic Treatment of Moderate-to-severe Psoriasis in Adults: Update of the French Guidelines. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05144165	Nicht E6
47	NCT05174065	Phase 3, Randomized Study of Apremilast in Japanese Participants With Palmoplantar Pustulosis (PPP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05174065	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
48	NCT05194839	A Phase 2b Study to Evaluate RIST4721 in Palmoplantar Pustulosis (PPP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05194839	Nicht E1
49	NCT05200247	An Expanded Access Trial in Japan to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200247	Nicht E2
50	NCT05215561	Special Drug Use-results Survey to Evaluate Safety and Efficacy of Cosentyx in Pediatric Patients With PsV, PsA, or GPP. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215561	Nicht E2
51	NCT05239039	An Expanded Access Program in China to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239039	Nicht E2
52	NCT05352893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Subjects With GPP. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05352893	Nicht E2
53	NCT05366855	Long-Term Safety and Efficacy of Imsidolimab (ANB019) in Subjects With Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05366855	Nicht E2
54	NCT05512598	HB0034 in Patients With Generalized Pustular Psoriasis (GPP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05512598	Nicht E2
EU-CTR			
55	2004-001236-23	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respon [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001236-23	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
56	2005-000095-41	A Multi-Centre Open-Label Continuation Study in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Subjects who Completed a Preceding Psoriasis Clinical Study with Adalimumab. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000095-41	Nicht E1
57	2006-001999-20	ASSESSMENT OF THE EFFICACY AND SAFETY OF THREE CONCENTRATIONS: 1%, 0.3%, 0.1% OF CD5024 CREAM ONCE DAILY AND CD5024 1% CREAM TWICE DAILY, VERSUS ITS VEHICLE AND VERSUS METRONIDAZOLE 0.75% CREAM (RO [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001999-20	Nicht E2
58	2006-003156-37	AN EXPLORATORY STUDY TO EVALUATE RELAPSES FOLLOWING AN INITIAL 12 WEEKS DOSE-RANGE STUDY WITH CD5024 CREAM VERSUS ITS VEHICLE AND VERSUS METRONIDAZOLE 0.75% CREAM IN PAPULO-PUSTULAR ROSACEA – A 6 M [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003156-37	Nicht E1
59	2006-003491-35	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND-DOUBLE DUMMY STUDY, TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF TREATMENT WITH AZITHROMYCIN, MICROSPHERES, ORAL POWDER FOR SUSPENSION, 2 G, IN ONE ADMINIST [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003491-35	Nicht E1
60	2006-004454-25	A multicenter double blind, placebo-controlled randomized pilot study evaluating efficacy and safety of ETN in patients with moderate to severe plaque psoriasis after cessation of ciclosporin thera [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004454-25	Nicht E1
61	2006-005344-83	A Randomized, Double-blind, Placebo and Active Treatment-Controlled Study in Psoriatic Patients to Assess the Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of a Cream Formulation Containing 3% of P32/98. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005344-83	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
62	2007-000182-38	EFFICACY AND SAFETY OF A NEW TOPICAL FORMULATION OF ACYCLOVIR GEL (LP) IN THE TREATMENT OF HERPES SIMPLEX LABIALIS A RANDOMIZED, Single-BLIND, MULTICENTER, CONTROLLED CLINICAL TRIAL ve [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000182-38	Nicht E1
63	2007-003922-70	Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003922-70	Nicht E1
64	2008-000991-26	A RANDOMIZED, MULTICENTER STUDY OF DAYLIGHT MEDIATED PHOTODYNAMIC THERAPY WITH METVIX® CREAM 160 mg/g IN PATIENTS WITH MULTIPLE ACTINIC KERATOSIS ON THE FACE AND SCALP. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000991-26	Nicht E1
65	2008-008291-14	Study of treatments in Pyoderma Gangrenosum patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008291-14	Nicht E1
66	2010-020005-32	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, MIXED-BLIND, PARALLEL-GROUP TREATMENT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVE [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020005-32	Nicht E1
67	2010-022843-39	Efficacy of oral alitretinoin treatment in patients with palmoplantar pustulosis (PPP) inadequately responding to standard topical treatment. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022843-39	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68	2010-023482-21	A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of a PLIVA Ointment (Calcipotriol + Betamethasone 50 µg/g + 0.5 mg/g ointment) versus Vehicle and Dovobet® i [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023482-21	Nicht E1
69	2011-004791-11	Efficacy and safety of CD5024 1% cream versus metronidazole 0.75% cream in subjects with papulopustular rosacea over 16 weeks treatment, followed by a 36-week extension period. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004791-11	Nicht E1
70	2012-001186-33	An Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety of Etanercept in Pediatric Subjects With Plaque Psoriasis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001186-33	Nicht E1
71	2012-004577-12	Phase II biomarker study evaluating the upfront combination of BRAF inhibitor dabrafenib with MEK inhibitor trametinib versus the combination after eight weeks of monotherapy with dabrafenib or tra [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004577-12	Nicht E1
72	2013-003086-34	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by palmoplantar pustulosis Psoriasis Area and Severity Ind [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003086-34	Nicht E1
73	2013-005083-26	Effect of CD07805/47 gel in subjects presenting with flushing related to erythematotelangiectatic or papulopustular rosacea. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005083-26	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
74	2014-005281-30	A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Randomized, Comparator Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Dalbavancin versus Active Comparator in Pediatric Subjects with Acute Bacterial Skin and Sk [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005281-30	Nicht E1
75	2015-003600-23	Treatment of Pustular Psoriasis with the IL-1 receptor antagonist anakinra: a randomised, placebo controlled trial and associated mechanistic studies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003600-23	Nicht E2
76	2016-002492-95	A randomized, subject and investigator blinded, placebo controlled, multi-center study in parallel groups to assess the efficacy and safety of CJM112 in patients with moderate to severe inflammator [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002492-95	Nicht E1
77	2016-004573-40	Multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase IIa study to investigate efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacogenomics of multiple intravenous doses of BI [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004573-40	Nicht E1
78	2017-000521-13	Double-blind, randomised clinical study comparing efficacy and safety of Clindamycin/Benzoyl Peroxide Gel (10 mg/g + 30 mg/g) (Test) vs. DUAC®10 mg/g + 30 mg/g Gel (Reference) vs. Vehicle in patien [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000521-13	Nicht E1
79	2017-000522-36	Double-blind, randomised clinical study comparing efficacy and safety of Clindamycin/Benzoyl Peroxide Gel (10 mg/g + 50 mg/g) (Test) vs. DUAC® Akne Gel (Reference) vs. Vehicle in patients with pa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000522-36	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
80	2017-003191-30	A randomized, subject and investigator blinded, placebo-controlled, multi-center study in parallel groups to assess the efficacy and safety of LYS006 in patients with moderate to severe inflammator [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003191-30	Nicht E1
81	2017-004021-33	A Single Arm Multiple Dose Study to Assess the Efficacy and Safety of ANB019 in Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004021-33	Nicht E2
82	2017-004022-15	A Phase 2, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multiple Dose Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ANB019 in Subjects with Palmoplantar Pustulosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004022-15	Nicht E1
83	2017-004231-37	Multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled, Phase II study to evaluate efficacy, safety and tolerability of BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) presentin [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004231-37	Nicht E2
84	2018-001925-24	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 Study with Randomized Withdrawal and Retreatment to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Sub [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001925-24	Nicht E1
85	2018-002446-36	AN OPEN LABEL PHASE 2A TRIAL ASSESSING THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF RO5459072 IN MODERATE TO SEVERE PSORIASIS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002446-36	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
86	2018-003078-28	Multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase IIb dose-finding study to evaluate efficacy and safety of different subcutaneous doses of BI 655130 in patients with moderate to [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003078-28	Nicht E1
87	2018-003080-56	An open-label, long term extension study to assess the safety and efficacy of BI 655130 treatment in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003080-56	Nicht E2
88	2018-003081-14	Effisayil™ 2: Multi-center, randomized, parallel group, double blind, placebo controlled, Phase IIb dose-finding study to evaluate efficacy and safety of BI 655130 (Spesolimab) compared to placebo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003081-14	Nicht E1
89	2018-003206-58	A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Nicht E1
90	2018-004451-20	A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (PPP). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004451-20	Nicht E1
91	2020-000189-41	An open-label, single arm, long term trial of Spesolimab treatment in patients with Palmoplantar Pustulosis (PPP) who have completed previous BI Spesolimab trials. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000189-41	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
92	2020-003476-41	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ANB019 in the Treatment of Subjects with Ichthyosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003476-41	Nicht E1
93	2021-001447-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Adult Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001447-27	Nicht E2
94	2021-001448-90	A Phase 3, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Adult Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001448-90	Nicht E2
95	2021-003209-22	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 2b Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Orismilast in Adults with Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003209-22	Nicht E1
96	2021-003029-31	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Ranging Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RIST4721 in Subjects with Palmoplantar Pustulosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003029-31	Nicht E1
97	2021-006931-25	Efficacy and safety of oral roflumilast in the treatment of palmoplantar pustulosis – a randomised controlled trial. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006931-25	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ICTRP			
98	ACTRN12617000369325	A Phase I Study to evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic profile of single and multiple dose of ANB019 in Healthy Subjects and Psoriasis Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000369325	Nicht E1
99	ChiCTR2000037099	The efficacy and safety of amino acids replacement based on metabolomics in generalized pustular psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037099	Nicht E2
100	ChiCTR2000041074	Real-world prospective cohort study to explore the efficacy and safety of IL-17i in the treatment of erythrodermic psoriasis and pustular psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041074	Nicht E2
101	ChiCTR2100042529	Uncovering the pathogenesis of generalized pustular psoriasis based on single-cell RNA sequencing. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042529	Nicht E2
102	ChiCTR2100044690	A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of melatonin combined with acitretin in the treatment of children with generalized pustular psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044690	Nicht E2
103	ChiCTR-TRC-12003542	A Multi-center, randomized, double-blinded, double-dummy, parallel-controlled clinical trial to determine the efficacy and safety of Tripterygium Glycosides and Acitretin in patients with generalized pustular psoriasis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12003542	Nicht E2
104	CTRI/2019/11/022013	Experiences of patients & spouse of patients with psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/022013	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
105	CTRI/2020/01/02 2844	EFFECT OF AYURVEDIC MANAGEMENT IN THE MANAGEMENT OF PSORIASIS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/01/022844	Nicht E2
106	CTRI/2020/10/02 8550	Assessing the impact of Nurse led stress management strategies on quality of life, stress and severity of Psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028550	Nicht E2
107	CTRI/2021/12/03 8550	Evaluation of knowledge, attitude and practice about psoriasis disease and its management among psoriasis patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/12/038550	Nicht E6
108	EUCTR2006- 005344-83-DE	A Randomized, Double-blind, Placebo and Active Treatment-Controlled Study in Psoriatic Patients to Assess the Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of a Cream Formulation Containing 3% of P32/98. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005344-83-DE	Nicht E2
109	EUCTR2007- 003922-70-DE	Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP) - PPP Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003922-70-DE	Nicht E1
110	EUCTR2013- 003086-34-SE	Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects with Moderate to Severe Chronic Palmoplantar Pustular Psoriasis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003086-34-SE	Nicht E1
111	EUCTR2015- 003600-23-GB	Comparing Anakinra versus placebo in the treatment of pustular psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003600-23-GB	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
112	EUCTR2017-004021-33-GB	To Assess the Efficacy and Safety of ANB019 in Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004021-33-GB	Nicht E2
113	EUCTR2017-004022-15-DE	A Phase 2, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multiple Dose Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ANB019 in Subjects with Palmoplantar Pustulosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004022-15-DE	Nicht E1
114	EUCTR2017-004231-37-FR	A study to test BI 655130 in patients with a flare-up of a skin disease called Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004231-37-FR	Nicht E2
115	EUCTR2018-003080-56-FR	A 5-year study to test BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis who took part in previous studies with BI 655130. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003080-56-FR	Nicht E2
116	EUCTR2018-003081-14-DE	A study to test whether BI 655130 (Spesolimab) prevents flare-ups in patients with Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003081-14-DE	Nicht E1
117	EUCTR2018-003206-58-DE	A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar Psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003206-58-DE	Nicht E1
118	EUCTR2018-003206-58-ES	A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar Psoriasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003206-58-ES	Nicht E1
119	EUCTR2018-003206-58-FR	A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar Psoriasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003206-58-FR	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
120	EUCTR2020-003476-41-PL	Efficacy and Safety of ANB019 in Subjects with Ichthyosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003476-41-PL	Nicht E1
121	EUCTR2021-001447-27-DE	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Adult Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001447-27-DE	Nicht E2
122	EUCTR2021-001447-27-ES	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Adult Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001447-27-ES	Nicht E2
123	EUCTR2021-001448-90-DE	A Phase 3, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Adult Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001448-90-DE	Nicht E2
124	IRCT20100102002954N26	Comparison of the effect of Adalimumab and Methotrexate in the treatment of psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20100102002954N26	Nicht E2
125	IRCT2017072210203N8	Evaluation of Palem topical preparation on psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017072210203N8	Nicht E2
126	IRCT20181119041699N1	Assessing the effect of self-care program on quality of life in patients with psoriasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181119041699N1	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
127	JPRN-JapicCTI-132305	Study to assess the efficacy, safety and tolerability of secukinumab in Japanese subjects with GPP. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132305	Nicht E2
128	JPRN-jRCT2031210589	Protocol Number; CAIN457L1401. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210589	Nicht E2
129	JPRN-jRCT2041210087	A 5-year study to test BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis who took part in previous studies with BI 655130. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210087	Nicht E6
130	JPRN-jRCTs031180367	The effect of infliximab on endothelial function in patients with psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180367	Nicht E2
131	JPRN-UMIN000007248	A study of collecting comprehensive samples for rare intractable skin diseases in human being. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007248	Nicht E6
132	JPRN-UMIN000009775	Optimal use determination test of GCAP (Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis): Adacolumn Study on twice a week Adacolumn that target pustular psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009775	Nicht E2
133	JPRN-UMIN000021070	Therapeutic effect of granulocyte and monocyte adsorption column (Adacolumn) for refractory skin diseases. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021070	Nicht E2
134	JPRN-UMIN000027208	A pilot study for the effect of infliximab on endothelial function in patients with psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027208	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
135	JPRN-UMIN000032969	Special drug use survey of Tremfya for Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032969	Nicht E2
136	JPRN-UMIN000042865	A study on the treatments and flare frequency of patients with GPP in Japan, and human genome and genetic analysis to research for genetic mutations: Assessment of treatments, flare frequency and research for novel genetic mutations involved in the pathogenesis of GPP. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042865 “	Nicht E6
137	JPRN-UMIN000044072	Patient and Physicians Experiences and Difference in Perceptions of Living with Generalized Pustular Psoriasis in Japan -A Qualitative Research. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044072	Nicht E6
138	JPRN-UMIN000047383	Experiences and Perceptions of Living with Generalised Pustular Psoriasis in Japan - Difference in Perspective between Patients and Physician. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000047383	Nicht E6
139	NCT00301002	Study to Evaluate the Efficacy of Alefacept to Treat Palmar Plantar Pustulosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00301002	Nicht E1
140	NCT00811005	Fumaric Acid Ester-PUVA Therapy Versus Acitretin -PUVA Therapy in Pustular Palmoplantar Psoriasis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00811005	Nicht E1
141	NCT01091051	Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Palmo-Plantar Pustular Psoriasis or With Palmo-Plantar Pustulosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01091051	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
142	NCT01680159	A Clinical Study of Increased Dose of TA-650 in Patients With Psoriasis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01680159	Nicht E2
143	NCT01794117	Anakinra for Inflammatory Pustular Skin Diseases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794117	Nicht E2
144	NCT01952275	Observational Study of the Genetic Architecture of Neutrophil-Mediated Inflammatory Skin Diseases. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01952275	Nicht E6
145	NCT02008890	Palmoplantar Pustular Psoriasis Efficacy and Safety With Secukinumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02008890	Nicht E1
146	NCT02052609	A Phase 3 Clinical Study of KHK 4827. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052609	Nicht E2
147	NCT02078297	IL-17 Role in Variants of Psoriasis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078297	Nicht E2
148	NCT02343744	An Efficacy and Safety Study of CNT01959 (Guselkumab) in the Treatment of Participants With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343744	Nicht E1
149	NCT02533375	Study to Investigate Efficacy and Safety of Adalimumab in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis (GPP). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533375	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
150	NCT03051217	A Study to Test the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Japanese Subjects With Moderate to Severe Chronic Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051217	Nicht E1
151	NCT03782792	A Study to Test BI 655130 in Patients With a Flare-up of a Skin Disease Called Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03782792	Nicht E2
152	NCT03885089	Infliximab Biosimilar for Intravenous Drip Infusion 100 mg “Pfizer” Drug Use Investigation (Psoriasis). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03885089	Nicht E2
153	NCT03942042	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants in Japan With Generalized Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03942042	Nicht E2
154	NCT04183881	A Phase 4 Clinical Study of Brodalumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183881	Nicht E2
155	NCT04399837	A Study to Test Whether BI 655130 (Spesolimab) Prevents Flare-ups in Patients With Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04399837	Nicht E2
156	NCT04566471	Palmoplantar Pustulosis and Generalized Pustular Psoriasis: A National Population-based Analysis of Prevalence. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04566471	Nicht E1
157	NCT05200247	An Expanded Access Trial in Japan to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05200247	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
158	NCT05215561	Special Drug Use-results Survey to Evaluate Safety and Efficacy of Cosentyx in Pediatric Patients With PsV, PsA, or GPP. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215561	Nicht E2
159	NCT05239039	An Expanded Access Program in China to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05239039	Nicht E6
160	NCT05352893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Subjects With GPP. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05352893	Nicht E2
161	NCT05366855	Long-Term Safety and Efficacy of Imsidolimab (ANB019) in Subjects With Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05366855	Nicht E2

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00301002	Study to Evaluate the Efficacy of Alefacept to Treat Palmar Plantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2006. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301002	Nicht E1
2	NCT00353119	A Placebo-Controlled Double-Blind Study on the Safety and Efficacy of Etanercept in Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00353119	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
3	NCT00686686	Study to Evaluate the Efficacy of Infliximab Induction Therapy for Patients With Palmoplantar Psoriasis (PPP)(Study P04555)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686686	Nicht E1
4	NCT00811005	Fumaric Acid Ester-PUVA Therapy Versus Acitretin -PUVA Therapy in Pustular Palmoplantar Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811005	Nicht E1
5	NCT01091051	Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Palmoplantar Pustular Psoriasis or With Palmo-Plantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091051	Nicht E1
6	NCT01197989	Efficacy Study of TEPSO® Socks in Improving Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01197989	Nicht E1
7	NCT01245140	Efficacy of Alitretinoin Treatment in Patients With Pustular Form of Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245140	Nicht E1
8	NCT01326013	A Two-Arm, Multi-Centre Clinical Evaluation of the xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326013	Nicht E1
9	NCT01680159	A Clinical Study of Increased Dose of TA-650 in Patients With Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680159	Nicht E2
10	NCT01780857	Immune Signature of Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780857	Nicht E1
11	NCT01782937	An Open-label, Non-controlled Study of KHK4827 in Subjects With Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782937	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
12	NCT01794117	Anakinra for Inflammatory Pustular Skin Diseases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794117	Nicht E2
13	NCT01845987	A Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of CNTO 1959, a Human Anti-IL 23 Monoclonal Antibody in Participants With Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845987	Nicht E1
14	NCT01952015	Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Secukinumab in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis (GPP). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952015	Nicht E2
15	NCT01952275	Observational Study of the Genetic Architecture of Neutrophil-Mediated Inflammatory Skin Diseases. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952275	Nicht E1
16	NCT02008890	Palmoplantar Pustular Psoriasis Efficacy and Safety With Secukinumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008890	Nicht E1
17	NCT02052609	A Phase 3 Clinical Study of KHK 4827. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052609	Nicht E2
18	NCT02078297	IL-17 Role in Variants of Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078297	Nicht E1
19	NCT02343744	An Efficacy and Safety Study of CNTO1959 (Guselkumab) in the Treatment of Participants With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343744	Nicht E2
20	NCT02533375	Study to Investigate Efficacy and Safety of Adalimumab in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis (GPP). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533375	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21	NCT02641730	An Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants With Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641730	Nicht E1
22	NCT02978690	BI655130 Single Dose in Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978690	Nicht E1
23	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. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022045	Nicht E2
24	NCT03051217	A Study to Test the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Japanese Subjects With Moderate to Severe Chronic Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051217	Nicht E2
25	NCT03135548	Initial Dosing of BI 655130 in Palmoplantar Pustulosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135548	Nicht E1
26	NCT03619902	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in Adults With Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619902	Nicht E2
27	NCT03633396	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in Adults With Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633396	Nicht E1
28	NCT03782792	Effisayil™ 1: A Study to Test Spesolimab (BI 655130) in Patients With a Flare-up of a Skin Disease Called Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782792	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
29	NCT03885089	Infliximab Biosimilar for Intravenous Drip Infusion 100 mg "Pfizer" Drug Use Investigation (Psoriasis). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885089	Nicht E2
30	NCT03886246	Effisayil™ ON: A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in People With Generalized Pustular Psoriasis Who Took Part in a Previous Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03886246	Nicht E2
31	NCT03942042	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants in Japan With Generalized Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942042	Nicht E2
32	NCT03972280	Safety and Pharmacokinetics of Repeat Doses of CSL324 in Subjects With Hidradenitis Suppurativa and Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03972280	Nicht E1
33	NCT03988335	A Study to Evaluate RIST4721 in Palmoplantar Pustulosis (PPP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988335	Nicht E1
34	NCT04015518	A Study to Test How Effective and Safe Different Doses of BI 655130 Are in Patients With a Moderate to Severe Form of the Skin Disease Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015518	Nicht E1
35	NCT04057937	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Japanese Subjects With Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04057937	Nicht E1
36	NCT04061252	A Study of KHK4827 in Subjects With Palmoplantar Pustulosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061252	Nicht E1
37	NCT04183881	A Phase 4 Clinical Study of Brodalumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183881	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38	NCT04326062	Supporting Prescribing in Irish Primary Care: General Practice Pharmacist Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04326062	Nicht E2
39	NCT04359394	International Rare And Severe Psoriasis Expert Network. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359394	Nicht E7
40	NCT04399837	A Study to Test Whether BI 655130 (Spesolimab) Prevents Flare-ups in Patients With Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399837	Nicht E1
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. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451720	Nicht E1
42	NCT04459507	A Registry Study of Palmoplantar Pustulosis (PPP) Treatment Patterns, Disease Burden and Treatment Outcomes in Japan. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04459507	Nicht E1
43	NCT04493424	A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in People With Palmoplantar Pustulosis (PPP) Who Took Part in Previous Studies With Spesolimab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493424	Nicht E1
44	NCT04566471	Palmoplantar Pustulosis and Generalized Pustular Psoriasis: A National Population-based Analysis of Prevalence. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566471	Nicht E2
45	NCT04572997	Apremilast in Patients With Moderate to Severe Palmoplantar Pustulosis (PPP) (APLANTUS). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04572997	Nicht E1
46	NCT05144165	Systemic Treatment of Moderate-to-severe Psoriasis in Adults: Update of the French Guidelines. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05144165	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
47	NCT05174065	Phase 3, Randomized Study of Apremilast in Japanese Participants With Palmoplantar Pustulosis (PPP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05174065	Nicht E1
48	NCT05194839	A Phase 2b Study to Evaluate RIST4721 in Palmoplantar Pustulosis (PPP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05194839	Nicht E1
49	NCT05200247	An Expanded Access Trial in Japan to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200247	Nicht E2
50	NCT05215561	Special Drug Use-results Survey to Evaluate Safety and Efficacy of Cosentyx in Pediatric Patients With PsV, PsA, or GPP. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215561	Nicht E2
51	NCT05239039	An Expanded Access Program in China to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239039	Nicht E2
52	NCT05352893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Subjects With GPP. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05352893	Nicht E2
53	NCT05366855	Long-Term Safety and Efficacy of Imsidolimab (ANB019) in Subjects With Generalized Pustular Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05366855	Nicht E2
54	NCT05512598	HB0034 in Patients With Generalized Pustular Psoriasis (GPP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05512598	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
55	2004-001236-23	A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respon [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001236-23	Nicht E1
56	2005-000095-41	A Multi-Centre Open-Label Continuation Study in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Subjects who Completed a Preceding Psoriasis Clinical Study with Adalimumab. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000095-41	Nicht E1
57	2006-001999-20	ASSESSMENT OF THE EFFICACY AND SAFETY OF THREE CONCENTRATIONS: 1%, 0.3%, 0.1% OF CD5024 CREAM ONCE DAILY AND CD5024 1% CREAM TWICE DAILY, VERSUS ITS VEHICLE AND VERSUS METRONIDAZOLE 0.75% CREAM (RO [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001999-20	Nicht E2
58	2006-003156-37	AN EXPLORATORY STUDY TO EVALUATE RELAPSES FOLLOWING AN INITIAL 12 WEEKS DOSE-RANGE STUDY WITH CD5024 CREAM VERSUS ITS VEHICLE AND VERSUS METRONIDAZOLE 0.75% CREAM IN PAPULO-PUSTULAR ROSACEA – A 6 M [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003156-37	Nicht E1
59	2006-003491-35	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND-DOUBLE DUMMY STUDY, TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF TREATMENT WITH AZITHROMYCIN, MICROSPHERES, ORAL POWDER FOR SUSPENSION, 2 G, IN ONE ADMINIST [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003491-35	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
60	2006-004454-25	A multicenter double blind, placebo-controlled randomized pilot study evaluating efficacy and safety of ETN in patients with moderate to severe plaque psoriasis after cessation of ciclosporin thera [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004454-25	Nicht E1
61	2006-005344-83	A Randomized, Double-blind, Placebo and Active Treatment-Controlled Study in Psoriatic Patients to Assess the Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of a Cream Formulation Containing 3% of P32/98. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005344-83	Nicht E2
62	2007-000182-38	EFFICACY AND SAFETY OF A NEW TOPICAL FORMULATION OF ACYCLOVIR GEL (LP) IN THE TREATMENT OF HERPES SIMPLEX LABIALIS A RANDOMIZED, Single-BLIND, MULTICENTER, CONTROLLED CLINICAL TRIAL ve [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000182-38	Nicht E1
63	2007-003922-70	Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003922-70	Nicht E1
64	2008-000991-26	A RANDOMIZED, MULTICENTER STUDY OF DAYLIGHT MEDIATED PHOTODYNAMIC THERAPY WITH METVIX® CREAM 160 mg/g IN PATIENTS WITH MULTIPLE ACTINIC KERATOSIS ON THE FACE AND SCALP. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000991-26	Nicht E1
65	2008-008291-14	Study of treatments in Pyoderma Gangrenosum patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008291-14	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
66	2010-020005-32	A PHASE 3, MULTI-SITE, RANDOMIZED, MIXED-BLIND, PARALLEL-GROUP TREATMENT WITHDRAWAL AND RE-TREATMENT STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVE [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020005-32	Nicht E1
67	2010-022843-39	Efficacy of oral alitretinoin treatment in patients with palmoplantar pustulosis (PPP) inadequately responding to standard topical treatment. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022843-39	Nicht E1
68	2010-023482-21	A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of a PLIVA Ointment (Calcipotriol + Betamethasone 50 µg/g + 0.5 mg/g ointment) versus Vehicle and Dovobet® i [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023482-21	Nicht E1
69	2011-004791-11	Efficacy and safety of CD5024 1% cream versus metronidazole 0.75% cream in subjects with papulopustular rosacea over 16 weeks treatment, followed by a 36-week extension period. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004791-11	Nicht E1
70	2012-001186-33	An Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety of Etanercept in Pediatric Subjects With Plaque Psoriasis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001186-33	Nicht E1
71	2012-004577-12	Phase II biomarker study evaluating the upfront combination of BRAF inhibitor dabrafenib with MEK inhibitor trametinib versus the combination after eight weeks of monotherapy with dabrafenib or tra [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004577-12	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
72	2013-003086-34	A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by palmoplantar pustulosis Psoriasis Area and Severity Ind [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003086-34	Nicht E1
73	2013-005083-26	Effect of CD07805/47 gel in subjects presenting with flushing related to erythematotelangiectatic or papulopustular rosacea. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005083-26	Nicht E1
74	2014-005281-30	A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Randomized, Comparator Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Dalbavancin versus Active Comparator in Pediatric Subjects with Acute Bacterial Skin and Sk [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005281-30	Nicht E1
75	2015-003600-23	Treatment of Pustular Psoriasis with the IL-1 receptor antagonist anakinra: a randomised, placebo controlled trial and associated mechanistic studies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003600-23	Nicht E2
76	2016-002492-95	A randomized, subject and investigator blinded, placebo controlled, multi-center study in parallel groups to assess the efficacy and safety of CJM112 in patients with moderate to severe inflammator [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002492-95	Nicht E1
77	2016-004573-40	Multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase IIa study to investigate efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacogenomics of multiple intravenous doses of BI [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004573-40	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
78	2017-000521-13	Double-blind, randomised clinical study comparing efficacy and safety of Clindamycin/Benzoyl Peroxide Gel (10 mg/g + 30 mg/g) (Test) vs. DUAC®10 mg/g + 30 mg/g Gel (Reference) vs. Vehicle in patien [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000521-13	Nicht E1
79	2017-000522-36	Double-blind, randomised clinical study comparing efficacy and safety of Clindamycin/Benzoyl Peroxide Gel (10 mg/g + 50 mg/g) (Test) vs. DUAC® Akne Gel (Reference) vs. Vehicle in patients with pa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000522-36	Nicht E1
80	2017-003191-30	A randomized, subject and investigator blinded, placebo-controlled, multi-center study in parallel groups to assess the efficacy and safety of LYS006 in patients with moderate to severe inflammator [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003191-30	Nicht E1
81	2017-004021-33	A Single Arm Multiple Dose Study to Assess the Efficacy and Safety of ANB019 in Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004021-33	Nicht E2
82	2017-004022-15	A Phase 2, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multiple Dose Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ANB019 in Subjects with Palmoplantar Pustulosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004022-15	Nicht E1
83	2017-004231-37	Multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled, Phase II study to evaluate efficacy, safety and tolerability of BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) presentin [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004231-37	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
84	2018-001925-24	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 Study with Randomized Withdrawal and Retreatment to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Sub [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001925-24	Nicht E1
85	2018-002446-36	AN OPEN LABEL PHASE 2A TRIAL ASSESSING THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF RO5459072 IN MODERATE TO SEVERE PSORIASIS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002446-36	Nicht E2
86	2018-003078-28	Multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase IIb dose-finding study to evaluate efficacy and safety of different subcutaneous doses of BI 655130 in patients with moderate to [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003078-28	Nicht E1
87	2018-003080-56	An open-label, long term extension study to assess the safety and efficacy of BI 655130 treatment in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003080-56	Nicht E2
88	2018-003081-14	Effisayil™ 2: Multi-center, randomized, parallel group, double blind, placebo controlled, Phase IIb dose-finding study to evaluate efficacy and safety of BI 655130 (Spesolimab) compared to placebo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003081-14	Nicht E1
89	2018-003206-58	A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Randomized, Placebo controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar-non-Pustular Psoriasis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003206-58	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
90	2018-004451-20	A multicenter, open label, single-arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of guselkumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (PPP). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004451-20	Nicht E1
91	2020-000189-41	An open-label, single arm, long term trial of Spesolimab treatment in patients with Palmoplantar Pustulosis (PPP) who have completed previous BI Spesolimab trials. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000189-41	Nicht E1
92	2020-003476-41	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ANB019 in the Treatment of Subjects with Ichthyosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003476-41	Nicht E1
93	2021-001447-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Adult Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001447-27	Nicht E2
94	2021-001448-90	A Phase 3, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Adult Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001448-90	Nicht E2
95	2021-003209-22	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 2b Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Orismilast in Adults with Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003209-22	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
96	2021-003029-31	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Ranging Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RIST4721 in Subjects with Palmoplantar Pustulosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003029-31	Nicht E1
97	2021-006931-25	Efficacy and safety of oral roflumilast in the treatment of palmoplantar pustulosis – a randomised controlled trial. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006931-25	Nicht E1
ICTRP			
98	ACTRN12617000369325	A Phase I Study to evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic profile of single and multiple dose of ANB019 in Healthy Subjects and Psoriasis Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000369325	Nicht E1
99	ChiCTR2000037099	The efficacy and safety of amino acids replacement based on metabolomics in generalized pustular psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037099	Nicht E2
100	ChiCTR2000041074	Real-world prospective cohort study to explore the efficacy and safety of IL-17i in the treatment of erythrodermic psoriasis and pustular psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041074	Nicht E2
101	ChiCTR2100042529	Uncovering the pathogenesis of generalized pustular psoriasis based on single-cell RNA sequencing. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042529	Nicht E2
102	ChiCTR2100044690	A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of melatonin combined with acitretin in the treatment of children with generalized pustular psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044690	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
103	ChiCTR-TRC-12003542	A Multi-center, randomized, double-blinded, double-dummy, parallel-controlled clinical trial to determine the efficacy and safety of Tripterygium Glycosides and Acitretin in patients with generalized pustular psoriasis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12003542	Nicht E2
104	CTRI/2019/11/022013	Experiences of patients & spouse of patients with psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/022013	Nicht E2
105	CTRI/2020/01/022844	EFFECT OF AYURVEDIC MANAGEMENT IN THE MANAGEMENT OF PSORIASIS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/01/022844	Nicht E2
106	CTRI/2020/10/028550	Assessing the impact of Nurse led stress management strategies on quality of life, stress and severity of Psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028550	Nicht E2
107	CTRI/2021/12/038550	Evaluation of knowledge, attitude and practice about psoriasis disease and its management among psoriasis patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/12/038550	Nicht E6
108	EUCTR2006-005344-83-DE	A Randomized, Double-blind, Placebo and Active Treatment-Controlled Study in Psoriatic Patients to Assess the Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of a Cream Formulation Containing 3% of P32/98. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005344-83-DE	Nicht E2
109	EUCTR2007-003922-70-DE	Uncontrolled, open Phase IIa study to investigate efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis (PPP) - PPP Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003922-70-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
110	EUCTR2013-003086-34-SE	Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects with Moderate to Severe Chronic Palmoplantar Pustular Psoriasis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003086-34-SE	Nicht E1
111	EUCTR2015-003600-23-GB	Comparing Anakinra versus placebo in the treatment of pustular psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003600-23-GB	Nicht E2
112	EUCTR2017-004021-33-GB	To Assess the Efficacy and Safety of ANB019 in Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004021-33-GB	Nicht E2
113	EUCTR2017-004022-15-DE	A Phase 2, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multiple Dose Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ANB019 in Subjects with Palmoplantar Pustulosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004022-15-DE	Nicht E1
114	EUCTR2017-004231-37-FR	A study to test BI 655130 in patients with a flare-up of a skin disease called Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004231-37-FR	Nicht E2
115	EUCTR2018-003080-56-FR	A 5-year study to test BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis who took part in previous studies with BI 655130. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003080-56-FR	Nicht E2
116	EUCTR2018-003081-14-DE	A study to test whether BI 655130 (Spesolimab) prevents flare-ups in patients with Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003081-14-DE	Nicht E1
117	EUCTR2018-003206-58-DE	A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar Psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003206-58-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
118	EUCTR2018-003206-58-ES	A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar Psoriasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003206-58-ES	Nicht E1
119	EUCTR2018-003206-58-FR	A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Palmoplantar Psoriasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003206-58-FR	Nicht E1
120	EUCTR2020-003476-41-PL	Efficacy and Safety of ANB019 in Subjects with Ichthyosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003476-41-PL	Nicht E1
121	EUCTR2021-001447-27-DE	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Adult Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001447-27-DE	Nicht E2
122	EUCTR2021-001447-27-ES	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Adult Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001447-27-ES	Nicht E2
123	EUCTR2021-001448-90-DE	A Phase 3, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Adult Subjects with Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001448-90-DE	Nicht E2
124	IRCT20100102002954N26	Comparison of the effect of Adalimumab and Methotrexate in the treatment of psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20100102002954N26	Nicht E2
125	IRCT2017072210203N8	Evaluation of Palem topical preparation on psoriasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017072210203N8	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
126	IRCT2018119041699N1	Assessing the effect of self- care program on quality of life in patients with psoriasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2018119041699N1	Nicht E6
127	JPRN-JapicCTI-132305	Study to assess the efficacy, safety and tolerability of secukinumab in Japanese subjects with GPP. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132305	Nicht E2
128	JPRN-jRCT2031210589	Protocol Number; CAIN457L1401. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210589	Nicht E2
129	JPRN-jRCT2041210087	A 5-year study to test BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis who took part in previous studies with BI 655130. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210087	Nicht E6
130	JPRN-jRCTs031180367	The effect of infliximab on endothelial function in patients with psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180367	Nicht E2
131	JPRN-UMIN000007248	A study of collecting comprehensive samples for rare intractable skin diseases in human being. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007248	Nicht E6
132	JPRN-UMIN000009775	Optimal use determination test of GCAP(Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis):Adacolumn Study on twice a week Adacolumn that target pustular psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009775	Nicht E2
133	JPRN-UMIN000021070	Therapeutic effect of granulocyte and monocyte adsorption column (Adacolumn) for refractory skin diseases. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021070	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
134	JPRN-UMIN000027208	A pilot study for the effect of infliximab on endothelial function in patients with psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027208	Nicht E2
135	JPRN-UMIN000032969	Special drug use survey of Tremfya for Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032969	Nicht E2
136	JPRN-UMIN000042865	A study on the treatments and flare frequency of patients with GPP in Japan, and human genome and genetic analysis to research for genetic mutations: Assessment of treatments, flare frequency and research for novel genetic mutations involved in the pathogenesis of GPP. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042865	Nicht E6
137	JPRN-UMIN000044072	Patient and Physicians Experiences and Difference in Perceptions of Living with Generalized Pustular Psoriasis in Japan -A Qualitative Research. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044072	Nicht E6
138	JPRN-UMIN000047383	Experiences and Perceptions of Living with Generalised Pustular Psoriasis in Japan - Difference in Perspective between Patients and Physician. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000047383	Nicht E6
139	NCT00301002	Study to Evaluate the Efficacy of Alefacept to Treat Palmar Plantar Pustulosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00301002	Nicht E1
140	NCT00811005	Fumaric Acid Ester-PUVA Therapy Versus Acitretin -PUVA Therapy in Pustular Palmoplantar Psoriasis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00811005	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
141	NCT01091051	Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Palmo-Plantar Pustular Psoriasis or With Palmo-Plantar Pustulosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01091051	Nicht E1
142	NCT01680159	A Clinical Study of Increased Dose of TA-650 in Patients With Psoriasis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01680159	Nicht E2
143	NCT01794117	Anakinra for Inflammatory Pustular Skin Diseases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794117	Nicht E2
144	NCT01952275	Observational Study of the Genetic Architecture of Neutrophil-Mediated Inflammatory Skin Diseases. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01952275	Nicht E6
145	NCT02008890	Palmoplantar Pustular Psoriasis Efficacy and Safety With Secukinumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02008890	Nicht E1
146	NCT02052609	A Phase 3 Clinical Study of KHK 4827. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052609	Nicht E2
147	NCT02078297	IL-17 Role in Variants of Psoriasis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078297	Nicht E2
148	NCT02343744	An Efficacy and Safety Study of CNTO1959 (Guselkumab) in the Treatment of Participants With Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343744	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
149	NCT02533375	Study to Investigate Efficacy and Safety of Adalimumab in Japanese Subjects With Generalized Pustular Psoriasis (GPP). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533375	Nicht E2
150	NCT03051217	A Study to Test the Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Japanese Subjects With Moderate to Severe Chronic Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051217	Nicht E1
151	NCT03782792	A Study to Test BI 655130 in Patients With a Flare-up of a Skin Disease Called Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03782792	Nicht E2
152	NCT03885089	Infliximab Biosimilar for Intravenous Drip Infusion 100 mg “Pfizer” Drug Use Investigation (Psoriasis). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03885089	Nicht E2
153	NCT03942042	A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants in Japan With Generalized Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03942042	Nicht E2
154	NCT04183881	A Phase 4 Clinical Study of Brodalumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183881	Nicht E2
155	NCT04399837	A Study to Test Whether BI 655130 (Spesolimab) Prevents Flare-ups in Patients With Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04399837	Nicht E2
156	NCT04566471	Palmoplantar Pustulosis and Generalized Pustular Psoriasis: A National Population-based Analysis of Prevalence. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04566471	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
157	NCT05200247	An Expanded Access Trial in Japan to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05200247	Nicht E6
158	NCT05215561	Special Drug Use-results Survey to Evaluate Safety and Efficacy of Cosentyx in Pediatric Patients With PsV, PsA, or GPP. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215561	Nicht E2
159	NCT05239039	An Expanded Access Program in China to Provide Spesolimab to People With a Flare-up in Generalized Pustular Psoriasis Who Have no Other Treatment Options. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05239039	Nicht E6
160	NCT05352893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Subjects With GPP. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05352893	Nicht E2
161	NCT05366855	Long-Term Safety and Efficacy of Imsidolimab (ANB019) in Subjects With Generalized Pustular Psoriasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 15.11.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05366855	Nicht E2

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 4-107 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 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EFFISAYIL® 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung Die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis von Spesolimab im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) mit einem akuten mittelschweren bis schweren Schub
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	EFFISAYIL® 1 ist eine randomisierte, placebokontrollierte multizentrische Phase-II-Studie, bei der Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme Spesolimab und Placebo randomisiert wurden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Protokoll-Amendment 1 (19.07.2019)</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Anzahl der Länder wurde von 8-15 auf 11-20 erhöht. 2. Die Patientenzahl wurde von 27 auf 51 erhöht, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis sowie den klinischen Nutzen besser schätzen zu können. 3. Der ursprünglich ko-primäre Endpunkt GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1 zu Woche 1 ist nun der wichtigste sekundäre Endpunkt. 4. Die Analyse für den wichtigsten sekundären Endpunkt wird analog zu der Analyse des primären Endpunkts durchgeführt. 5. Für die Analyse des primären Endpunkts gilt der Tod nicht mehr als Nichtansprechen, da keine Todesfälle innerhalb der ersten Woche zu erwarten sind. 6. Für das Ausschlusskriterium Tuberkulose wird ein entsprechender Test beim Screening durchgeführt. 7. Patientinnen und Patienten, die sich zuvor einer Immuntherapie zur Vorbeugung einer anaphylaktischen Reaktion unterzogen haben, werden nicht mehr ausgeschlossen. 8. Zusätzliche Fiebmessungen werden durchgeführt und festgehalten. 9. Das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Leberschäden wurde neu definiert und ein zusätzlicher Parameter bezüglich der Aminotransferase hinzugefügt. 10. Das unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse Infusionsbedingte Reaktion wurde auf allgemeine systemische Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeweitet. 11. Bei Patientinnen und Patienten, die in die Verlängerungsstudie übergehen, wurde das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheits-Follow-up bis zum Start dieser Studie verlängert.</p> <p>12. Risankizumab gehört nun zu den eingeschränkten Arzneimitteln.</p> <p><u>Protokoll-Amendment 2 (26.06.2020)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zwei weitere Zielkriterien wurden hinzugefügt: <ol style="list-style-type: none"> a. Veränderung im Vergleich zu Baseline des GPPGA-Gesamtwertes über die Zeit b. Veränderung im Vergleich zu Baseline des GPPGA-Pustelwertes über die Zeit 2. Hinzufügen weiterer Zielkriterien, um die Wirksamkeit von Open-label Spesolimab an Tag 8 zu untersuchen. 3. Ein positiver HBV-DNS-Test beim Screening führt zur Exklusion. 4. Die primäre Analyse wird durchgeführt, sobald alle randomisierten Patientinnen und Patienten 12 Wochen abgeschlossen haben oder früher ausgeschieden sind. Die finale Analyse findet statt, wenn alle Patientinnen und Patienten das Ende der Studie, auch jede Follow-up-Periode, erreicht haben. 5. Eine Sensitivitätsanalyse wird für den primären Endpunkt durchgeführt, wobei in der logistischen Regression nach IL-36RN-Mutation und Baseline GPPGA-Score adjustiert wird. 6. Für stetige sekundäre Endpunkte gelten die Patientinnen und Patienten als Non-Responder, die bis zu dem betrachteten Zeitpunkt Rescue-Medikation oder Open-label Spesolimab erhalten haben. 7. Zur Imputation von fehlenden Werten bei stetigen Endpunkten wird die LOCF-Methode verwendet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien (Screening):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eines der folgenden Kriterien trifft zu: <ol style="list-style-type: none"> a. GPPGA-Score von 0 oder 1 und eine dokumentierte Vorgeschichte einer GPP (nach ERASPEN-Kriterien) unabhängig von einem Vorliegen einer IL-36RN-Mutation mit Fieber und/oder Asthenie und/oder Myalgie und/oder erhöhter C-reaktives-Protein (CRP)-Konzentration und/oder Leukozytose mit peripherer Neutrophilie b. Vorliegen eines mittelschweren bis schweren akuten Schubes der GPP (nach ERASPEN-Kriterien) und eine dokumentierte Vorgeschichte einer GPP (nach ERASPEN-Kriterien) unabhängig

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von einem Vorliegen einer IL-36RN-Mutation mit Fieber und/oder Asthenie und/oder Myalgie und/oder erhöhter CRP-Konzentration und/oder Leukozytose mit peripherer Neutrophilie</p> <p>c. Vorliegen eines ersten akuten Schubes (mittelschwer bis schwer) der GPP mit Fieber und/oder Asthenie und/oder Myalgie und/oder erhöhter CRP-Konzentration und/oder Leukozytose mit peripherer Neutrophilie. In diesem Fall wird die GPP-Diagnose retrospektiv von einem zentralen externen Expertenkomitee bestätigt.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Eine Vorbehandlung mit Retinoiden, Methotrexat oder Ciclosporin ist möglich, muss vor der ersten Gabe der Studienmedikation abgesetzt werden. 3. Männlich oder weiblich, zwischen 18 und 75 Jahren beim Screening 4. Vorliegen einer unterschriebenen Einwilligungserklärung 5. Gebärfähige Frauen sind bereit, hocheffektive Verhütungsmethoden anzuwenden. <p>Einschlusskriterien (Behandlung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfolgreiches Screening (siehe obige Einschlusskriterien) • Vorliegen eines mittelschweren bis schweren akuten Schubes der GPP nach folgender Definition: <ul style="list-style-type: none"> ○ GPPGA-Gesamtwert von mindestens 3 ○ Neue Pustelbildung oder Verschlechterung der bestehenden Pusteln ○ GPPGA-Pustelwert ≥ 3 ○ $\geq 5\%$ der Körperoberfläche mit Erythemen bedeckt und Pusteln vorhanden <p>Ausschlusskriterien (Screening und Behandlung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen des SAPHO-Syndroms • Vorliegen einer primär erythrodermen Psoriasis vulgaris • Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis ohne Vorliegen von Pusteln oder nur Pustelbildung auf den Plaques • Vorliegen einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) aufgrund einer Arzneimittelreaktion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Akut lebensbedrohlicher Schub der GPP oder ein Schub, der intensivmedizinische Behandlung erfordert, nach Einschätzung des Prüfarztes. • Schwere, fortschreitende oder unkontrollierte Lebererkrankung, definiert durch: AST oder ALT oder alkalische Phosphatase >3xULN oder Gesamtbilirubin >2xULN • Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ○ einem während der Studie nicht erlaubten Arzneimittel oder jeglichem Arzneimittel, das nach Ermessen des Prüfarztes die sichere Durchführung der Studie beeinträchtigt ○ Spesolimab oder einem anderen IL-36RN-Inhibitor vor Beginn der Studie • Dosisescalation von Retinoiden, Methotrexat oder Ciclosporin innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation • Beginn einer Behandlung mit Retinoiden, Methotrexat oder Ciclosporin innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation • Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz • Vorliegen einer aktiven systemischen Infektion (Bakterien, Pilze) innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation • Erhöhtes Risiko von infektiösen Komplikationen (z. B. erworbener oder angeborener Immundefekt, Organ- oder Stammzelltransplantation) • Chronische oder akute Infektion, einschließlich HIV oder Hepatitis • Aktive Tuberkulose (Test zu Screening), bei latenter Tuberkulose ist die Teilnahme möglich, wenn diese nach landesspezifischen Verordnungen behandelt wird. • Bekannte Allergie/Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation • Vorliegen oder Verdacht auf maligne Tumore oder entsprechende Vorgeschichte bis zu 5 Jahre vor Screening (außer adäquat behandelte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome oder Gebärmutterhalskarzinom in situ) • Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Arzneimittelstudie (oder weniger als 30 Tage nach Ende einer solchen) • Schwangere Frauen • Größerer chirurgischer Eingriff (z. B. Hüftgelenkersatz, Entfernung von Aneurysmen) bis zu 12 Wochen vor der ersten Gabe der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation oder während des Studienverlaufs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine vorherige oder bestehende Erkrankung (auch chronischer Alkohol- oder Drogenmissbrauch) ausgenommen der GPP, ein chirurgischer Eingriff, eine psychische oder soziale Störung oder auch Laborwerte, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Sicherheit der Patientin oder des Patienten oder die Fähigkeit, an der Studie protokollkonform und bis zum Abschluss teilzunehmen oder die Datenerhebung negativ beeinflussen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	26 Zentren in den folgenden elf Ländern: China, Deutschland, Frankreich, Japan, Malaysia, Schweiz, Singapur, Taiwan, Thailand, Tunesien, Vereinigte Staaten
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Spesolimab-Arm:</u> 900 mg Spesolimab i. v. (Einzeldosis) an Tag 1</p> <p><u>Placebo-Arm:</u> Placebo i. v. (Einzeldosis) an Tag 1</p> <p>Die jeweilige Infusionslösung wird über einen Zeitraum von 90 Minuten intravenös verabreicht.</p> <p>Bei Verschlechterung der Erkrankung kann nach Ermessen des Prüfarztes eine Therapie nach Wahl als Ausweichmedikation zu jedem Zeitpunkt gegeben werden.</p> <p>An Tag 8 ist eine einmalige Gabe von 900 mg Spesolimab Open-label möglich, falls zu Woche 1 ein GPPGA-Score ≥ 2 und ein GPPGA-Pustelwert ≥ 2 vorliegen. Nach Tag 8 bis Woche 12 ist die Gabe einer Einzeldosis Spesolimab als Rescue-Medikation möglich, falls nach einem klinischen Ansprechen (GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1) der GPPGA-Gesamtwert um ≥ 2 Punkte und der GPPGA-Pustelwert auf einen Wert ≥ 2 angestiegen sind. Dies ist nur einmal möglich, bei folgenden Schüben wird Ausweichmedikation nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>Ein GPPGA-Pustelwert von 0 (vollständige Pustelfreiheit) zu Woche 1. Als Non-Responder gelten die, die vor Woche 1 Ausweichmedikation erhalten haben.</p> <p><u>Wichtigstes sekundäres Zielkriterium:</u></p> <p>Ein GPPGA-Score von 0 oder 1 zu Woche 1.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien zu Woche 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GPPASI 75 zu Woche 4 • Veränderung im Vergleich zu Baseline der Pain visuellen Analogskala (VAS) zu Woche 4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im Vergleich zu Baseline des Psoriasis Symptom Scale (PSS) zu Woche 4 • Veränderung im Vergleich zu Baseline des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-Score zu Woche 4 • GPPGA-Score 0 oder 1 zu Woche 4 • GPPGA-Pustelwert 0 zu Woche 4 • GPPASI 50 zu Woche 4 • Prozentuale Veränderung des GPPASI im Vergleich zu Baseline zu Woche 4 <p>Als Non-Responder gelten die Patientinnen und Patienten, die vor Woche 4 Rescue-Medikation und/oder Open-label Spesolimab erhalten haben.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte zu Woche 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GPPASI 50 zu Woche 1 • Prozentuale Veränderung des GPPASI im Vergleich zu Baseline zu Woche 1 <p>Die Definition eines Non-Responders ist analog zum primären Endpunkt.</p> <p><u>Weitere Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Erreichen eines GPPGA-Score 0 oder 1 • Zeit bis zur ersten Pustelfreiheit (GPPGA-Pustelwert 0) • Clinical Global Improvement (CGI) nach dem JDA Severity Index zu Woche 1, Woche 2 und Woche 4 • GPPGA-Score 0 oder 1 nach Visite • GPPGA-Pustelwert 0 nach Visite • Veränderung im Vergleich zu Baseline des GPPGA-Score über die Zeit • Veränderung im Vergleich zu Baseline des GPPGA-Pustelwertes über die Zeit • GPPASI 50 nach Visite • GPPASI 75 nach Visite • Gesamtreduktion des GPPASI über die Zeit • Veränderung im Vergleich zu Baseline des DLQI-Score über die Zeit • Veränderung im Vergleich zu Baseline des FACIT-Fatigue über die Zeit • Veränderung der Schmerz-VAS über die Zeit • Veränderung des PSS-Score über die Zeit • DLQI 0 oder 1 nach Visite • Veränderung der EQ-5D VAS über die Zeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Als Non-Responder gelten die, die vor dem betrachteten Zeitpunkt eine Rescue-Medikation und/oder Open-label Spesolimab erhalten haben.</p> <p>Zur Untersuchung der Wirksamkeit bei Gabe von Open-label Spesolimab an Tag 8 werden folgende Endpunkte betrachtet:</p> <ol style="list-style-type: none"> GPPGA-Pustelwert 0 nach Visite GPPGA-Score 0 oder 1 nach Visite GPPASI 75 nach Visite Veränderung der Schmerz-VAS über die Zeit Veränderung des PSS-Score über die Zeit Veränderung des FACIT-Fatigue über die Zeit GPPASI 50 nach Visite Prozentuale Veränderung des GPPASI über die Zeit <p>Als Non-Responder gelten hier die, die jedwede Rescue-Medikation oder Spesolimab als Rescue-Medikation nach Tag 8 und vor dem betrachteten Zeitpunkt erhalten haben.</p> <p>Zur Untersuchung der Sicherheit werden unerwünschte Ereignisse betrachtet.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Neben den neu hinzugekommenen Zielkriterien in den Protokoll-Amendments, werden zusätzlich folgende weitere Zielkriterien untersucht (22.12.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> GPPGA-Score 0 oder 1 und alle Subscores <3, nach Visite GPPGA-Rötungswert 0 oder 1, nach Visite GPPGA-Schuppungswert 0 oder 1, nach Visite Verringerung des GPPGA-Pustelwertes um mindestens 2 Punkte im Vergleich zu Baseline, nach Visite Verringerung der Schmerz-VAS um mindestens 30 Punkte im Vergleich zu Baseline Prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline aller GPPASI-Subscores (Pusteln, Rötung, Schuppung) Veränderung des EQ-5D (-5L) im Vergleich zu Baseline, über die Zeit PSS-Score 0 nach Visite Verbesserung des FACIT-Fatigue um mindestens 4 Punkte, nach Visite
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Korrelation des primären und des wichtigsten sekundären Endpunkts wird auf Basis der Proof-of-Concept-Studie auf 0,65 geschätzt. Es wird erwartet, dass eine Woche nach Gabe von Spesolimab mindestens 60% der Patientinnen und Patienten einen GPPGA-Pustelwert von 0 und mindestens 60% einen GPPGA-Score von 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder 1 erreichen. Weiter wird angenommen, dass 10% der Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten, ein klinisches Ansprechen vorweisen. Damit ergibt sich mit insgesamt N=51 Patientinnen und Patienten (randomisiert im 2:1-Verhältnis) eine Power von 93,9%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es ist keine Interimanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte via IRT (Interactive Response Technology).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert (Japan vs. Rest der Welt) blockweise in einem 2:1-Verhältnis in die Behandlungsarme Spesolimab und Placebo randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung erfolgte verblindet und unabhängig via IRT.
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?	Siehe oben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Endpunkte beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<ul style="list-style-type: none"> • a) verblindet • b) verblindet • c) verblindet (Patientinnen und Patienten sowie der Prüfarzt blieben hinsichtlich der Randomisierungs-Zuweisung bis zum Datenschnitt der finalen Analysen verblindet.) Die Gabe von Spesolimab an Tag 8 oder als Rescue-Medikation nach Tag 8 erfolgt Open-label.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo gleicht dem Verum optisch und wird gleich verabreicht (intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten)
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Randomized Set Dieses Set schließt alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit ein und dient als Hauptanalyse-Set für die Wirksamkeit.</p> <p>Safety Analysis Set Das SAF beinhaltet alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten werden nach der tatsächlichen Behandlung ausgewertet.</p> <p>Per-Protocol Set Dieses Set schließt alle Patientinnen und Patienten aus dem RS aus, die eine schwerwiegende Protokollverletzung hatten, welche die primären Zielkriterien beeinflussen würden. In regelmäßigen Meetings wurde evaluiert, ob die Protokollverletzung eine schwerwiegende Protokollverletzung war und der Patient deshalb aus dem PPS ausgeschlossen werden musste. Das PPS wird für die Sensitivitätsanalyse der primären und sekundären Endpunkte, die in der Testhierarchie enthalten sind, verwendet.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalysen</u></p> <p>Zur Definition der Non-Responder für die verschiedenen Endpunkte, siehe Abschnitt 6a. Für alle kategorialen Endpunkte wurden Häufigkeiten angegeben, für die stetigen Endpunkte passende deskriptive Statistiken. Falls möglich, wurden 95%-Konfidenzintervalle angegeben.</p> <p><u>Primärer Endpunkt – GPPGA-Pustelwert 0 zu Woche 1</u> Zum Vergleich von Spesolimab mit Placebo wurde der exakte einseitige Suissa-Shuster Z-gepoolte Test basierend auf der RD zum Signifikanzniveau 0,025 angewandt. Fehlende Werte wurden als Non-Response imputiert. Als erste Sensitivitätsanalyse wurde dieser Test auf dem PPS wiederholt und als weitere alternative Imputationsmethoden verwendet, sowie eine logistische Regression adjustiert nach IL-36RN-Mutation und GPPGA-Score zu Baseline angewandt. Eine Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Rest der Welt) wurde deskriptiv durchgeführt. Die Zeit bis zur Pustelfreiheit wurde mittels Kaplan-Meier-Methoden untersucht.</p> <p><u>Wichtigster sekundärer Endpunkt – GPPGA-Score 0 oder 1 zu Woche 1</u> Die Analyse erfolgte analog zu der des primären Endpunkts.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Der Behandlungseffekt der Endpunkte GPPASI 75 zu Woche 4, Veränderung der Schmerz-VAS zu Woche 4, Veränderung der PSS zu Woche 4 und die Veränderung des FACIT-Fatigue zu Woche 4 wurde hierarchisch in dieser Reihenfolge nach der Analyse des primären und des wichtigsten sekundären Endpunkts durchgeführt. Tests wurden nur durchgeführt, wenn deren Nullhypothesen abgelehnt wurde. Die Analyse der binären Endpunkte erfolgte analog zu der des primären Endpunkts. Bei stetigen Endpunkten wurde ein Wilcoxon-Rang-Test angewandt, wobei Non-Respondern der schlechteste Rang zugewiesen wurde (siehe Definition in 6b), andere fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. Ereigniszeitanalysen erfolgten mittels der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte (Open-label Spesolimab zu Tag 8)</u></p> <p>Patientinnen und Patienten wurden in vier Arme aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm 1: nur Placebo • Arm 2: Placebo+OL D8 • Arm 3: nur Spesolimab • Arm 4: Spesolimab+OL D8, <p>wobei der erste Teil die randomisierte Behandlung darstellt und der zweite, ob an Tag 8 Open-label Spesolimab gegeben wurde. Die demografischen Charakteristika wurden zwischen Arm 3 und Arm 4 verglichen. Die Endpunkte über die Zeit wurden für die vier Arme dargestellt. Bei binären Endpunkten wurden fehlende Werte als Non-Response imputiert, bei stetigen Endpunkten wurde die LOCF-Methode angewandt. Der Behandlungseffekt von Spesolimab zu Tag 8 wurde bei diesen Endpunkten untersucht, indem man die Arme 3+4 (randomisiert Spesolimab) Arm 2 (Placebo+OL D8, nur die Visiten ab D8) gegenüberstellt.</p> <p><u>Analyse der Sicherheit</u></p> <p>Die Sicherheit wurde anhand des Auftretens von unerwünschten Ereignissen deskriptiv und ohne das Testen von Hypothesen ausgewertet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für folgende Subgruppen wurden für alle Endpunkte, die in die hierarchischen Teststrategie eingeschlossen sind und für alle Sicherheitsendpunkte Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GPPGA-Pustelwert zu Baseline <4 vs. 4 • GPPGA-Score 3 vs. 4 • IL-36RN-Mutation ja vs. nein <p>Subgruppenanalysen, die nicht für die Sicherheitsendpunkte durchgeführt wurden, sind:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> JDA GPP Severity Index schwer vs. mild oder moderat Plaques Psoriasis zu Baseline ja vs. nein Hintergrundbehandlung vor Randomisierung ja vs. nein <p>Subgruppenanalysen, die für den primären und den wichtigsten sekundären Endpunkt und für die Sicherheitsendpunkte durchgeführt wurden, sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Geschlecht weiblich vs. männlich Alter <65 Jahre vs. ≥65 Jahre BMI <25 kg/m² vs. 25 kg/m² bis 30 kg/m² vs. ≥30 kg/m² Abstammung asiatisch vs. kaukasisch vs. andere <p>Nur für den primären Endpunkt und den wichtigsten sekundären Endpunkt wird eine Analyse für folgende Subgruppe durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> Schmerz-VAS zu Baseline ≤40 vs. >40 <p>Für die Sicherheitsendpunkte kommen folgende Subgruppen hinzu:</p> <ol style="list-style-type: none"> Leberfunktionsstörung ja vs. nein Nierenfunktionsstörung Stufe 1 vs. 2 vs. 3 vs. 4 vs. 5
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a), b) und c): Spesolimab-Arm: N=35 Placebo-Arm: N=18
	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probandin/Probanden/	Studienzeitraum: 20.02.2019-05.01.2021

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Patientin/Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AGEP: akute generalisierte exanthematische Pustulose; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; DNS: Desoxyribonukleinsäure; CGI: Clinical Global Improvement; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRP: C-reaktives Protein; DLQI: dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ERASPEN: European Rare and Severe Psoriasis Expert Network; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; IL-36RN: Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist-Gen IRT: Interactive Response Technology; i. v.: intravenös; JDA: Japanese Dermatological Association; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl Patientinnen und Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; OL D8: Verabreichung von Open-label Spesolimab an Tag8; PPS: Per-Protocol-Set; PSS: Psoriasis Symptom Scale; RD: Risikodifferenz; RS: Randomized Set; SAF: Safety Analysis Set; ULN: Upper Limit of Normal; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

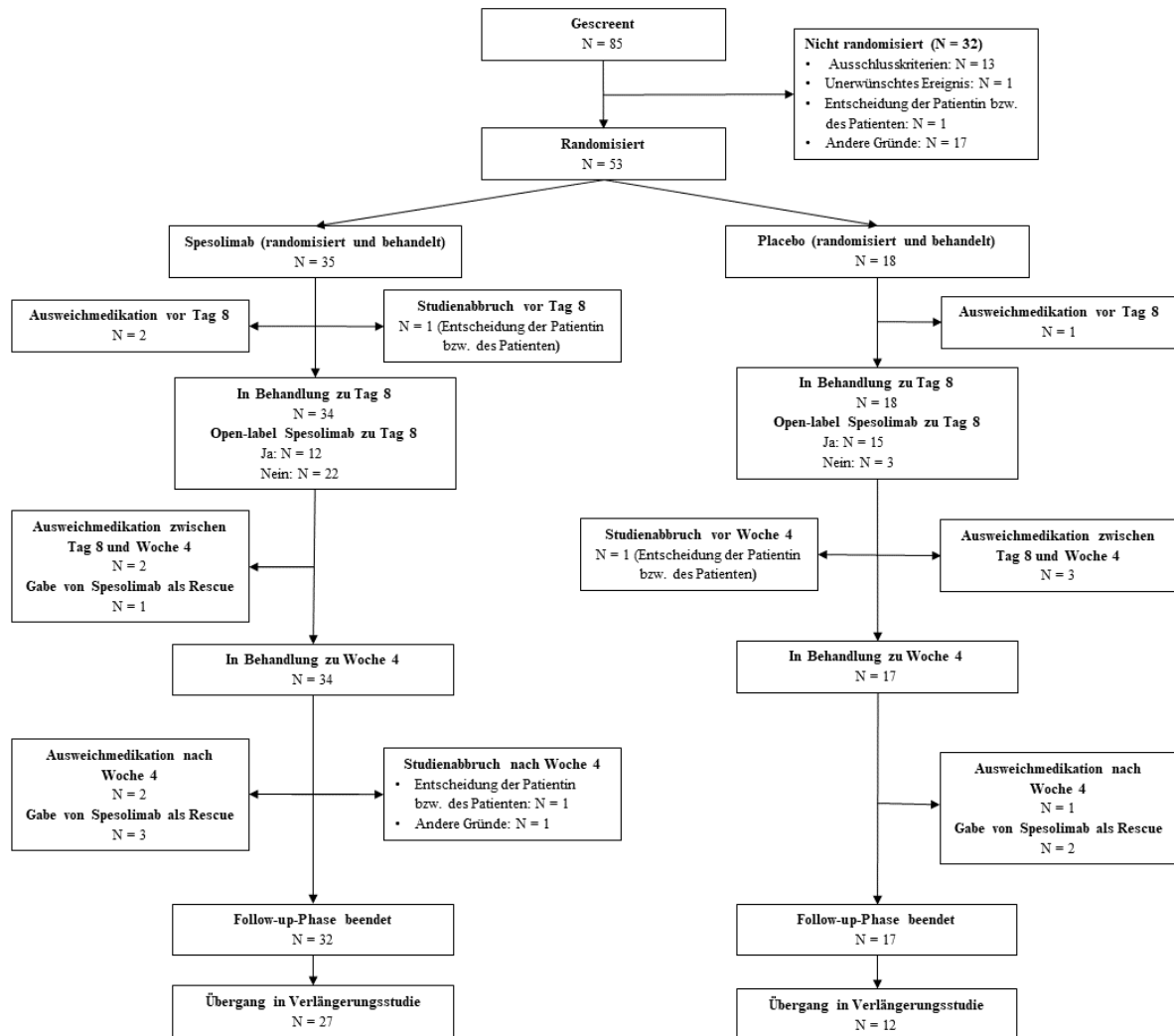


Abbildung 4-21: Flow-Chart der Studie EFFISAYIL® 1

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EFFISAYIL® 1

Studie: EFFISAYIL® 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CTR)	A
Studienprotokoll (CSP)	B
Statistischer Analyseplan (SAP)	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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie EFFISAYIL® 1 ist eine randomisierte, parallele, placebokontrollierte doppelblinde multizentrische Phase-II-Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden mittels eines validierten

Systems, das einen Pseudozufallsgenerator umfasst, im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme randomisiert. Dadurch ist die Randomisierung sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, sowohl die Patientinnen und Patienten, als auch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte waren verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial zum Zeitpunkt Woche 1 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Vollständige Pustelfreiheit und Endpunkte des GPPGA****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL[®] 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung der Endpunkte des GPPGA erfolgte auf dem Randomized Set, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte des GPPGA als niedrig eingestuft.

Endpunkt: GPPASI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL® 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts GPPASI erfolgte auf dem Randomized Set, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt GPPASI als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schmerz-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL® 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts Schmerz-VAS

erfolgte auf dem Randomized Set, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerz-VAS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: FACIT-Fatigue**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL® 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts FACIT-Fatigue erfolgte auf dem Randomized Set, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es

liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACIT-Fatigue als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PSS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL® 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts PSS erfolgte auf dem Randomized Set, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PSS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL[®] 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts EQ-5D VAS erfolgte auf dem Randomized Set, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es

liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: DLQI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL[®] 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts DLQI erfolgte auf dem Randomized Set, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DLQI als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie EFFISAYIL[®] 1 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse erfolgte auf dem Safety Analysis Set, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Insgesamt

wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Siehe separates Dokument.