

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Apremilast (Otezla®)

Celgene GmbH

Modul 4A

Plaque-Psoriasis

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.02.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	23
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	27
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	54
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	68
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	69
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	70
4.3.1.3.1.1 Morbidität.....	70
4.3.1.3.1.1.1 PASI.....	71
4.3.1.3.1.1.2 Pruritus-VAS.....	78
4.3.1.3.1.1.3 ScPGA.....	83

4.3.1.3.1.1.4	NAPSI.....	86
4.3.1.3.1.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	91
4.3.1.3.1.2.1	DLQI.....	92
4.3.1.3.1.2.2	SF-36-MCS und SF-36-PCS	97
4.3.1.3.1.3	Sicherheit	106
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	131
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	144
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	148
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	148
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	148
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	148
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	149
4.3.2.1.3.1	Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT	149
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	152
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	152
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	152
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	153
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	153
4.3.2.2.3.1	Endpunkte – nicht randomisierte vergleichende Studien	153
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	155
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	155
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	155
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	155
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	156
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	156
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	156
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	156
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	158
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	158
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	158
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	173
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	175
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	175
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	175
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	175
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	175
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	177
4.7	Referenzliste.....	179
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		185
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		190

**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 192**

**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in
Studienregistern)..... 193**

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 202

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 241

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Apremilast	15
Tabelle 4-2: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Apremilast	25
Tabelle 4-3: Prä-spezifizierte Subgruppenanalysen der Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010.....	46
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-10: Demographie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-11: Krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-12: Vortherapien und geografische Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-15: Operationalisierung von PASI.....	72
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-17: Ergebnisse zum PASI-75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-18: Ergebnisse zum PASI-50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-19: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des PASI-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Pruritus-VAS.....	78
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Pruritus-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Pruritus-VAS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die absolute Veränderung der Pruritus-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-24: Operationalisierung von ScPGA.....	83
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ScPGA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-26: Ergebnisse zum ScPGA-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-27: Operationalisierung von NAPSI	86
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-29: Ergebnisse zum NAPSI-50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	88
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die relative Veränderung des NAPSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-31: Operationalisierung von DLQI	92
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-33: Ergebnisse zum DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die absolute Veränderung des DLQI-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-35: Operationalisierung von SF-36-MCS und SF-36-PCS	98
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36-MCS und SF-36-PCS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-37: Ergebnisse zum SF-36-MCS $\geq 2,5$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-38: Ergebnisse zum SF-36-PCS $\geq 2,5$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die absolute Veränderung des SF-36-MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die absolute Veränderung des SF-36-PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Sicherheit	108
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-43: Ergebnisse zur Sicherheit (Übersicht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-44: Ergebnisse zur Sicherheit (Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (0-16 Wochen / Sicherheitspopulation)	114

Tabelle 4-45: Ergebnisse zur Sicherheit (Details) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-46: Auftreten der Diarrhoe pro Zeitintervall.....	121
Tabelle 4-47: Ergebnisse zur Sicherheit (Diarrhoe nach höchstem Schweregrad des Patienten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-48: p-Werte der Interaktionstests für die gepoolten Daten der PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 für die Wirksamkeitsendpunkte.....	133
Tabelle 4-49: Ergebnisse zum PASI-50 stratifiziert nach Alter.....	134
Tabelle 4-50: Ergebnisse zum PASI-50 stratifiziert nach Region	136
Tabelle 4-51: Ergebnisse zum ScPGA stratifiziert nach Alter.....	138
Tabelle 4-52: Ergebnisse zum NAPSI-50 stratifiziert nach Geschlecht	140
Tabelle 4-53: Ergebnisse zum DLQI stratifiziert nach Geschlecht.....	142
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	149
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	150
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	150
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	151
Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	151
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	153
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	154
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	154
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	156
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	161
Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	173
Tabelle 4-65: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen.....	178
Tabelle 4-66 (Anhang): Ovid: Suchstrategie MEDLINE	186
Tabelle 4-67 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Embase.....	187
Tabelle 4-68 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane-Datenbanken.....	188
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSOR-008.....	203
Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSOR-009.....	217
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSOR-010.....	230

Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PSOR-008	242
Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PSOR-009	251
Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PSOR-010	260

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Abbildung 2: Design der Studien PSOR-008 und PSOR-009	64
Abbildung 3: Design der Studie PSOR-010.....	64
Abbildung 4: Meta-Analyse für PASI-75 Responder aus RCT; APR30 versus Placebo	76
Abbildung 5: Meta-Analyse für PASI-50 Responder aus RCT; APR30 versus Placebo	77
Abbildung 6: Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung des PASI aus RCT; APR30 versus Placebo	77
Abbildung 7: Meta-Analyse für Pruritus-VAS Responder aus RCT; APR30 versus Placebo	82
Abbildung 8: Meta-Analyse für die absolute Veränderung des Pruritus-VAS aus RCT; APR30 versus Placebo	83
Abbildung 9: Meta-Analyse für ScPGA Responder aus RCT; APR30 versus Placebo	86
Abbildung 10: Meta-Analyse für NAPSI-50 Responder aus RCT; APR30 versus Placebo ...	90
Abbildung 11: Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung des NAPSI aus RCT; APR30 versus Placebo	91
Abbildung 12: Meta-Analyse für DLQI Responder aus RCT; Apremilast versus Placebo.....	96
Abbildung 13: Meta-Analyse für die absolute Veränderung des DLQI aus RCT; Apremilast versus Placebo	97
Abbildung 14: Meta-Analyse für SF-36-MCS Responder aus RCT; Apremilast versus Placebo	104
Abbildung 15: Meta-Analyse für SF-36-PCS Responder aus RCT; Apremilast versus Placebo	105
Abbildung 16: Meta-Analyse für die absolute Veränderung des SF-36-MCS aus RCT; Apremilast versus Placebo	105
Abbildung 17: Meta-Analyse für die absolute Veränderung der SF-36-PCS aus RCT; Apremilast versus Placebo	106
Abbildung 18: Meta-Analyse für Gesamtrate UE aus RCT; Apremilast versus Placebo	123
Abbildung 19: Meta-Analyse für Gesamtrate SUE aus RCT; Apremilast versus Placebo....	123
Abbildung 20: Meta-Analyse für UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte aus RCT; Apremilast versus Placebo	124
Abbildung 21: Meta-Analyse für Diarrhoe aus RCT; Apremilast versus Placebo	124
Abbildung 22: Meta-Analyse für Nausea aus RCT; Apremilast versus Placebo.....	125
Abbildung 23: Meta-Analyse für Erbrechen aus RCT; Apremilast versus Placebo	125
Abbildung 24: Meta-Analyse für Kopfschmerzen aus RCT; Apremilast versus Placebo	126

Abbildung 25: Meta-Analyse für Spannungskopfschmerzen aus RCT; Apremilast versus Placebo	126
Abbildung 26: Meta-Analyse für Infektion aus RCT; Apremilast versus Placebo.....	127
Abbildung 27: Meta-Analyse für Infektion der oberen Atemwege aus RCT; Apremilast versus Placebo	127
Abbildung 28: Meta-Analyse für Nasopharyngitis aus RCT; Apremilast versus Placebo	128
Abbildung 29: Meta-Analyse für Fatigue aus RCT; Apremilast versus Placebo	128
Abbildung 30: Meta-Analyse für Depression aus RCT; Apremilast versus Placebo	129
Abbildung 31: Meta-Analyse für Gewichtsverlust aus RCT; Apremilast versus Placebo ...	129
Abbildung 32: Meta-Analyse für Bluthochdruck aus RCT; Apremilast versus Placebo.....	130
Abbildung 33: Meta-Analyse für Diabetes Mellitus Typ 2 aus RCT; Apremilast versus Placebo	130
Abbildung 34: Meta-Analyse für PASI-50 Responder stratifiziert nach Alter; Apremilast versus Placebo	135
Abbildung 35: Meta-Analyse für PASI-50 Responder stratifiziert nach Region; Apremilast versus Placebo	137
Abbildung 36: Meta-Analyse für ScPGA Responder stratifiziert nach Alter; Apremilast versus Placebo	139
Abbildung 37: Meta-Analyse für NAPS-50 Responder stratifiziert nach Geschlecht; Apremilast versus Placebo	141
Abbildung 38: Meta-Analyse für DLQI Responder stratifiziert nach Geschlecht; Apremilast versus Placebo	143
Abbildung 39: Flow-Chart zu Studie PSOR-008.....	216
Abbildung 40: Flow-Chart zu Studie PSOR-009.....	229
Abbildung 41: Flow-Chart zu Studie PSOR-010.....	240

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
APR (APR30)	Apremilast (Apremilast 30 mg zweimal täglich)
ARR	absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BID	lat. bis in die (zweimal täglich)
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
CDX	Cluster of Differentiation No. X (z. B. CD4, CD5, etc.)
CHMP	Committee For Medicinal Products For Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
(e)CRF	(electronic) Case Report Form ((elektronischer) Prüfbogen)
CXR	Chest Radiograph
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMC	Data Monitoring Committee
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FEM	Fixed Effect Model
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire - Disability Index
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRQoL	Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IVRS	Interactive Voice Response Systems
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes)
LS-PGA	Lattice System Physician's Global Assessment
MACE	Major Adverse Cardiac Events (schwere kardiale Ereignisse)
MAPP	Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
MCS	Mental Component Summary (Mentale Summenskala)
MedDRA	Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities
mITT	modifizierte Intent-to-treat Population
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index (Nagel-Psoriasis-Schweregrad-Index)
NHS	National Health Service
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS	Physical Component Summary (Körperliche Summenskala)
PGA	Physician's Global Assessment
PHQ-8	Patient Health Questionnaire-8
PK	Pharmakokinetik
PPPGA	Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment
PPS	Per Protocol Set
PsA	Psoriasis-Arthritis
Pso	Plaque-Psoriasis
PUVA	Psoralen in Kombination mit UVA-Licht
QW	einmal wöchentlich
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REM	Random Effect Model (Modell mit zufälligen Effekten)
RevMan	Review Manager
RR	relatives Risiko

RT	Röntgenaufnahme des Thorax
SAS Proc Mixed	SAS-Prozedur MIXED
ScPGA	Scalp Physician's Global Assessment
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SF-36	36-item Short-Form Health Survey
SF-36-MCS	SF-36-Mental Component Summary (SF-36 Mentale Summenskala)
SF-36-PCS	SF-36-Physical Component Summary (SF-36 Körperliche Summenskala)
SGB	Sozialgesetzbuch
sPGA	static Physician's Global Assessment
SPI	Salford Psoriasis Index
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TST (PPD)	Tuberculosis Skin Test (Purified Protein Derivative)
UE	unerwünschtes Ereignis
UVA	Ultraviolett A
UVB	Ultraviolett B
VAS	Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)
WHO	World Health Organization
WLQ-25	Work Limitations Questionnaire
WPAI: PSO	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Psoriasis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Apremilast in der Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, zu bestimmen. Die Bewertung erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trials (RCT)), die eine Mindeststudiendauer von acht Wochen aufweisen.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2014-B-006 für das vorliegende Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a).

Datenquellen

Zur Identifizierung aller verfügbaren RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Apremilast dienten zum einen eine Abfrage der internen Daten- und Informationssysteme von Celgene und zum anderen die gemäß Dossiervorlage durchzuführenden Recherchen. Es wurde sowohl eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) durchgeführt, als auch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), PharmNet.Bund und World Health Organization (WHO)- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht über die zur Identifizierung geeigneter Studien eingesetzten Einschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-1. Der Ausschluss einer Studie erfolgte demnach, wenn mindestens eines der Einschlusskriterien verletzt wurde (=Ausschlusskriterium).

Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Apremilast

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.
E2	Intervention	Apremilast in der zulassungskonformen Dosierung (30 mg zweimal täglich oral nach einer initialen Titrierungsphase)
E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung ¹
E4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit
E5	Studientyp	RCT ²
E6	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar.
E7	Studiendauer	≥8 Wochen
<p>¹ Um alle relevanten Apremilast-Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, erfolgte für die Studiensuche keine Einschränkung bzgl. der Vergleichstherapie.</p> <p>² Eingeschlossen werden auch nicht-randomisierte Studien, wenn es sich um die Verlängerungsphase einer für das Dossier relevanten RCT handelt.</p> <p>RCT: Randomized Controlled Trial</p>		

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

Die eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienberichten und aus Publikationen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der Vorgaben der Dossiervorlage. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Apremilast wurden dabei Verzerrungsaspekte der Ergebnisse sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene bewertet:

Das Verzerrungspotenzial der Einzelstudien wurde in tabellarischer Zusammenfassung gemäß Verfahrensordnung als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung lag vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändert hätten. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurde in der Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens berücksichtigt. In diesem Fall wären Sensitivitätsanalysen durchgeführt worden. Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCT.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Als Grundlage für die Nutzenbewertung wurden die drei randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 herangezogen. Die Daten für die Zielpopulation der vorbehandelten Patienten wurden, sofern nötig (bei PSOR-008 und PSOR-009), aus der Gesamtstudienpopulation extrahiert und die Resultate nach 16-wöchiger Behandlungsdauer in einer Meta-Analyse zusammengeführt, auf der die nachfolgende Nutzenbewertung basiert. Zusätzlich wurden die Sicherheitsendpunkte an Woche 52 für die Patienten dargestellt, die zu einem beliebigen Zeitpunkt in den Studien Apremilast 30 mg BID erhalten hatten (ausgenommen PSOR-010, da noch keine Langzeitdaten vorlagen).

Mortalität

Die Plaque-Psoriasis ist eine chronische und keine akut tödlich verlaufende Erkrankung; das Gesamtüberleben war daher kein Endpunkt in den vorliegenden Phase-III-Studien, in denen auch kein Todesfall in der betrachteten Population beobachtet wurde.

Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität wurden als patientenrelevante Endpunkte der Hautbefall, gemessen anhand des PASI (Psoriasis Area and Severity Index), der Juckreiz, ermittelt anhand der Pruritus-VAS (Visuelle Analogskala), sowie der Kopfhaut- bzw. Nagelbefall, gemessen anhand des ScPGA (Scalp Physician's Global Assessment) bzw. NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), herangezogen.

PASI

Zur Bestimmung des PASI werden Intensität und Ausmaß der Hautmanifestationen (Rötung, Schichtdicke und Schuppung) vom Arzt für vier anatomisch unterschiedliche Regionen (Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten) separat beurteilt. Er gilt laut der aktuellen deutschen S3-Leitlinie als objektives Maß zur Bestimmung der Psoriasis-bedingten Morbidität. Eine Verbesserung des PASI um 50% (PASI-50-Ansprechen) gilt als minimales

Therapieansprechen und eine Verbesserung des PASI um 75% (PASI-75-Ansprechen) als klinisch relevant.

Die Analyse zeigte eine signifikante Verbesserung sowohl des PASI-75- als auch des PASI-50-Ansprechens an Woche 16 (PASI-75-Ansprechrates: 31,7% vs. 6,2%; relatives Risiko (RR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 5,31 [2,26; 12,46], p-Wert=0,0001; PASI-50-Ansprechrates: 55,6% vs. 21,8%; RR [95%-KI]: 2,55 [1,50; 4,33], p-Wert=0,0006). Mit Apremilast wird demnach eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Hautbefalls gegenüber Placebo erreicht.

Pruritus-VAS

Der mit den psoriatischen Läsionen verbundene Juckreiz ist laut Patientenaussagen das am stärksten belastende Symptom der Psoriasis-Erkrankung. Zur Messung des Juckreizes wird am häufigsten die Selbsteinschätzung des Patienten auf der Pruritus-VAS von „0“ („kein Juckreiz“) bis „100“ („am stärksten vorstellbarer Juckreiz“), gemessen in mm, angewendet. Eine Abnahme des Skalenwertes um 10 mm bedeutet eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes.

Der Anteil der Patienten, der nach der 16-wöchigen Behandlungsphase eine Verbesserung des Juckreizes um mindestens 10 mm anhand der VAS erreichte, war unter den Apremilast-behandelten Patienten mit 69,6% statistisch signifikant höher als unter den placebobehandelten Patienten mit 43,9% (RR [95%-KI]: 1,60 [1,25; 2,04], p-Wert: 0,0002). Mit Apremilast wird demnach eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des psoriatischen Juckreizes gegenüber Placebo erreicht.

ScPGA

Der Kopfhautbefall durch die Psoriasis stellt eine besondere Belastung für den Patienten dar, zum einen wegen der exponierten Sichtbarkeit, zum anderen wegen der erschwerten Zugänglichkeit für topische Behandlungen. Außerdem ist der Kopfhautbefall ein Kriterium des Europäischen Konsensus für die Hochstufung einer laut PASI leichten Psoriasis zu einer mittelschweren bis schweren Psoriasis, die einer systemischen Therapie bedarf.

Die Analyse ergab nach 16-wöchiger Behandlungsdauer einen signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo bezüglich des Erreichens von 0 (symptomfrei) oder 1 (nahezu symptomfrei) im ScPGA (43,9% vs. 20,5%; RR [95%-KI]: 2,11 [1,50; 2,97], p-Wert: <0,0001), ermittelt bei Patienten, deren Plaque-Psoriasis im Bereich der Kopfhaut zu Studienbeginn als mindestens mittelschwer eingestuft wurde (ScPGA 3 oder mehr).

NAPSI

Der Nagelbefall bedeutet einen zusätzlichen Leidensdruck für die Patienten und ist häufig mit Schmerzen und Funktionseinschränkungen verbunden. Wegen der besonderen Belastung durch die Nagelbeteiligung wird diese laut des europäischen Konsensus als zusätzliches Kriterium zur Definition der Schwere einer Psoriasis herangezogen. So wird eine leichte Form der Psoriasis durch besondere Expositionen, wie Befall der Nägel, zu einer

mittelschweren bis schweren Psoriasis hochgestuft, um sie damit einer systemischen Behandlung zugänglich zu machen.

Nach 16-wöchiger Behandlung mit Apremilast fanden sich in den drei Studien im Vergleich zu Placebo signifikant höhere Ansprechraten im Bereich der Nagel-Psoriasis. So erreichten 32,7% der Patienten unter Apremilast-Gabe und nur 14,9% unter Placebo ein NAPSI-50-Ansprechen (RR [95%-KI]: 2,12 [1,43; 3,14]; p-Wert: 0,0002).

Zusammenfassung zur Morbidität

Die Reduktion des Hautbeschwerdebildes und der begleitenden Symptome sind wichtige patientenrelevante Ziele in der Therapie der Psoriasis. Die durch die Behandlung mit Apremilast erreichte signifikante Verbesserung des Hautbefalls, gemessen als PASI-75- und PASI-50-Ansprechen gegenüber Placebo, und auch die signifikante Reduktion des Juckreizes bedeuten eine Linderung des Hautbeschwerdebildes, das in der Psoriasis als schwerwiegendes Symptom zu werten ist. Unterstützt wird dieser Befund durch die signifikanten Verbesserungen der Läsionen an Kopfhaut und Nägeln, die aufgrund der Exposition und Funktionseinschränkung eine besondere Belastung darstellen.

Dies ist gleichbedeutend mit einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Unter Berücksichtigung der Endpunktkategorie schwere Symptomatik und aufgrund der Größe des beobachteten Effektes lässt sich für Apremilast hinsichtlich der Morbiditätsparameter ein bedeutsamer medizinischer Nutzen, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia, ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels der Zielgrößen Dermatology Life Quality Index (DLQI) und des 36-item Short Form Health Survey (SF-36) dokumentiert.

DLQI

Der DLQI wird von der deutschen S3-Leitlinie für die Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen primär empfohlen. Er beinhaltet zehn Fragen, mit denen sechs Dimensionen abgedeckt werden. Der Gesamtscore kann Werte von „0“ („keine Beeinträchtigung“) bis „30“ („stärkste Beeinträchtigung“) annehmen (Nast et al., 2011). Eine 5-Punkt-Verbesserung gilt als minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied.

Nach der 16-wöchigen Behandlungsphase erreichten in den drei Studien 69,6% der Apremilast-behandelten Patienten mindestens eine 5-Punkte-Verbesserung des DLQI, gegenüber 36,0% der placebobehandelten Patienten (RR [95%-KI]: 1,91 [1,31; 2,79]; p-Wert: 0,0008). Dies spiegelt die signifikante Überlegenheit von Apremilast gegenüber Placebo beim Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität wider.

SF-36

Der SF-36 ist ein generischer Patientenfragebogen zur Erhebung der Lebensqualität. Es werden acht Subskalen gebildet, daraus können zwei Summenskalen berechnet werden. Die

Physical Component Summary (PCS, Körperliche Summenskala) schließt die Domänen-Scores für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die Mental Component Summary (MCS, Mentale Summenskala) gehen wiederum die Domänen-Scores für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Der SF-36 ist als generisches Instrument geeignet sowohl zur Messung des Therapieerfolgs, als auch um den Gesundheitsstatus verschiedener Erkrankungen zu vergleichen. Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ist, aufgrund des Schamgefühls, besonders die MCS relevant.

Der Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo war bezüglich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 um mindestens 2,5 Punkte nach 16 Wochen in beiden Summen-Scores statistisch signifikant: SF-36-PCS (39,8% vs. 29,6%; RR [95%-KI]: 1,36 [1,01; 1,82]; p=0,04); SF-36-MCS (46,3% vs. 36,6%; RR [95%-KI]: 1,29 [1,06; 1,57]; p-Wert: 0,010).

Die klinisch relevanten Verbesserungen sowohl der SF-36-MCS als auch der SF-36-PCS, die durch die Behandlung mit Apremilast erreicht wurden, resultieren für den Patienten in einer deutlich verbesserten psychischen und körperlichen Lebensqualität.

Zusammenfassung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Ergänzung zu rein objektiven klinischen Bewertungen stellt eine wichtige und patientenrelevante Zielgröße zur Messung des Therapieerfolgs bei Psoriasis-Patienten dar. Aufgrund der spürbaren Linderung der Symptome, die sich in einer Verbesserung in den angewendeten Instrumenten widerspiegelt, liegt ein bedeutsamer medizinischer Nutzen in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia, vor.

Sicherheit

Die Sicherheit von Apremilast wird durch Erhebung der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), der Zahl an Abbrüchen der Studienmedikation wegen UE und der Zahl an UE, die zum Tode führten, dokumentiert. Zusätzlich wurden die bereits in den Studienberichten PSOR-008/PSOR-009 definierten UE von besonderem Interesse (Infektionen, suizidale Gedanken und Verhalten, MACE (Major Adverse Cardiac Events; schwere kardiale Ereignisse), maligne Erkrankungen) dargestellt. Darüber hinaus wurden weitere UE betrachtet, die aufgrund der Psoriasis-Erkrankung, durch die mit ihr einhergehenden Komorbiditäten und durch die eingesetzten Therapien als relevant eingestuft wurden: Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerz, Fatigue, Depressionen, Gewichtsverlust, Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 und Hypercholesterinämie.

Apremilast zeigte eine statistisch signifikant erhöhte Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) zu Woche 16, die unter Berücksichtigung, dass hier ein aktiver Wirkstoff gegen Placebo verglichen wird, vergleichsweise gering ausfiel (69,4% vs. 60,5%; RR [95%-KI]: 1,14 [1,02; 1,29]; p=0,03). Die UE waren zumeist von milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Behandlungswochen auf.

Die Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse (SUE) war nach 16-wöchiger Apremilast-Behandlung ähnlich gering wie unter Placebo (2,9% vs. 2,0%) und es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu verzeichnen (RR [95%-KI]: 1,23 [0,44; 3,40]; p=0,70).

Durch die Behandlung mit Apremilast kam es im Vergleich zur Behandlung mit Placebo nach 16 Wochen nicht zu signifikant vermehrten Abbrüchen der Studienmedikation wegen UE (4,7% vs. 4,3%; RR [95%-KI]: 0,98 [0,47; 2,02]; p=0,95). In den drei Studien traten keine Todesfälle in der betrachteten Population auf.

Die Gesamtraten der UE, der SUE und der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE stiegen von Woche 16 im Apremilast-Arm zu Woche 52 nur geringfügig an, vor allem wenn berücksichtigt wird, dass sich der Beobachtungszeitraum im Vergleich zu Woche 16 mehr als verdreifachte (Woche 16 / 52: UE: 69,4% / 81,4%, SUE: 2,9% / 6,0%, Abbrüche der Studienmedikation: 4,7% / 7,3%). Dies zeigt, dass Apremilast auch in der Langzeitanwendung über 52 Wochen ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Außer für Diarrhoe ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apremilast und Placebo für einzelne in der Indikation relevante Sicherheitsendpunkte. Zu Woche 16 betrug die Häufigkeit für Diarrhoe bei den Apremilast-Patienten 17,2%, bei den Placebo-Patienten 7,4% (RR [95%-KI]: 2,15 [1,22; 3,78]; p=0,008). Die Ereignisse waren zumeist milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Wochen der Behandlung auf (siehe auch European Public Assessment Report (EPAR): „During the Treatment Duration Period Weeks 0 to 16, most TEAEs of diarrhoea [...] occurred within the first 2 weeks of treatment and resolved within 4 weeks of onset. – Während der 16-wöchigen Behandlungsphase traten die meisten Ereignisse an Diarrhoe [...] in den ersten beiden Behandlungswochen auf und klangen innerhalb von 4 Wochen ab“ (European Medicines Agency, 2014)). Zu Woche 52 betrug die Rate unter Apremilast für Diarrhoe 20,1%, was einen nur geringen Anstieg gegenüber Woche 16 darstellt, vor allem wenn berücksichtigt wird, dass sich der Beobachtungszeitraum mehr als verdreifachte.

Die Analysen der anderen untersuchten UE zeigten keine weiteren statistisch signifikanten Ergebnisse. Diese beinhalten Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerzen, Fatigue, Depressionen, Gewichtsverlust, Infektionen aller Art (inklusive Infektionen der oberen Atemwege und opportunistischer Infektionen), suizidale Gedanken und Verhalten, schwere kardiale Ereignisse und maligne Erkrankungen. Auch gab es keine Hinweise für eine Erhöhung von mit Psoriasis assoziierten Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie. Dies ist im besonderen Maße hervorzuheben, da in einem Vergleich Verum versus Placebo bzgl. der Sicherheit statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Apremilast hätten erwartet werden können.

Zusammenfassung zur Sicherheit

Apremilast zeigt im zugelassenen Anwendungsgebiet in der Indikation Plaque-Psoriasis eine gute Verträglichkeit und ein gutes Sicherheitsprofil im Untersuchungszeitraum. Abgesehen von Diarrhoe ist Apremilast in keinem der Sicherheitsaspekte gegenüber Placebo statistisch

signifikant unterlegen. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren von milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Wochen der Behandlung auf. Typische Nebenwirkungen anderer in der Indikation eingesetzter Therapeutika waren unter Apremilast nicht signifikant häufiger als unter Placebo. Auch bekannte Komorbiditäten der Plaque-Psoriasis traten nicht gehäuft auf. Außerdem waren die UE-Raten von Apremilast im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis mit dem Anwendungsgebiet der Psoriasis-Arthritis vergleichbar, was zusätzlich das gute Sicherheitsprofil von Apremilast unterstützt.

Insgesamt ergibt sich daher für Apremilast in der Nutzendimension Sicherheit kein Schaden gegenüber Placebo.

Subgruppen

Es gab keinen Anhaltspunkt für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den untersuchten Subgruppen. Somit gibt es auch keine Hinweise auf Teilpopulationen innerhalb der betrachteten Population, für die ein abweichender medizinischer Nutzen besteht.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Apremilast erreicht eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit. Die Symptomlast der Patienten wird durch die Verbesserung des Krankheitsbildes - insbesondere auch an schwer zugänglichen bzw. sehr exponierten Körperstellen wie der Kopfhaut und den Nägeln - und der damit einhergehenden Symptome deutlich gesenkt, was sich in einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse der Meta-Analysen der drei Phase-III-Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 in Anbetracht der Relevanz der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und der guten Verträglichkeit einen bedeutsamen medizinischen Nutzen von Apremilast, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia.

Der G-BA hat im Rahmen der Nutzenbewertung Biologika (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekimumab) als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt. Die systematische bibliographische Literaturrecherche und auch die Studienregisterrecherche zu Apremilast haben keine direkten Vergleichsstudien zu den als zVT definierten Biologika ergeben. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT ist daher auf Basis kontrollierter Vergleichsstudien gemäß der Verfahrensordnung nicht belegbar.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung

Ziel des Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Apremilast in der Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, zu bestimmen. Die Bewertung erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis randomisierter kontrollierter Studien, die eine Mindeststudiendauer von acht Wochen aufweisen (European Medicines Agency, 2004). Die einzelnen Komponenten dieser Fragestellungen (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens hat der G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2014-B-006 für das vorliegende Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Population

Für dieses Nutzendossier wird die Patientenpopulation gemäß Zulassung herangezogen.

Bezogen auf das Anwendungsgebiet A (Plaque-Psoriasis) ist die Zielpopulation für Apremilast durch erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis charakterisiert, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

Intervention

Bei der untersuchten Intervention handelt es sich um Otezla[®], eine Filmtablette zur oralen Anwendung mit dem Wirkstoff Apremilast.

Es wird zweimal täglich eine Tablette zusammen mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Die empfohlene zulassungskonforme Dosierung beträgt 30 mg zweimal täglich oral nach einer initialen Titrierungsphase (Tag 1: 10 mg morgens, Tag 2: 10 mg BID, Tag 3: 10 mg morgens und 20 mg abends, Tag 4: 20 mg BID, Tag 5: 20 mg morgens und 30 mg abends, ab Tag 6: 30 mg BID).

Vergleichstherapie

Im Rahmen der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2014-B-006 hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a):

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

Um alle relevanten Apremilast Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, erfolgte für die Studiensuche keine Einschränkung bzgl. der Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4-2).

Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der beschriebenen Indikation wurden Studien berücksichtigt, die mindestens einen für den Therapieerfolg in der Behandlung der Plaque-Psoriasis patientenrelevanten Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit berichten.

Die Auswahl geeigneter Erhebungsinstrumente und die Begründung, weshalb die verwendeten Erhebungsinstrumente im betrachteten Kontext Aussagen zu den patientenrelevanten Nutzendimensionen zulassen, finden sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Eingeschlossen wurden auch nicht-randomisierte Studien, wenn es sich um die Verlängerungsphase einer für das Dossier relevanten RCT handelte.

Publikationstyp

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte oder Vollpublikationen berücksichtigt, die dem dem Consolidated Standards of Reporting Trials- (CONSORT) Standard (RCT) genügen. Darüber hinaus können auch Studien berücksichtigt werden, für die ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vorliegt.

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen werden Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Poster vorliegen. Diese Publikationstypen werden als nicht ausreichend für eine Bewertung der Studie angesehen.

Studiendauer

Entsprechend der Leitlinien des CHMP (*Committee For Medicinal Products For Human Use*) zur klinischen Prüfung von medizinischen Produkten zur Behandlung der chronischen Plaque-Psoriasis wird generell eine Mindest-Studiendauer von 8-12 Wochen für den Nachweis der Wirksamkeit empfohlen, wobei gewisse Anpassungen entsprechend der Pharmakodynamik und dem Wirkungseintritt der Substanz erfolgen sollten (European Medicines Agency, 2004).

Da bei Apremilast mit einem schnellen Eintritt der Wirksamkeit zu rechnen ist, werden zur Feststellung des medizinischen Nutzens / Zusatznutzens Studien ab einer Studiendauer von acht Wochen berücksichtigt.

Eine Übersicht über die Einschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-2. Der Ausschluss einer Studie erfolgte demnach, wenn eines der Einschlusskriterien verletzt wurde (= Ausschlusskriterium).

Tabelle 4-2: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Apremilast

Einschlusskriterien		
E1	Population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben
E2	Intervention	Apremilast in der zulassungskonformen Dosierung (30 mg zweimal täglich oral nach einer initialen Titrierungsphase)
E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung ¹
E4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit
E5	Studientyp	RCT ²
E6	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar.
E7	Studiendauer	≥8 Wochen

¹ Um alle relevanten Apremilast Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, erfolgte für die Studiensuche keine Einschränkung bzgl. der Vergleichstherapie

² Eingeschlossen werden auch nicht-randomisierte Studien, wenn es sich um die Verlängerungsphase einer für das Dossier relevanten RCT handelt.

PUVA: Psoralen und UV-A Phototherapie; RCT: Randomized Controlled Trials

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor

ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Apremilast wurde am 13.01.2015 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen. Auch eine Einschränkung auf bestimmte Studientypen fand nicht statt.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Apremilast für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens berücksichtigt wurden, wurde am 13.01.2015 eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den gängigen medizinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (Suchportal der World Health Organization [WHO]) durchgeführt.

Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen. Auch eine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps fand nicht statt.

Die einzelnen Suchstrategien für jede Studienregisterabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel identifizierten Studien wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig von zwei Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen aus Titel, Abstract und Volltext bzw. aus dem Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegten Dokumenten, wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen. Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion aufgelöst.

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 eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte

anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienberichten und aus Publikationen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention To Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und Drop-outs

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung war zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage veränderten.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung lag vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändert hätten. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurde in der Bewertung berücksichtigt. In diesem Fall wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCT.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Generell erfolgte die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements, welche in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt werden. Die Beschreibung erfolgte gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² 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.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien zusammengefasst. Folgende Patientencharakteristika wurden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Gewicht, Body Mass Index (BMI), ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, krankheitsspezifische Charakteristika der Plaque-Psoriasis und die Vorbehandlung. Die Anzahl der Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, wurde ebenfalls dargestellt.

Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (Standard Deviation [SD]) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der in den Studienberichten vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei wurden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler und entsprechende Mittelwertdifferenzen berichtet. Für dichotome Zielvariablen wurden zusätzlich zu den Anteilen das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) berechnet (einschließlich 95%-Konfidenzintervall (KI)). Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Alle Effektmaße wurden mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben.

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen sollten berücksichtigt werden:

Mortalität:

Die Plaque-Psoriasis ist eine chronische und keine akut tödlich verlaufende Erkrankung, und das Gesamtüberleben wurde deshalb nicht als prädefiniertes Endpunkt in den vorliegenden Phase-III-Studien erhoben. Die Anzahl der tödlichen unerwünschten Ereignisse wird unter der Nutzendimension Sicherheit diskutiert.

Morbidität:

- Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
- Pruritus-Visual Analog Scale (VAS)
- Scalp Physician's Global Assessment (ScPGA)
- Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)

Sicherheit:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- Abbruch der Studienmedikation wegen UE
- UE, die zum Tode führten
- Diarrhoe
- Nausea
- Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Spannungskopfschmerz
- Infektionen
- Opportunistische Infektionen
- Infektionen der oberen Atemwege
- Nasopharyngitis
- Fatigue
- Depressionen
- Suizidale Gedanken und Verhalten
- MACE (Major Adverse Cardiac Events (schwere kardiale Ereignisse))

- Gewichtsverlust
- Bluthochdruck
- Diabetes Mellitus Typ 2
- Hypercholesterinämie
- Maligne Erkrankungen

Alle betrachteten Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft, da sie die krankheitsbedingte Morbidität inklusive patientenrelevanter Therapieziele abbilden und umfassend den Gesundheitszustand des Patienten beschreiben.

Zielgrößen zur Verbesserung der Morbidität

Die Plaque-Psoriasis ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die mit Rötung, Jucken und Schuppung der betroffenen Haut einher geht (Robert-Koch-Institut, 2002). Dabei ist der empfundene Juckreiz das für die Patienten körperlich belastendste Symptom (Lebwohl et al., 2014). Oft manifestiert sich die Erkrankung auch an exponierten Körperstellen, wie den Nägeln und der Kopfhaut der Patienten (Krueger et al., 2001; Augustin et al., 2010). Zusätzlich zur schmerzhaften und funktionellen Beeinträchtigung durch den Nagelbefall, stellen diese offen sichtbaren Bereiche ein großes psychosoziales Problem dar. Die Einbuße an Lebensqualität, die Psoriasis-Patienten durch die empfundene Stigmatisierung erleiden, ist ähnlich oder schlimmer als die Lebensqualitätsbeeinträchtigung bei Erkrankungen wie Arthritis, Depression, Myokardinfarkt oder Krebsleiden (Rapp et al., 1999).

PASI

Der PASI - 1978 von Fredriksson und Pettersson entwickelt - gilt als das adäquateste Instrument zur Erfassung der psoriatischen Läsionen und damit zur Bestimmung des Schweregrades der Hautbeteiligung.

Zur Bestimmung des PASI werden die Intensität und das Ausmaß der Hautmanifestationen vom Arzt für vier anatomisch unterschiedliche Regionen (Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten) separat beurteilt. Die Intensität von Rötung, Schuppung und Schichtdicke wird jeweils auf einer 5-Punkte-Skala bewertet, wobei „0“ keine, „1“ leichte, „2“ mittlere, „3“ schwere und „4“ sehr schwere Beteiligung bedeuten. Dem prozentualen Befall der jeweiligen Körperregion wird ein numerischer Wert 0-6 zugeordnet, wobei 0 = keine Beteiligung, 1 = 1-9%, 2 = 10-29%, 3 = 30-49%, 4 = 50-69%, 5 = 70-89% und 6 = 90-100% Körperoberflächen-Beteiligung entspricht. Bei der Berechnung des PASI werden die Körperregionen entsprechend ihres Anteils an der gesamten Körperoberfläche berücksichtigt. Die PASI-Skala erstreckt sich von 0 bis 72, wobei Werte >40 selten erreicht werden (Mrowietz und Reich, 2009). Über den PASI wird der Schweregrad einer Plaque-Psoriasis-Erkrankung definiert, aus dem sich die Behandlungsempfehlung ableitet (Schmitt und Wozel, 2005). Ein PASI>10 gilt gemäß deutscher S3-Leitlinie als mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis und stellt damit eine Voraussetzung für die systemische Behandlung (BSA>10% oder PASI>10) dar (Nast et al., 2011).

Die PASI-Verbesserung gilt als Standard zur Messung des Therapieerfolges. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie für Plaque-Psoriasis wird in Studien eine mindestens 75%ige Reduktion des PASI-Scores (PASI-75) nicht nur als klinisch relevant, sondern darüber hinaus als für den Patienten relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments angesehen (Nast et al., 2011). Der PASI-50, der entsprechend eine 50%ige Verbesserung des PASI-Scores bedeutet, gilt als Mindestziel für ein erfolgreiches Therapieansprechen (Nast et al., 2011).

Ein Nachteil des PASI ist die geringe Sensitivität bei geringem Hautbefall (Spuls et al., 2010) und die mangelnde Berücksichtigung besonderer Lokalisationen, wie Hand / Fuß, Nägel, Gesicht und Genitalien. Trotz dieser Einschränkung stellt der PASI insgesamt das am besten validierte Instrument zur Messung des Schweregrades der Plaque-Psoriasis dar, weist eine gute Reproduzierbarkeit auf (Test-Rest-Variabilität <2%) (Weisman et al., 2003) und zeigt eine gute Korrelation mit anderen somatischen Messinstrumenten, wie z. B. dem Physician's Global Assessment (PGA), dem Lattice System Physician's Global Assessment (LS-PGA) und dem Salford Psoriasis Index (SPI) (Puzenat et al., 2010). Als objektives Maß zur Bestimmung der krankheitsbedingten Morbidität ist der PASI mit seiner Erfassung der Intensität und des Ausmaßes der Hautmanifestationen an Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten, als eindeutig patientenrelevanter Endpunkt in der Psoriasis zu sehen.

In den vorliegenden Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 wurde der PASI-75 als primärer Endpunkt erhoben. Als weitere Endpunkte wurden der PASI-50 sowie die prozentuale Verbesserung des PASI zum Ausgangswert betrachtet (Celgene Corporation, 2013a; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2014b).

Pruritus-VAS

Die Entzündungsreaktionen der Plaque-Psoriasis sind mit Rötungen, Schmerzen und Juckreiz verbunden. Darunter wird der Juckreiz vom Patienten als die seine Lebensqualität am stärksten beeinträchtigende Empfindung wahrgenommen (Lebwohl et al., 2014).

Der Psoriasis-bedingte Juckreiz wird über eine visuelle Analogskala (VAS) erfasst, bei der der Patient eine Selbsteinschätzung des Juckreizes der vergangenen Woche von „0“ (kein Juckreiz) bis „100“ (am stärksten vorstellbarer Juckreiz) auf einer 100 mm-Skala vornimmt. Eine Abnahme des Skalenwertes bedeutet eine Verbesserung des Juckreizes. Die VAS ist die am häufigsten genutzte Methode zur Messung des Juckreizes, da sie eine leichte und schnelle Einschätzung ermöglicht (Langner und Maibach, 2009; Reich et al., 2012). Die Verbesserung von 10 mm auf der Skala wird aufgrund von mehrfachen Evaluierungen im Schmerzbereich als minimale klinisch bedeutsame Verbesserung angesehen (Dworkin et al., 2008).

Da dieses Instrument zur Beurteilung der Psoriasis-Symptomatik aus Sicht des Patienten dient, ist die Pruritus-VAS als patientenrelevant anzusehen.

In den vorliegenden Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 wird der Anteil der Patienten bestimmt, der eine Reduzierung der Pruritus-VAS um mindestens 10 mm erreichen,

sowie die Veränderung des VAS-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert (Celgene Corporation, 2013a; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2014b).

ScPGA

Die Kopfhaut ist die häufigste Stelle, an der sich die Psoriasis manifestiert. 80% der Psoriasis-Patienten sind davon betroffen und vier Fünftel von ihnen berichten eine Beeinträchtigung in der Lebensqualität durch die Kopfhaut-Psoriasis (Krueger et al., 2001). Praktische Herausforderungen ergeben sich durch die besondere Lokalisation, die einerseits den Zugang für eine topische Behandlung erschwert, andererseits aber nach außen prominent sichtbar und dadurch für die Selbstwahrnehmung des Patienten sehr negativ ist. Wie der Nagelbefall stellt der Kopfhautbefall deshalb eine besondere Belastung dar und ist ebenfalls ein Kriterium des Europäischen Konsensus für die Hochstufung einer laut PASI leichten zu einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis mit entsprechender Indikation für eine systemische Behandlung (Mrowietz et al., 2011).

Da der PASI besondere Lokalisationen der Läsionen wie Nägel und Kopfhaut nicht berücksichtigt, ist es sinnvoll, für diese exponierte Körperregion eine separate Bewertung vorzunehmen.

In den vorliegenden Phase-III Studien wird der Kopfhaut-PGA (ScPGA) angewendet, um die Kopfhautbeteiligung - sofern zu Studieneinschluss vorhanden - zu erfassen. Die 6-Punkte-Skala reicht von 0 bis 5, wobei 0 für ein erscheinungsfreies Kopfhautbild steht, 5 für eine sehr schwere Kopfhaut-Psoriasis.

Da die Kopfhaut eine exponierte Lokalisation der Hautläsionen darstellt, wodurch die Lebensqualität des Patienten durch die psychische Belastung der Stigmatisierung stark vermindert ist, stellt die Erfassung des Kopfhautbefalls ein wichtiges Kriterium sowohl zur Einordnung des Schweregrades als auch des Behandlungserfolges dar. Die Verbesserung des Kopfhautbefalls, gemessen als ScPGA, ist deshalb als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

In den Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 wurde die Anzahl an Patienten ermittelt, die - ausgehend von einem ScPGA-Wert von 3 oder höher - nach einem bestimmten Beobachtungszeitraum eine Verbesserung des ScPGA-Wertes zu 0 (symptomfrei) oder 1 (fast symptomfrei) aufwiesen (Celgene Corporation, 2013a; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2014b).

NAPSI

Eine Nagelbeteiligung tritt zu etwa 40-70% bei Psoriasis auf und ist wie alle sichtbaren psoriatischen Manifestationen mit einem zusätzlichen Leidensdruck für den Patienten verbunden. Es können darüber hinaus funktionelle Störungen und Schmerzen bestehen, die teils berufliche Konsequenzen haben (Augustin et al., 2010). Wegen der besonderen Belastung durch die Nagelbeteiligung wird diese laut des europäischen Konsensus als zusätzliches Kriterium zur Definition der Schwere einer Plaque-Psoriasis herangezogen. So wird eine leichte Form der Plaque-Psoriasis durch besondere Expositionen wie Befall der

Nägel, zu einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis hochgestuft, um sie damit einer systemischen Behandlung zugänglich zu machen (Mrowietz et al., 2011).

Zur Beurteilung eines Therapieerfolges bezüglich des Nagelbefalls wurde der NAPSI eingeführt. Dazu wird ein Daumen oder ein Fingernagel, der am stärksten betroffen ist, bewertet. Die jeweils vorhandenen Läsionen von Nagelmatrix und Nagelbett eines ausgewählten Nagels werden getrennt gezählt. Dabei wird der Nagel in vier Quadranten eingeteilt, von denen jeder darauf geprüft wird, ob eine Veränderung von Nagelmatrix oder Nagelbett vorliegen. Jeder Nagel erhält einen Score für Nagelbett-Psoriasis (0-4) und einen für die Nagelmatrix-Psoriasis (0-4), je nachdem wie viele Quadranten betroffen sind. Die Summe daraus ergibt den Score für den Nagel (0-8). Das Verfahren wurde von Rich et al. entwickelt, ist einfach anzuwenden und wurde von einer weiteren Arbeitsgruppe mit mittlerer bis guter Übereinstimmung bestätigt (Rich und Scher, 2003; Aktan et al., 2007). Der NAPSI stellt damit eine gut reproduzierbare Skala zur Bewertung der Nagel-Psoriasis dar.

Da der Nagelbefall eine Komplikation der Psoriasis darstellt, die zudem mit großem Leidensdruck verbunden ist, ist die Verbesserung des Nagelbefalls, gemessen anhand des NAPSI, als eindeutig patientenrelevanter Endpunkt zu sehen.

In den vorliegenden Studien werden sowohl die NAPSI-Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert als auch der NAPSI-50, der Anteil der Patienten, der eine 50%ige Verbesserung des NAPSI nach Woche 16 erreicht hat, betrachtet (Celgene Corporation, 2013a; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2014b).

Zielgrößen zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Psoriasis hat einen signifikanten negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life = HRQoL) (Rapp et al., 1999). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Ergänzung zu rein objektiven klinischen Bewertungen stellt deshalb eine wichtige und patientenrelevante Zielgröße zur Messung des Therapieerfolgs bei Psoriasis-Patienten dar (Bhosle et al., 2006).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird über Patientenfragebögen zur Selbsteinschätzung erhoben. Die Erfassung der Lebensqualität erfolgt in der Regel über eine Abfrage der Teilbereiche physisches, psychisches, funktionales und soziales Wohlbefinden (Guyatt et al., 1993; Testa und Simonson, 1996). Wie in zahlreichen Studien gezeigt, sind bei Psoriasis-Patienten sowohl die generische als auch die krankheitsspezifische HRQoL stark beeinträchtigt (Finlay und Khan, 1994; Augustin et al., 1999; Krueger et al., 2001; Augustin et al., 2008). In klinischen Studien werden in der Regel beide Typen von Fragebögen kombiniert, um unterschiedliche Aspekte und Zielsetzungen abzudecken (Bhosle et al., 2006).

DLQI

Der DLQI wurde 1994 von Finlay et al. zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Hauterkrankungen entwickelt und in zahlreichen weiteren internationalen klinischen Studien angewendet und validiert (Finlay und Khan, 1994; Badia et al., 1999; Shikhar et al., 2003; Lewis und Finlay, 2004; Shikhar et al., 2006).

Er besteht aus zehn Fragen, die als Gesamtscore gewertet oder den folgenden sechs Dimensionen zugeordnet werden können: Symptome, tägliche Aktivitäten, Freizeit/Sport, Arbeit / Schule, Beziehungen, Therapie (Augustin et al., 1999). Der Score kann Werte von 0 bis 30 erreichen, wobei ein Wert von „0“ keine Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeutet. Eine 5-Punkt-Verbesserung des DLQI gilt als minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Feldman et al., 2005; Katugampola et al., 2007).

Der DLQI-Fragebogen ist in allen Sprachen der Länder verfügbar, die an der Bildung des europäischen Konsensus zur Definition von Behandlungszielen für mittlere bis schwere Psoriasis vertreten waren und wurde im Rahmen des Europäischen Konsensus als das geeignetste Maß zur Patienten-Selbsteinschätzung der Schwere der Plaque-Psoriasis ausgewählt (Mrowietz et al., 2011). Der DLQI-Fragebogen wurde in insgesamt 85 Sprachen darunter auch ins Deutsche übersetzt und validiert (Augustin et al., 1999).

Als etabliertes und validiertes Maß zur Patienten-Einschätzung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen ist er damit eindeutig als patientenrelevant zu werten.

In den vorliegenden Studien wurden sowohl der Anteil der Patienten mit einer Reduzierung des DLQI um mindestens 5 Punkte zu Woche 16 als auch die absolute Veränderung des DLQI-Wertes zu Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert ermittelt (Celgene Corporation, 2013a; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2014b).

SF-36-Gesundheitsfragebogen (Short-Form-36 Health Survey)

Der SF-36 ist ein generischer Patientenfragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (Ware und Sherbourne, 1992). Es werden acht Subskalen gebildet, die wiederum wie folgt zu zwei Funktionsfähigkeit-Scores zusammengefasst werden:

- | | | |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items) • Körperliche Rollenfunktion (4 Items) • Körperliche Schmerzen (2 Items) • Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items) | } | Zusammengefasst unter Körperliche Summenskala (Physical Component Summary, PCS) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Vitalität (4 Items) • Soziale Funktionsfähigkeit (2 Items) • Emotionale Rollenfunktion (3 Items) • Psychisches Wohlbefinden (5 Items) | } | Zusammengefasst unter Mentale Summenskala (Mental Component Summary, MCS) |

Der SF-36 ist als generisches Instrument geeignet sowohl zur Messung des Therapieerfolgs, als auch um den Gesundheitsstatus verschiedener Erkrankungen zu vergleichen. Aus einer Evaluierung anhand des SF-36 geht hervor, dass die verschiedenen Typen der Psoriasis unterschiedlich starke Beeinträchtigungen zwischen den Domänen aufzeigen (Sampogna et al., 2006). Bei Plaque-Psoriasis-Patienten sind sowohl die MCS als auch die PCS beeinträchtigt. Die mentale Summenskala (MCS) ist dabei aufgrund der Scham über die

Hauterscheinungen gegenüber der physischen Beeinträchtigung in dieser Indikation grundsätzlich noch etwas ausgeprägter (Fortune et al., 1997).

In den Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 wurde sowohl die absolute Veränderung der SF-36-MCS bzw. -PCS gegenüber dem Ausgangswert als auch der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der MCS bzw. PCS um mindestens 2,5 Punkte erhoben (Celgene Corporation, 2013a; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2014b). Die Verbesserung um mindestens 2,5 Punkte gilt als klinisch relevant (Revicki et al., 2008).

Auch beim SF-36 handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, da dieses Instrument die Wahrnehmung des Patienten bzgl. seiner Lebensqualität wiedergibt.

Sicherheit

Ergänzend zum Nachweis des Nutzens dient die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen zur Nutzen-Risiko-Bewertung. Neben den erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels treten in vielen Fällen auch unerwünschte auf, die den Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch oder / und psychisch belasten können. Daher muss der Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Zielkriterien stets auch in Relation zum Sicherheitsprofil bewertet werden.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), Abbruch der Studienmedikation wegen UE, sowie tödliche UE berücksichtigt. Zusätzlich wurden die bereits in den Studienberichten PSOR-008 / PSOR-009 definierten UE von besonderem Interesse (Infektionen, suizidale Gedanken und Verhalten, MACE (Major Adverse Cardiac Events; schwere kardiale Ereignisse), maligne Erkrankungen) dargestellt. Darüber hinaus wurden weitere UE betrachtet, die aufgrund der Psoriasis-Erkrankung, durch die mit ihr einhergehenden Komorbiditäten und durch die eingesetzten Therapien als relevant eingestuft wurden: Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerz, Fatigue, Depressionen, Gewichtsverlust, Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 und Hypercholesterinämie.

Die UE wurden zusätzlich nach Schweregrad dargestellt. Diese Einteilung in mild, moderat und schwer nahm der Prüfarzt, basierend auf folgenden im Prüfplan prä-spezifizierten Kriterien, vor:

Mild:

- asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtung [*asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only*]
- keine Intervention indiziert [*intervention not indicated*]
- Tätigkeiten des täglichen Lebens nicht oder nur gering beeinträchtigt [*activities of daily living minimally or not affected*]

- keine oder geringfügige Intervention/Therapie erforderlich [*no or minimal intervention/therapy may have been required*]

Moderat:

- Symptome verursachen moderate Beschwerden [*symptom(s) cause moderate discomfort*]
- Lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert [*local or noninvasive intervention indicated*]
- Mehr als nur geringfügige Einschränkung der Tätigkeiten des täglichen Lebens, aber Durchführung der sozialen und funktionellen Tätigkeiten des täglichen Lebens möglich [*more than minimal interference with activities of daily living, but able to carry out daily social and functional activities*]
- Medikamentöse Behandlung kann erforderlich sein [*drug therapy may have been required*]

Schwer:

- Symptome verursachen schwere Beschwerden / Schmerzen [*symptoms causing severe discomfort/pain*]
- Symptome erfordern medizinische Versorgung / chirurgischen Eingriff [*symptoms requiring medical/surgical attention/intervention*]
- Beeinträchtigung der Tätigkeiten des täglichen Lebens, inklusive Durchführung der sozialen und funktionellen Tätigkeiten nicht möglich (z.B. Arbeitsunfähigkeit und / oder Bettlägerigkeit) [*interference with ADLs, including inability to perform daily social and functional activities (eg, absenteeism and/or bed rest)*]
- Medikamentöse Behandlung erforderlich [*drug therapy was required*]

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Waren die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung der Heterogenität auf Basis des Heterogenitätstests oder I^2 -Maß), erfolgte die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

Die Meta-Analyse wurde mittels der Software Review Manager (RevMan, Version 5), durchgeführt. Sofern berichtet, wurden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Falls vorhanden wurden adjustierte Werte gegenüber rohen Werten bevorzugt. Alle Meta-Analysen basierten auf einem Modell mit zufälligen Effekten (Random Effect Model (REM)); Modelle mit festen Effekten (Fixed Effect Model (FEM)) wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem REM und dem FEM wurden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, konnten diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des relativen Risikos (RR) zusammengefasst. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder im Falle hoher Ereignisraten, wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das Odds Ratio) und für Sensitivitätsanalysen verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Diese Effektmaße werden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen / Abweichungen im Vergleich zum RR gibt. Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwertdifferenzen berechnet.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurden, falls keine validierten Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied vorlagen, Responderanalysen herangezogen. Bei Vorliegen eines validierten oder etablierten Responsekriteriums erfolgte eine Dichotomisierung im Sinne von Respondern / Non-Respondern anhand dieses Kriteriums. Danach erfolgte die Bewertung des Gruppenunterschieds anhand des RR (bzw. OR) für Response (bzw. Non-Response). Da bei Responderanalysen davon ausgegangen wurde, dass die Responsedefinition eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene erlaubt, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch gleichzeitig als klinisch relevant gewertet.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien, sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie – im Fall hinreichender Homogenität – ein zusammenfassender Effektschätzer) mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen wurden. Falls nur eine einzelne Studie vorhanden war, oder die Einzelstudien klinische Heterogenität aufwiesen, wurden deren Ergebnisse nur tabellarisch dargestellt.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 -Statistik (Higgins et al., 2003). Um statistische Heterogenität festzustellen, wurde ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet. Für die I^2 -Statistik galten die im Cochrane Handbuch (Higgins und Green, 2011) beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). War die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p > 0,2$ (Heterogenitätstest), so wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Auch im Fall erheblicher Heterogenität wurden zusammenfassende Schätzer berechnet (Skipka und Bender, 2010); mögliche Ursachen der Heterogenität wurden untersucht und die Interpretierbarkeit der Schätzer wurde kritisch diskutiert.

Für den Fall, dass die Studien aufgrund klinischer Heterogenität einen zusammenfassenden Schätzer nicht sinnvoll und nicht interpretierbar erschienen ließen, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Klinische Heterogenität versteht sich dabei als die Variabilität zwischen bzw. die Vielfältigkeit (diversity) bezüglich Studiencharakteristika, Populationscharakteristika, Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen, Endpunktoptimalisierungen, Beobachtungsdauer, etc. In diesen Fällen wurden die Resultate der patientenrelevanten Endpunkte, wie in der / den Einzelstudie(n) analysiert, dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sensitivitätsanalysen können sich dabei auf die Variation metaanalytischer Methodik beziehen (wie z. B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten oder die Nicht-Berücksichtigung von Studien mit geringerer Qualität). Im Dossier wurden primär Modelle mit zufälligen Effekten dargestellt, bei widersprüchlichen Ergebnissen zwischen den Modellen wurden beide dargestellt und entsprechend diskutiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel

eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) sollen potentielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppen unterscheidet.

Folgende vom G-BA geforderte Subgruppen wurden in den berücksichtigten Studien für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte analysiert:

- Altersgruppe (<65 / ≥65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Geografische Region (USA, Kanada, Europa, Rest der Welt)
- Vortherapie unterteilt nach:
 - Patienten mit vorangegangener biologisch-systemischer Therapie (Biologika)
 - Patienten mit vorangegangener konventioneller systemischer Therapie (keine Biologika)
 - Patienten ohne vorangegangene systemische Therapie

Eine etablierte weitere Unterteilung des Schweregrades innerhalb der vorliegenden Indikation der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis existiert laut deutscher S3-Leitlinie derzeit nicht, wodurch eine Subgruppen-Bildung bzgl. des Schweregrades nicht möglich ist. Deshalb wurde eine Aufteilung der Patienten über die Vortherapie vorgenommen, um so über die Abschätzung des Erkrankungsverlaufs eine Einteilung zu erreichen.

Auf Zentrum- und Ländereffekte wurde aufgrund der großen Anzahl an Zentren und Ländern mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum und Land in den einzelnen Studien (RCT) verzichtet, da sich daraus keine Aussagen ableiten lassen. Stattdessen wurden Effekte nach geografischer Region untersucht.

Die Subgruppenlevel wurden im jeweiligen Analyseplan der Studien prä-spezifiziert und entsprechen, bzgl. Alter und Geschlecht mit „<65 / ≥65 Jahre“ bzw. „Männer/Frauen“, den in den Leitlinien und Literatur üblichen Subgruppenlevel.

In den Studien wurden darüber hinaus weitere Subgruppenanalysen prä-spezifiziert (Celgene Corporation, 2013a; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2014b). Diese sind in Tabelle 4-3 gelistet und werden im Dossier diskutiert, falls die Ergebnisse der Analysen innerhalb der Studien zulassungsrelevante bzw. fazitrelevante Effektmodifikationen zeigten.

Tabelle 4-3: Prä-spezifizierte Subgruppenanalysen der Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010

Subgruppenbildendes Merkmal zur Baseline	Studie		
	PSOR-008	PSOR-009	PSOR-010
Geschlecht (männlich, weiblich)	x	x	x
Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, andere)	x	x	x
Alter (<65, ≥65 Jahre)	x	x	x
Gewicht (<70, 70 - <85, 85 - <100, ≥100 kg)	x	x	x
BMI (<25, 25 - <30, 30 - <35, 35 - <40, ≥40 kg/m ²)	x	x	x
Geografische Region (USA, Kanada, Europa, andere)	x	x	x
PASI-Wert (≤20, >20)	x	x	x
sPGA-Wert (3 (mittelschwer), 4 (schwer))	x	x	x
Vorangegangene PsA (ja/nein)	x	x	x
Dauer der Plaque-Psoriasis (<10, ≥10 - <20, ≥20 Jahre)	x	x	x
Vorangegangene Nagelpsoriasis (ja, nein)	x	x	x
Vorangegangene Kopfhautpsoriasis (ja, nein)	x	x	x
Vorangegangene Psoriasis pustulosa palmoplantaris (ja, nein)	x	x	x
Alkoholkonsum (ja, nein)	x	x	x
Raucher (aktuell, früher, nie)	x	x	x
Vorangegangene Phototherapien (ja, nein)	x	x	x
Anzahl vorangegangener konventioneller systemischer Therapien (0, 1, ≥2)	x	x	x
Anzahl versagter vorangegangener konventioneller systemischer Therapien (0, 1, ≥2)	x	x	-
Anzahl vorangegangener biologischer Therapien (0, 1, ≥2)	x	x	-
Anzahl versagter vorangegangener biologischer Therapien (0, ≥1)	x	x	-
Anzahl vorangegangener Tumornekrosefaktor-(TNF-)α-Inhibitor (0, ≥1)	x	x	-
Anzahl versagter vorangegangener TNF-α-Inhibitoren (0, ≥1)	x	x	-
Anzahl vorangegangener systemischer Therapien (0, 1, 2, ≥3)	x	x	-
Anzahl versagter vorangegangener systemischer Therapien (0, 1, ≥2)	x	x	-
BSA-Ausgangswert (<20, ≥20 %)	-	-	x
Anmerkung: Die in der Tabelle dargestellten Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte PASI-75-, PASI-50- und sPGA-Ansprechen prä-spezifiziert. Zusätzlich wurden in der PSOR-010 Subgruppenanalysen für den Endpunkt LS-PGA-Ansprechen prä-spezifiziert.			

Subgruppenbetrachtungen in kontrollierten Studien

Um potentielle Effektmodifikatoren zu untersuchen, wurden Interaktionstests basierend auf patientenindividuellen Daten durchgeführt. Die p-Werte der Interaktionstests wurden in Tabellen präsentiert. Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ im Interaktionstest wurde als Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen gewertet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als Beleg für unterschiedliche Effekte bezeichnet. Analysen, die einen Hinweis oder Beleg auf eine Effektmodifikation lieferten, wurden sowohl tabellarisch dargestellt als auch anhand von Forest-Plots visualisiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt; auf die Darstellung der Methodik indirekter Vergleiche wurde folglich verzichtet.

¹² 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.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PSOR-003	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Apremilast 20 mg 1x täglich Apremilast 20 mg BID Placebo
PSOR-005	nein	ja	abgeschlossen	Placebo-kontrollierte Behandlungsphase: 16 Wochen Behandlungsphase: 8 Wochen Erweiterungsphase: 28 Wochen Langzeit- Erweiterung: 4 Jahre	Apremilast 10 mg BID Apremilast 20 mg BID Apremilast 30 mg BID
PSOR-008	ja	ja	laufend, Zwischenbericht liegt vor	Placebo-kontrollierte Behandlungsphase: Woche 0-16 Erhaltungsphase: Woche 16-32 Randomisierte Absetzphase: Woche 32-52 Erweiterungsphase: Woche 52-260	Apremilast 30 mg BID Placebo
PSOR-009	ja	ja	laufend, Zwischenbericht liegt vor	Placebo-kontrollierte Behandlungsphase: Woche 0-16 Erhaltungsphase: Woche 16-32 Randomisierte Absetzphase: Woche 32-52 Erweiterungsphase: Woche 52-260	Apremilast 30 mg BID Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PSOR-010	nein	ja	laufend	Placebo-kontrollierte Behandlungsphase: Woche 0-16 Erweiterungsphase Woche 16-104	Apremilast 30 mg BID + Placebo 1x/Woche (1 mL physiologische Kochsalzlösung als 2 s.c. Injektionen) Etanercept 50 mg 1x/Woche (2x25 mg s.c.) + Placebo als Tabletten BID Placebo-Tabletten + s.c. Kochsalzlösung
PSOR-011	ja	ja	laufend	Placebo-kontrollierte Behandlungsphase: Woche 0-16 Erweiterungsphase Woche 16-68	Apremilast 20 mg BID Apremilast 30 mg BID Placebo

BID: zweimal täglich; s.c. subkutan

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 Studienstatus entspricht dem Stand vom 05.02.2015.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PSOR-003	In der Studie wurde nicht die zulassungskonforme Dosierung von Apremilast verwendet.
PSOR-005	In der Studie wurde nicht das zulassungskonforme Titrationsschema von Apremilast verwendet.
PSOR-011	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

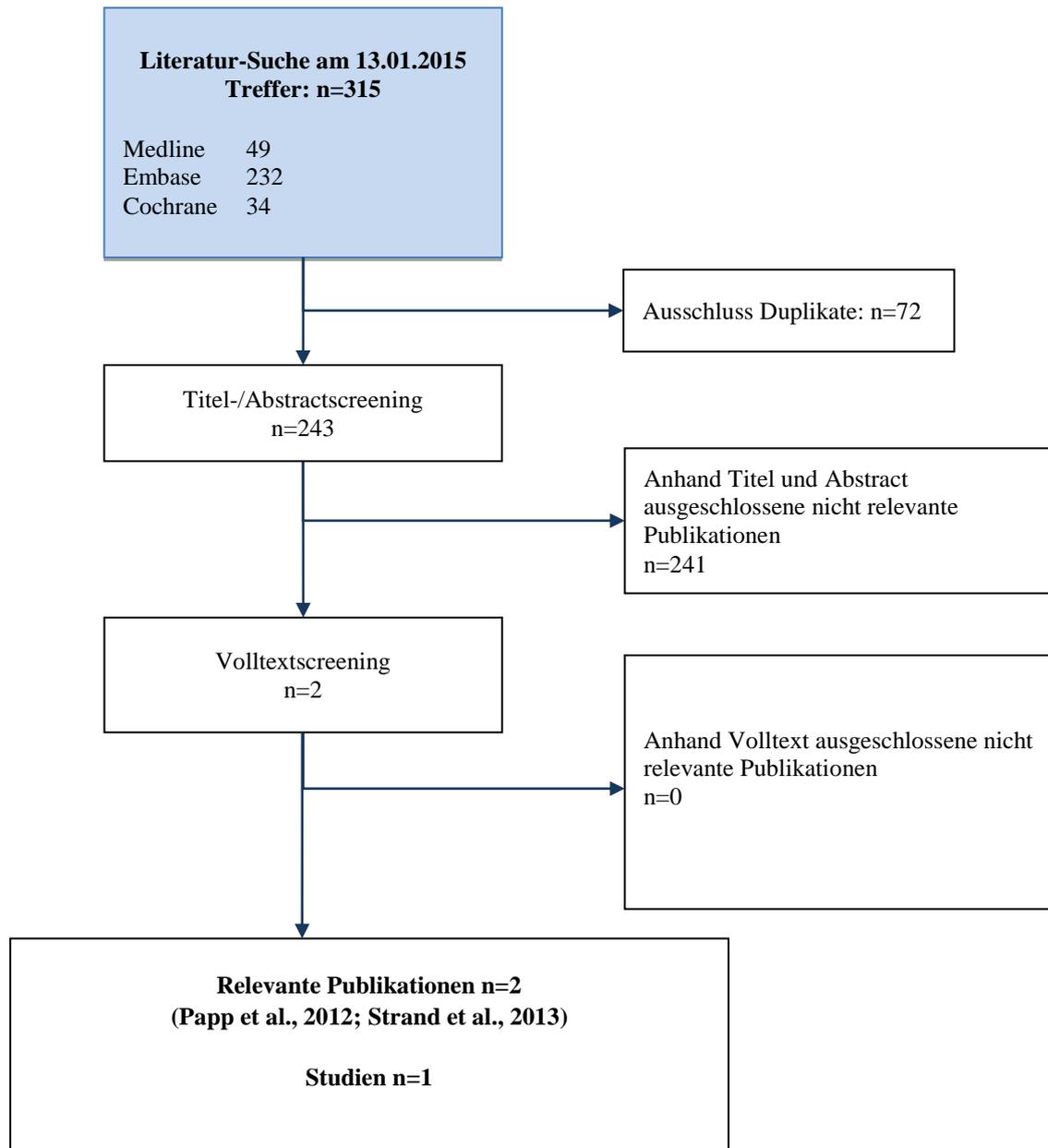


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei den beiden relevanten Artikeln handelt es sich um Publikationen zur Studie CC-10004-PSOR-005. Da es sich hierbei um eine Studie des pharmazeutischen Unternehmens handelt und detaillierte Angaben aus dem Studienbericht vorliegen, müssen diese beiden Publikationen nachträglich wieder ausgeschlossen werden. Der Grund ist, dass das Titrationsschema für Apremilast nicht gemäß Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2015) durchgeführt wurde. Diese Information lässt sich aus den Publikationen nicht entnehmen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PSOR-008	clinicaltrials.gov [NCT01194219] (clinicaltrials.gov, 2015a) EU CTR [2010-019991-55] (EU Clinical Trials Register, 2015c) ICTRP [EUCTR2010- 019991-55-DE] (ICTRP Search Portal, 2015a); [NCT01194219] (ICTRP Search Portal, 2015b)	ja	nein	laufend
PSOR-009	clinicaltrials.gov [NCT01232283] (clinicaltrials.gov, 2015c) EU CTR [2010-019992-30] (EU Clinical Trials Register, 2015b) ICTRP [EUCTR2010- 019992-30-AT] (ICTRP Search Portal, 2015c); [NCT01232283] (ICTRP Search Portal, 2015d) PharmNetBund [EudraCT 2010- 019992-30] (PharmNet.Bund, 2015a)	ja	nein	laufend
PSOR-010	clinicaltrials.gov [NCT01690299] (ClinicalTrials.gov, 2015b) EU CTR [2012-000859-14] (EU Clinical Trials Register, 2015a) ICTRP [EUCTR2012-000859-14- BE] (ICTRP Search Portal, 2015e) PharmNetBund [EudraCT 2012-000859-14] (PharmNet.Bund, 2015b)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.				

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

Die Studienregistersuche wurde am 13.01.2015 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
PSOR-008	ja	ja	nein	ja (Celgene Corporation, 2013a)	ja (clinicaltrials.gov, 2015a) (EU Clinical Trials Register, 2015c) (ICTRP Search Portal, 2015a); (ICTRP Search Portal, 2015b)	nein
PSOR-009	ja	ja	nein	ja (Celgene Corporation, 2013b)	ja (clinicaltrials.gov, 2015c) (EU Clinical Trials Register, 2015b) (ICTRP Search Portal, 2015c); (ICTRP Search Portal, 2015d) (PharmNet.Bund, 2015a)	nein
PSOR-010	nein	ja	nein	ja (Celgene Corporation, 2014b)	ja (ClinicalTrials.gov, 2015b) (EU Clinical Trials Register, 2015a) (ICTRP Search Portal, 2015e) (PharmNet.Bund, 2015b)	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert^d (allerdings nicht durch zVT)						
PSOR-010 ^d	nein	ja	nein	ja (Celgene Corporation, 2014b)	ja (ClinicalTrials.gov, 2015b) (EU Clinical Trials Register, 2015a) (ICTRP Search Portal, 2015e) (PharmNet.Bund, 2015b)	nein
^a : Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b : Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c : Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. ^d : Die Studie PSOR-010 verglich jeweils den Apremilast-Arm mit dem Placebo-Arm und den Etanercept-Arm mit dem Placebo-Arm. Ein direkter Vergleich zwischen Apremilast und Etanercept war nicht geplant, und die Studie war auch nicht dafür gepowert. Der Etanercept-Arm wird im Folgenden nicht dargestellt, da Etanercept vom G-BA nicht als zVT bestimmt wurde. Darüber hinaus trägt der Etanercept-Arm auch nicht zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Apremilast gegen Placebo bei. zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PSOR-008	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch (72 Zentren in 8 Ländern)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque- Psoriasis (seit mindestens 12 Monaten vor Studieneinschluss) - PASI-Score bei Einschluss: ≥ 12 - BSA Beteiligung $\geq 10\%$ - sPGA ≥ 3 - Geeignet für eine Photo / systemische Therapie	Apremilast 30 mg BID (n=562) Placebo (n=282)	Screening-Phase: bis zu 35 Tagen Placebokontrollierte Behandlungsphase: Woche 0-16 Erhaltungsphase: Woche 16-32 Randomisierte Absetzphase: Woche 32- 52 Erweiterungsphase: Woche 52-260	International° USA (34), Kanada (17), Belgien (3), Frankreich (3), Deutschland (5), Italien (2), UK (2), Australien (6) 09/2010 – 12/2012 (Cut-off-Datum: Woche 52; Studie noch laufend)	Primärer Endpunkt: PASI-75 an Woche 16 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte*: PASI Pruritus-VAS ScPGA NAPSI-50 DLQI SF-36 Unerwünschte Ereignisse

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 <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PSOR-009	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch (40 Zentren in 9 Ländern)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque- Psoriasis (seit mindestens 12 Monaten vor Studieneinschluss) - PASI-Score bei Einschluss: ≥ 12 - BSA Beteiligung $\geq 10\%$ - sPGA ≥ 3 - Geeignet für eine Photo / systemische Therapie	Apremilast 30 mg BID (n=275) Placebo (n=138)	Screening-Phase: bis zu 35 Tagen Placebokontrollierte Behandlungsphase: Woche 0-16 Erhaltungsphase: Woche 16-32 Randomisierte Absetzphase: Woche 32- 52 Erweiterungsphase: Woche 52-260	International° USA (19), Kanada (7), Österreich (1), Dänemark (1), Frankreich (3), Deutschland (5), Italien (2), Spanien (5), Schweiz (2) 11/2010 – 12/2012 (Cut-off-Datum: Woche 52; Studie noch laufend)	Primärer Endpunkt: PASI-75 an Woche 16 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte*: PASI Pruritus-VAS ScPGA NAPSI-50 DLQI SF-36 Unerwünschte Ereignisse

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 <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PSOR-010	RCT, Phase IIIb, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch (65 Zentren in 11 Ländern)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque- Psoriasis (seit mindestens 12 Monaten vor Studieneinschluss) - PASI-Score bei Einschluss: ≥ 12 - BSA Beteiligung $\geq 10\%$ - sPGA ≥ 3 - Unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Kontra- indikation für mindestens eine konventionelle systemische Therapie - Keine biologische Vortherapie	Apremilast 30 mg BID (n=83) Placebo (n=84) Etanercept 50 QW (n=83)**	Screening-Phase: bis zu 35 Tagen Placebo-kontrollierte Behandlungsphase: Woche 0-16 Apremilast Erweiterungsphase:Woche 16–104	International ^o USA (22), Kanada (5), Belgien (3), Tschechien (6), Estland (1), Deutschland (10), Großbritannien (3), Ungarn (1) Lettland (7), Niederlande (1), Australien (6) 10/2012 – 7/2014 (Cut-off-Datum: Woche 16; Studie noch laufend)	Primärer Endpunkt: PASI-75 an Woche 16 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte*: PASI Pruritus -VAS ScPGA NAPSI-50 DLQI SF-36 Unerwünschte Ereignisse
<p>^o Land (Anzahl Zentren des Landes) * Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte, die im Dossier zur Darstellung des medizinischen Nutzens dargestellt werden ** Dieser Arm wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da er für diese Nutzenbewertung nicht relevant ist. BID: zweimal täglich; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPSI-50: 50%ige Verbesserung des NAPSI-Scores (Nail Psoriasis Severity Index); PASI-75: 75%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index); QW: einmal wöchentlich; ScPGA: Scalp Physician's Global Assessment; SF-36; 36-item Short Form Health Survey; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

Studie	Apremilast	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PSOR-008	Tablette (30 mg, zweimal täglich oral)	Placebo-Tablette (zweimal täglich oral)	Titration zu Beginn (beide Arme): Tag 1: 10 mg morgens Tag 2: 10 mg BID Tag 3: 10 mg morgens und 20 mg abends Tag 4: 20 mg BID Tag 5: 20 mg morgens und 30 mg abends Ab Tag 6: 30 mg BID
PSOR-009	Tablette (30 mg, zweimal täglich oral)	Placebo-Tablette (zweimal täglich oral)	Titration zu Beginn (beide Arme): Tag 1: 10 mg morgens Tag 2: 10 mg BID Tag 3: 10 mg morgens und 20 mg abends Tag 4: 20 mg BID Tag 5: 20 mg morgens und 30 mg abends Ab Tag 6: 30 mg BID
PSOR-010*	Tablette (30 mg, zweimal täglich oral)*	Placebo-Tablette (zweimal täglich oral)*	Titration zu Beginn (alle Arme): Tag 1: 10 mg morgens Tag 2: 10 mg BID Tag 3: 10 mg morgens und 20 mg abends Tag 4: 20 mg BID Tag 5: 20 mg morgens und 30 mg abends Ab Tag 6: 30 mg BID
*Patienten im Placebo-Arm bzw. im Apremilast-Arm erhielten neben der Tablette zusätzlich noch einmal wöchentlich eine Placebo-Injektion, um die Etanercept-Gabe zu verblinden BID: zweimal täglich			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Bei den Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studien, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Apremilast bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu untersuchen.

Die Studien waren alle multizentrisch und wurden in acht bzw. neun bzw. elf Ländern, inklusive Deutschland, durchgeführt.

Die Studien PSOR-008 und PSOR-009 schlossen Patienten ein, für die eine Photo- oder systemische Therapie indiziert war. Dies beinhaltet Patienten, die

- Biologika,
- nur konventionelle systemische Therapien, oder
- keine systemische Therapie (weder Biologika noch konventionell systemische)

erhalten hatten. Als konventionelle systemische Therapien werden hier und im folgenden systemische Therapien bezeichnet, die nicht zu den Biologika zählen.

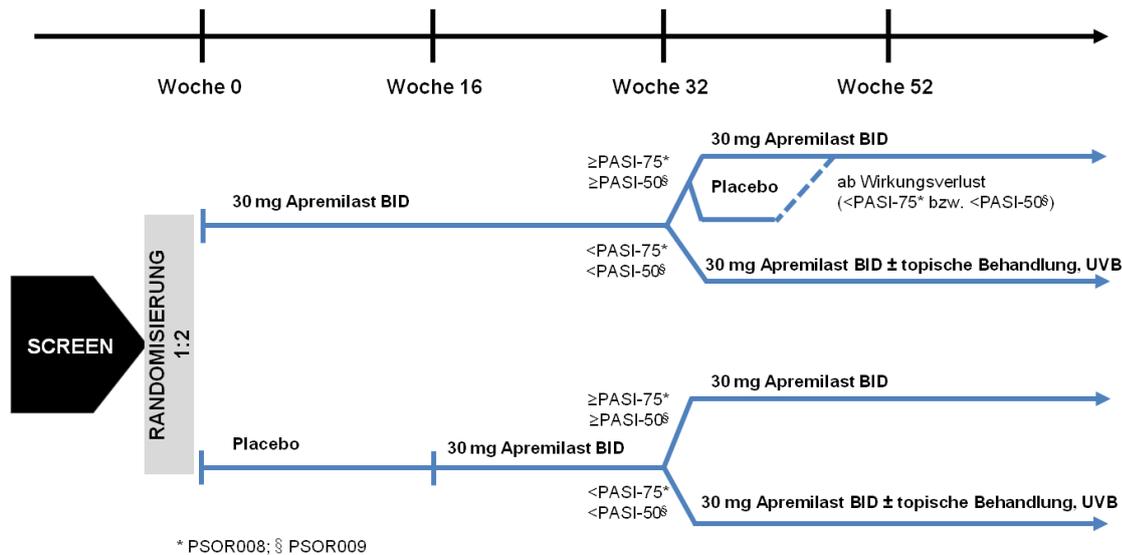
Die Studie PSOR-010 schloss Patienten ein, die ein unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation für mindestens eine konventionelle systemische Therapie zeigten. Dies beinhaltet Patienten, die

- nur konventionelle systemische Therapien oder
- keine systemische Therapie (weder Biologika noch konventionell systemische)

erhalten hatten. Im Unterschied zu PSOR-008 / 009 wurden keine Patienten eingeschlossen, die bereits Biologika erhalten hatten. Alle Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E aufgelistet.

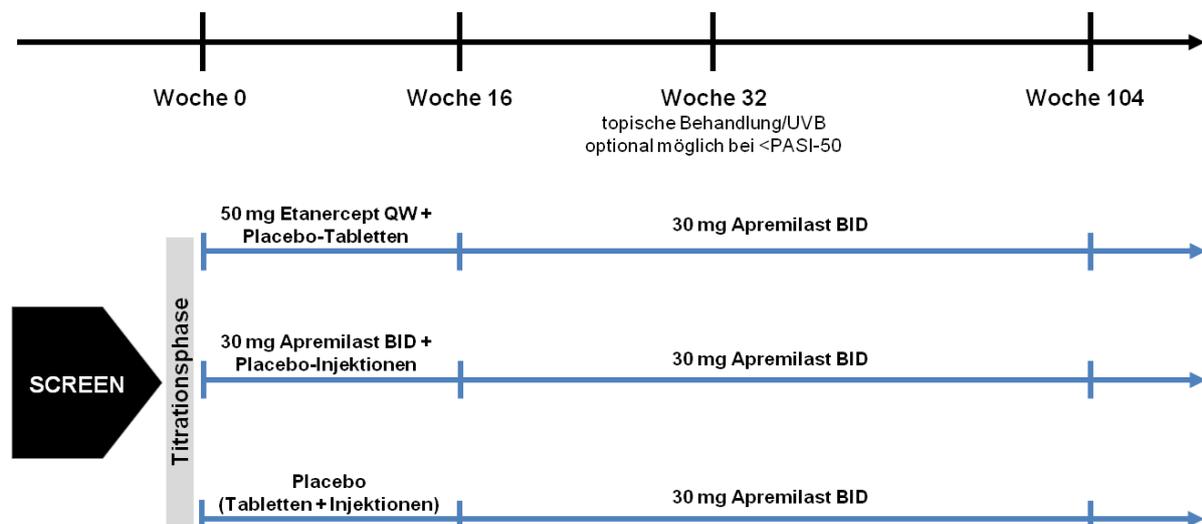
Das Studiendesign war in den PSOR-008 und PSOR-009 Studien sehr ähnlich (siehe Abbildung 2). Nach einer 16-wöchigen placebokontrollierten Behandlungsphase gingen alle Studienteilnehmer in eine 16-wöchige Erhaltungsphase über, wobei Patienten, die anfangs zu Placebo randomisiert worden waren, nun Apremilast erhielten. Von Woche 32 bis 52 erfolgte für die initial Apremilast-randomisierten Patienten, die in Woche 32 ein Ansprechen (PSOR-008: \geq PASI-75 bzw. PSOR-009: \geq PASI-50) zeigten, eine randomisierte Absetzphase. Dies bedeutet, dass Patienten mit einem Ansprechen auf Apremilast neu randomisiert wurden und die Hälfte dieser Patienten nur noch Placebo erhielt. Dieser Teil der Studie diente dazu, die Zeit bis zum Verlust des Ansprechens, sowie das erneute Ansprechen nach Wiederaufnahme der Therapie zu untersuchen. Die Wiederaufnahme der Therapie begann sobald kein Ansprechen mehr vorlag (PSOR-008: kein PASI-75; PSOR-009: kein PASI-50) bzw. spätestens an Woche 52. Patienten, die in Woche 32 kein durch das Protokoll definiertes Ansprechen (PSOR-008: $<$ PASI-75 bzw. PSOR-009: $<$ PASI-50) zeigten, hatten die Möglichkeit topische und / oder eine UVB-Therapie zusätzlich zu Apremilast zu erhalten (Entscheidung lag beim Prüfarzt).

In der PSOR-010 Studie erhielten alle Behandlungsarme nach der 16-wöchigen kontrollierten Studienphase bis Woche 104 Apremilast (siehe Abbildung 3).



BID: zweimal täglich; PASI-75: 75%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index); PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores; UVB: Ultraviolett B

Abbildung 2: Design der Studien PSOR-008 und PSOR-009



BID: zweimal täglich; PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index); QW: einmal wöchentlich; UVB: Ultraviolett B

Abbildung 3: Design der Studie PSOR-010

Die Dosierung von Apremilast wurde in allen drei Studien gemäß Titrationsschemata zusammen mit oder unabhängig von den Mahlzeiten einschleichend begonnen. Anschließend wurde zweimal täglich eine Tablette eingenommen. Patienten im Placebo-Arm erhielten ebenfalls zweimal täglich eine äußerlich identische Placebo-Tablette zur oralen Einnahme. Die Apremilast- und Placebo-Patienten in der PSOR-010 erhielten außerdem Placebo-

Injektionen zur Verblindung des Etanercept-Armes. Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E hinterlegt

Der primäre Endpunkt in den Studien war jeweils der Anteil der Patienten, der ein PASI-75-Ansprechen an Woche 16 erreichte. Zusätzlich ausgewertet wurden weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte hinsichtlich der Morbidität (Pruritus-VAS, ScPGA und NAPSI), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI und SF-36), sowie unerwünschte Ereignisse. Die in der placebokontrollierten Phase an Woche 16 erfaßten Sicherheitsparameter wurden in den Studien PSOR-008 und PSOR-009 darüber hinaus bis Woche 52 bestimmt. In die Sicherheitsanalysen wurden alle Patienten eingeschlossen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie Apremilast 30 mg BID erhielten (Safety-Population).

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt die Verwendung des PASI als Kriterium für die Beurteilung des Therapieansprechens. Demgemäß gilt das PASI-50-Ansprechen als das Mindestmaß für das Therapieansprechen, das PASI-75-Ansprechen gilt als klinisch und für den Patienten relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikamentes. Laut Leitlinien sind bei der Beurteilung der Schwere der Erkrankung auch die Lokalisation oder besondere Symptome, wie der Juckreiz, zu berücksichtigen (Nast et al., 2011). Die Pruritus-VAS ist die am häufigsten genutzte Methode zur Messung des Juckreizes, da sie eine leichte und schnelle Einschätzung ermöglicht (Langner und Maibach, 2009; Reich et al., 2012). NAPSI und Kopfhaut-PGA dienen zur Einschätzung von Nagelbefall und Kopfhautbefall. Diese stellen aufgrund der Lokalisation eine besondere Belastung einer Psoriasis-erkrankung dar und können gemäß des Europäischen Konsensus eine Hochstufung einer ansonsten als leicht eingestuften Plaque-Psoriasis zu einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis rechtfertigen (Mrowietz et al., 2011). Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden validierte Skalen wie der krankheitsspezifische DLQI und der generische SF-36 empfohlen (Nast et al., 2011).

Die in den Apremilast-Studien erhobenen Endpunkte entsprechen damit den Instrumenten, die von den deutschen Leitlinien zur Therapie der Plaque-Psoriasis empfohlen werden. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

Um die Zulassungspopulation von Apremilast für Patienten mit Plaque-Psoriasis abzubilden, wurde post-hoc die Zielpopulation aus den Studienpopulationen der PSOR-008 und PSOR-009 extrahiert. In den Studien wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie geeignet waren. Im Rahmen des Zulassungsprozesses ergab sich für Apremilast eine Zulassung für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen.

Im Dossier werden nur die Patienten, die gemäß dieser EMA-Zulassung behandelt wurden, dargestellt und mittels dieser Population die Effektschätzer berechnet. Zu beachten ist, dass

die statistischen Auswertungen für die Studienpopulation und nicht für die Zielpopulation gepowert wurden. Es können sich für die Effektschätzer der Zielpopulation breitere Konfidenzintervalle und dadurch möglicherweise keine statistisch signifikanten Ergebnisse mehr ergeben. Die Zielpopulation gemäß Zulassung beträgt 40% (500/1257) der ursprünglichen Studienpopulation beider Studien. Die Studienpopulation der PSOR-010 entspricht der Zulassungspopulation und wird daher vollständig im Dossier dargestellt.

Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 zeigen die Charakteristika der Zielpopulation (entsprechend der Labelpopulation) in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 4-10: Demographie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w/m (%)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Ethnische Zugehörigkeit (%) Kaukasisch / andere
PSOR-008						
APR30	207	46,5 (12,79)	30,9/69,1	92,15 (21,115)	30,56 (5,897)	89,4/10,6
Placebo	122	47,3 (12,15)	27,9/72,1	94,46 (23,019)	31,59 (6,915)*	90,2/9,8
PSOR-009						
APR30	120	46,4 (12,79)	31,7/68,3	93,17 (25,099)	31,49 (7,146)	93,3/6,4
Placebo	51	46,1 (12,99)	33,3/66,7	87,32 (22,182)	29,71 (7,136)	94,1/5,9
PSOR-010						
APR30	83	46,0 (13,59)	41,0/59,0	88,48 (19,603)	29,15 (5,845)	95,2/4,8
Placebo	84	43,4 (14,91)	29,8/70,2	89,46 (22,849)	29,54 (6,579)	95,2/4,8
APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; BMI: Body Mass Index; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; m: männlich; w: weiblich *Abweichendes N: 121						

Tabelle 4-11: Krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Dauer der Pso (Jahre seit Diagnose) Mittelwert (SD)	PsA-Diagnose ja/nein/fehlend (%)	PASI Mittelwert (SD)	BSA (%) Mittelwert (SD)
PSOR-008					
APR30	207	21,20 (12,798)	25,6/73,9/0,5	18,43 (6,818)	24,96 (15,520)
Placebo	122	18,04 (11,652)*	23,0/77,0/0,0	20,03 (7,276)	27,24 (15,428)
PSOR-009					
APR30	120	19,52 (11,801)	23,3/76,7/0,0	19,50 (7,529)	26,80 (16,853)
Placebo	51	19,94 (11,229)	11,8/84,3/3,9	20,75 (7,617)	29,21 (14,653)
PSOR-010					
APR30	83	19,73 (12,738)	24,4/75,6	19,3 (7,03)	27,1 (15,61)
Placebo	84	16,62 (12,070)	16,7/83,3	19,4 (6,80)	27,3 (16,12)
APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; N: Anzahl Patienten in der Analyse; Pso: Plaque-Psoriasis ; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; BSA: Body Surface Area; PsA: Psoriasis-Arthritis; SD: Standardabweichung *Abweichendes N: 121 ^ Abweichendes N:119					

Tabelle 4-12: Vortherapien und geografische Region – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Region (%) USA / Kanada/ Europa / Andere	Vorangegangene systemische Therapie Ja/Nein^ (%)	Vorangegangene Biologika Therapie Ja/Nein (%)
PSOR-008				
APR30	207	28,0/31,4/25,6/15,0	78,3/21,7	36,2/63,8
Placebo	122	32,0/33,6/20,5/13,9	73,0/27,0	38,5/61,5
PSOR-009				
APR30	120	48,3/20,0/31,7/0,0	83,3/16,7	45,0/55,0
Placebo	51	31,4/23,5/45,1/0,0	82,4/17,6	45,1/54,9
PSOR-010				
APR30	83	33,7/6,0/56,6/3,6	79,5*/20,5	0,0/100,0
Placebo	84	34,5/3,6/59,5/2,4	83,3*/16,7	0,0/100,0
APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; N: Anzahl Patienten in der Analyse				
* Ausschließlich konventionelle systemische Therapien				
^ Patienten, für die eine Kontraindikation für eine systemische Therapie vorlag				

In keiner der drei Studien ergaben sich bezüglich der demografischen Faktoren maßgebliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zwischen 43,4 und 47,3 Jahren, etwa ein Drittel (27,9% - 41,0%) der Studienteilnehmer waren Frauen und das mittlere Körpergewicht bzw. der mittlere BMI bei Beginn der Studie variierte zwischen 87,32 kg bzw. 29,15 kg/m² und 94,46 kg bzw. 31,59 kg/m². Die Mehrzahl der Patienten kam in beiden Studien aus den USA, Kanada und Europa und war kaukasisch (89,4% - 95,2%). Diese Population stimmt mit dem deutschen Versorgungskontext für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis in den Faktoren Alter (47,3 Jahren), Körpergewicht (85 kg) bzw. BMI (28,2 kg/m²) sehr gut überein (Augustin et al., 2014).

Auch bei der Betrachtung der krankheitsspezifischen Charakteristika ergaben sich für die beiden Studien nur geringfügige Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen. So lag die mittlere Dauer der Plaque-Psoriasis zwischen 16,62 und 21,20 Jahren (seit Diagnose). Der mittlere PASI-Wert zu Studienbeginn variierte zwischen 18,43 und 20,75 und die mittlere BSA lag zwischen 24,96% und 29,21%. Ein Unterschied zeigte sich in der vorangegangenen Einnahme von Biologika, die in der PSOR-010 ausgeschlossen war. In den anderen Studien waren über 35% (36,2% - 45,1%) der Patienten zuvor mit Biologika behandelt. Ungefähr 80% (73,0% - 83,3%) der analysierten Patienten aller drei Studien wurden bereits mit systemischen Therapien (konventionell systemisch und / oder Biologika) behandelt.

Auch hier ergibt sich im Vergleich mit dem deutschen Versorgungskontext eine sehr gute Übereinstimmung, da Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis durchschnittlich seit 18,2 Jahren erkrankt sind mit nur einem leicht niedrigeren PASI von 14,7 im Mittel. Unterschiede zeigen sich in der Vorbehandlung mit konventionell-systemischen Therapien (54%) bzw. mit Biologika (16,3%), was aber durch die im internationalen Vergleich geringere

Behandlungsrate mit diesen Therapeutika in Deutschland erklärt werden kann (Augustin et al., 2014). In der PSOR-010 durften die Patienten nicht mit Biologika vorbehandelt sein.

Der Anteil der Abbrüche der Studienmedikation wegen UE war sowohl zwischen den Behandlungsarmen (Apremilast versus Placebo), als auch zwischen den Studien vergleichbar (PSOR-008: 3,9% versus 4,1; PSOR-009: 6,7% versus 8,0% und PSOR-010: 3,6% versus 2,4%; siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Insgesamt waren die Behandlungsgruppen in den Studien zu Beginn der placebo-kontrollierten Phase hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika vergleichbar und entsprachen in ihren Charakteristika gleichzeitig der Zielpopulation.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: 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			
PSOR-008	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-009	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studien. Die Randomisierung wurde in der PSOR-008 und PSOR-009 adäquat mittels eines zentralen Interactive Voice Response Systems (IVRS) mit jeweils einem Zuteilungsverhältnis 2:1 durchgeführt. In der PSOR-010 wurde die Randomisierung ebenfalls mittels IVRS mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 nach BMI der Patienten zu Studienbeginn ($<30 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) stratifiziert. Sowohl Patienten als auch Behandler waren und sind auch nach der placebokontrollierten Phase bis Woche 52

verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es lassen sich auf Studienebene keine Anzeichen ergebnisgesteuerter Berichterstattung oder sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte identifizieren. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte für eine inhaltliche oder formal verzerrende Darstellung der Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher niedrig.

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.

Im Folgenden wird der medizinische Nutzen gegenüber Placebo dargestellt, da eine umfassende Literaturrecherche sowie eine Studienregistersuche keine weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel als die vom pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführten placebokontrollierten RCT identifiziert hat. Aus diesem Grund ist ein direkter Vergleich zur vom G-BA definierten zVT nicht möglich.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität*	Morbidität				Lebensqualität		Sicherheit
		PASI	Pruritus -VAS	NAPSI- 50	ScPGA	DLQI	SF-36	
PSOR-008	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
PSOR-009	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
PSOR-010	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Die Tabelle gibt eine Übersicht zu den Endpunktkategorien. Die einzelnen Operationalisierungen der jeweiligen Kategorie werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

*Die Mortalität wird im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dargestellt. Dies war in den Studien kein eigener Endpunkt, da die Plaque-Psoriasis keine akut tödlich verlaufende Erkrankung ist.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPSI-50: 50%ige Verbesserung des NAPSI-Scores (Nail Psoriasis Severity Index); PASI: Psoriasis Area and Severity Index; ScPGA: Scalp Physician's Global Assessment; SF-36; 36-item Short Form Health Survey; VAS: Visuelle Analogskala

Im vorliegenden Dossier wurden für die Wirksamkeitsendpunkte an Woche 16 die Ergebnisse für den Apremilast 30 mg BID-Arm und den Placebo-Arm dargestellt. Alle Patienten, die randomisiert und eine Studienmedikation erhalten haben (FAS Population [Full Analysis

Set¹³) und der Zulassung entsprechen, sind in diesen Analysen enthalten, gemäß der Behandlung, zu der sie randomisiert wurden (intention to treat-Prinzip). Für die PSOR-008 und PSOR-009 wurden Patienten, die nicht in der Zulassungspopulation waren, aus den Analysen ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Sicherheitsdaten (unerwünschte Ereignisse) wurden an Woche 16 für den Apremilast 30 mg BID-Arm und den Placebo-Arm dargestellt. Zusätzlich lagen für die Sicherheit in den Studien PSOR-008 und PSOR-009 auch Daten an Woche 52 vor. In die Sicherheitsanalysen wurden alle Patienten eingeschlossen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie Apremilast 30 mg BID erhielten (Safety-Population). Dies sind zum einen Patienten, die bereits zu Studienbeginn auf Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden, als auch Patienten, die an Woche 16 gemäß Studiendesign von Placebo auf Apremilast 30 mg BID umgestellt wurden. Für die letztere Patientengruppe wurden nur die UE in der Analyse dargestellt, die nach Woche 16, also mit Beginn der Apremilast 30 mg BID Dosierung auftraten. Hierbei ist zu beachten, dass manche Patienten nach Woche 32 noch zusätzliche Therapien (topische und / oder UVB-Therapie) bekommen konnten (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In allen Gruppen wurden grundsätzlich die UE erfasst, die bis zu 28 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten.

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse der Safety-Population erfolgte an Woche 16 und Woche 52 nach dem „as treated-Prinzip“, sprich gemäß der Behandlung, die die Patienten tatsächlich erhielten. Das heißt, dass Patienten, die trotz einer Randomisierung auf den Placebo-Arm irrtümlich Apremilast 30 mg BID erhielten, zur Safety-Population Apremilast 30 mg zugeordnet worden wären. Dieser Fall war in keiner der drei Studien eingetreten.

Für die PSOR-010 standen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nur Daten für die 16-wöchige placebokontrollierte Phase zur Verfügung.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Morbidität

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

¹³ Anzumerken ist, dass im Studienbericht der PSOR-010 die modifizierte Intent-to-treat Population (mITT) dargestellt wird. Diese ist definiert als alle Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein PASI-Wert zu Studienbeginn und mindestens einmalig auch während der Studien gemessen wurde. Diese Population entspricht der FAS-Population, da alle randomisierten Patienten in dieser Studie auch die Studienmedikation erhielten und sowohl einen PASI-Wert zu Studienbeginn als auch einen PASI-Wert während der Studien dokumentiert haben.

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

4.3.1.3.1.1.1 PASI

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von PASI

Studie	Operationalisierung
PSOR-008	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit PASI-75 zu Woche 16 definiert als Verbesserung (Reduktion) des PASI-Wertes um 75% relativ zum Ausgangswert (PASI (Therapieende) – PASI (Baseline)) / PASI (Baseline) \geq75%) • Anteil der Patienten mit PASI-50 zu Woche 16 definiert als Verbesserung (Reduktion) des PASI-Wertes um 50% relativ zum Ausgangswert • Prozentuale Veränderung des PASI-Wertes von Baseline zu Woche 16 (Veränderung des PASI-Wertes von Baseline zu Woche 16 / PASI-Werte zu Baseline *100)
PSOR-009	Siehe PSOR-008
PSOR-010	Siehe PSOR-008
PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index); PASI-75: 75%ige Verbesserung des PASI-Scores	

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI 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
PSOR-008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PASI: Psoriasis Area and Severity Index						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der PASI-Score beschreibt den Schweregrad und die Ausbreitung der Psoriasis. In diesen Score gehen vor allem der Anteil der befallenen Körperfläche sowie die Kriterien Rötung, Schichtdicke und Schuppung ein. Der PASI-Score nimmt Werte zwischen 0 und 72 Punkten an, wobei ein höherer Wert auf einen stärkeren Psoriasis-Befall hindeutet. Der Anteil der Patienten mit PASI-75, also eine um mindestens 75%ige Verbesserung vom Ausgangswert zu

Woche 16 war der primäre Endpunkt der Studien. Zusätzlich wurden noch in allen drei Studien der Anteil der Patienten mit PASI-50 nach 16 Wochen beschrieben sowie die prozentuale Verbesserung des PASI-Wertes vom Ausgangswert zu Woche 16. Dabei bedeutet eine negative Änderung eine Verbesserung hinsichtlich des PASI-Werts.

Die Patienten und Prüfer waren in den Studien verblindet. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten, die randomisiert und eine Studienmedikation erhalten haben (FAS Population) und der Zulassung entsprechen, gemäß der Behandlung, zu der sie randomisiert wurden (intention to treat-Prinzip). Für die PSOR-008 und PSOR-009 wurden Patienten, die nicht in der Zulassungspopulation waren, aus den Analysen ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Es fanden sich keine Aspekte, die auf Verzerrung hindeuteten und es fanden sich auch keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Daher wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für alle drei Studien als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse zum PASI-75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	ARR [95%-KI] p-Wert
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF^b							
PSOR-008	207	66 (31,9)	122	3 (2,5)	12,97 [4,17; 40,35] <0,0001	18,57 [5,69; 60,57] <0,0001	29,4 [22,5; 36,3] <0,0001
PSOR-009	120	31 (25,8)	51	3 (5,9)	4,39 [1,41; 13,72] 0,0109	5,57 [1,62; 19,18] 0,0064	20,0 [9,8; 30,1] 0,0028
PSOR-010	83	33 (39,8)	84	10 (11,9)	3,34 [1,76; 6,33] 0,0001	4,88 [2,21; 10,80] 0,0002	27,5 [14,9; 40,1] <0,0001
Gesamt	410	130 (31,7)	257	16 (6,2)			

a: Eigene Berechnungen, b: Patienten ohne Wert nach Studienbeginn wurden als Non-Responder gewertet
APR30: Apremilast 30mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes); PASI-75: 75%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index)
Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)

Der Anteil der Patienten mit einem PASI-75 war sowohl in Studie PSOR-008 (APR30 versus Placebo: 31,9% versus 2,5%), in Studie PSOR-009 (25,8% versus 5,9%) als auch in der PSOR-010 (39,8% versus 11,9%) unter einer Apremilast-Behandlung signifikant höher als

unter einer Placebo-Behandlung (RR [95%-KI] der PSOR-008: 12,97 [4,17; 40,35] p-Wert: <0,0001, RR [95%-KI] der PSOR-009 4,39 [1,41; 13,72] p-Wert: 0,0109 und RR [95%-KI] der PSOR-010 3,34 [1,76; 6,33] p-Wert: 0,0001).

Tabelle 4-18: Ergebnisse zum PASI-50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	ARR [95%-KI] p-Wert
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF^b							
PSOR-008	207	116 (56,0)	122	16 (13,1)	4,27 [2,66; 6,85] <0,0001	8,45 [4,67; 15,28] <0,0001	42,9 [33,9; 52,0] <0,0001
PSOR-009	120	60 (50,0)	51	12 (23,5)	2,13 [1,26; 3,60] 0,0050	3,25 [1,55; 6,81] 0,0018	26,5 [11,8; 41,2] 0,0013
PSOR-010	83	52 (62,7)	84	28 (33,3)	1,88 [1,33; 2,65] 0,0003	3,35 [1,78; 6,33] 0,0002	29,4 [14,9; 43,9] 0,0002
Gesamt	410	228 (55,6)	257	56 (21,8)			

a: Eigene Berechnungen; b: Patienten ohne Wert nach Studienbeginn wurden als Non-Responder gewertet
APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes); PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index)
Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)

Der Anteil der Patienten mit einem PASI-50 war sowohl in Studie PSOR-008 (APR30 versus Placebo: 56,0% versus 13,1%), in Studie PSOR-009 (50,0% versus 23,5%) als auch in Studie PSOR-010 (62,7% versus 33,3%) unter einer Apremilast-Behandlung signifikant höher als unter einer Placebo-Behandlung (RR [95%-KI] der PSOR-008: 4,27 [2,66; 6,85] p-Wert: <0,0001, RR [95%-KI] der PSOR-009: 2,13 [1,26; 3,60] p-Wert: 0,0050 und RR [95%-KI] der PSOR-010: 1,88 [1,33; 2,65] p-Wert: 0,0003).

Unterstützend wurde in Tabelle 4-19 zusätzlich noch die absolute Veränderung des PASI-Wertes von Studienbeginn zu Woche 16 dargestellt.

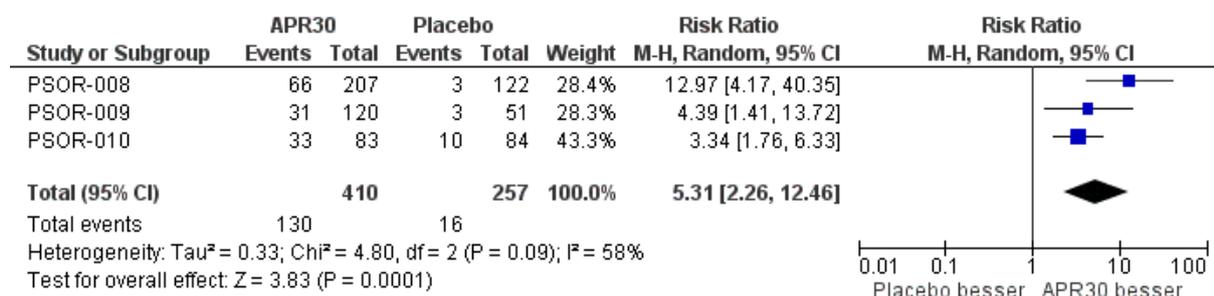
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des PASI-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	Veränderung Mittelwert (SE)	N ^a	Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	Veränderung Mittelwert (SE)	Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert
		APR30				Placebo			
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF									
PSOR-008	205	18,38 (6,762)	9,70 (8,699)	-48,4 (2,37) [°]	118	19,91 (7,200)	18,00 (9,724)	-11,8 (3,13) [°]	-36,5 [-44,3; -28,8] <0,0001 [°]
PSOR-009	116	19,60 (7,625)	10,06 (8,095)	-49,8 (3,36) [°]	51	20,75 (7,617)	18,30 (10,534)	-11,0 (5,08) [°]	-38,8 [-50,8; -26,8] <0,0001 [°]
PSOR-010	83	19,27 (7,033)	7,80 (5,585)	-58,6 (3,18) ^	84	19,36 (6,801)	12,98 (8,566)	-32,1 (3,14) ^	-26,53 [-36,44; -16,63] <0,0001^
Gesamt	404	18,91 (7,065)	9,41 (7,89)	-50,90 (2,82)	253	19,90 (7,15)	16,39 (9,50)	-18,38 (3,53)	
<p>a: Alle Patienten mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen</p> <p>[°] <i>Least-Squares</i> Mittelwert aus einer ANCOVA mit Ausgangswert und Behandlungsarm als Kovariablen</p> <p>[^] <i>Least-Squares</i> Mittelwert aus einer ANCOVA mit Ausgangswert, Behandlungsarm und BMI-Kategorie als Kovariablen</p> <p>APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes)</p> <p>Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)</p>									

Nach 16-wöchiger Behandlung zeigte sich in beiden Studien bezüglich der prozentualen Veränderung des PASI-Wertes ein signifikanter Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo. Ausgehend von einem mittleren PASI-Wert von 18,38 für den APR-Arm bzw. 19,91 für den Placebo-Arm in Studie PSOR-008, 19,60 bzw. 20,75 in Studie PSOR-009 und 19,27 bzw. 19,36 in Studie PSOR-010 wurde der PASI-Wert unter der Apremilast-Behandlung im Mittel um 48,4% (PSOR-008), 49,8% (PSOR-009) und 58,6% (PSOR-010) gesenkt, wohingegen der PASI-Wert unter der Placebo-Behandlung nur um 11,8% (PSOR-008), 11,0% Punkte (PSOR-009) und 32,1% (PSOR-010) gesenkt werden konnte.

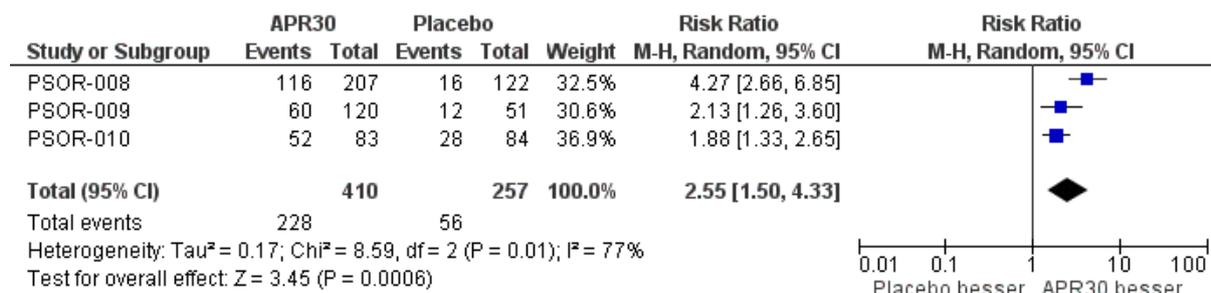
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; PASI-75: 75%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index)

Abbildung 4: Meta-Analyse für PASI-75 Responder aus RCT; APR30 versus Placebo

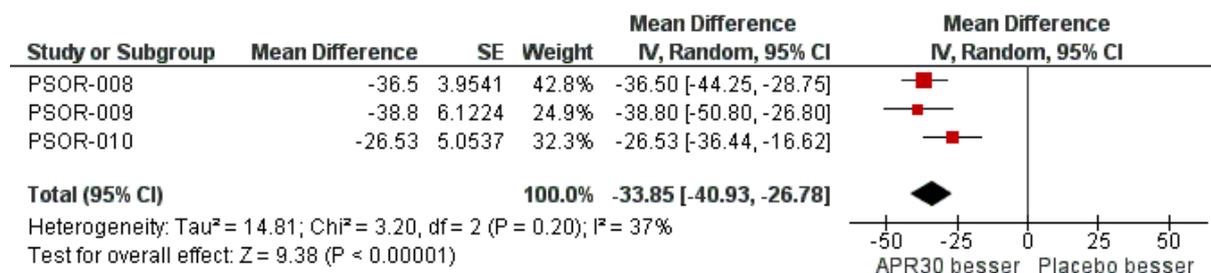
Nach 16-wöchiger Behandlungsphase zeigte die Meta-Analyse des Anteils der Patienten mit PASI-75 einen signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo bei moderater Heterogenität ($I^2=58\%$; $p=0,09$). Da sowohl die Einzelergebnisse als auch der Gesamtschätzer konsistente Ergebnisse mit einem signifikanten Vorteil von Apremilast zeigen, wird die Heterogenität hier als vernachlässigbar angesehen. Das RR der Meta-Analyse war 5,31 mit einem KI von [2,26; 12,46] und einem p-Wert von 0,0001. Dies bedeutet, dass die Chance des Erreichens eines PASI-75 unter Apremilast um 431% höher war als unter Placebo.



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index)

Abbildung 5: Meta-Analyse für PASI-50 Responder aus RCT; APR30 versus Placebo

Auch bezüglich des Anteils der Patienten mit PASI-50 zeigte die Meta-Analyse bei hoher Heterogenität ($I^2=77\%$; $p=0,01$), aber gleichgerichteten und in den Einzelstudien signifikanten Effekten einen signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 2,55 [1,50; 4,33], p -Wert: 0,0006). Dies bedeutet, dass die Chance des Erreichens eines PASI-50 unter Apremilast um 155% höher war als unter Placebo. Aufgrund der gleichgerichteten signifikanten Ergebnisse zugunsten von Apremilast, wird auch hier die Heterogenität als vernachlässigbar angesehen.



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; PASI: Psoriasis Area and Severity Index

Abbildung 6: Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung des PASI aus RCT; APR30 versus Placebo

Die Meta-Analyse bezüglich der prozentualen Veränderung des PASI ergab bei niedriger Heterogenität ($I^2=37\%$; $p=0,20$) einen signifikanten Vorteil zugunsten von Apremilast (MWD [95%-KI]: -33,85% [-40,93; -26,78], p -Wert: <0,00001). Dies bedeutet, dass sich der PASI unter Apremilast im Vergleich zu Placebo um 33,85% verringert hat.

Eine Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die untersuchte Population entspricht der Versorgungsrealität (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und daher sind auch die Ergebnisse des Endpunktes PASI auf die Versorgungsrealität übertragbar.

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

4.3.1.3.1.2 Pruritus-VAS

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Pruritus-VAS

Studie	Operationalisierung
PSOR-008	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Reduzierung der Pruritus-VAS (<i>visual analogue scale</i>) um mindestens 10 mm zu Woche 16 anhand der Patienten, die zu Baseline einen Wert von mehr als 10 mm hatten Veränderung des Pruritus-VAS-Wertes von Baseline zu Woche 16
PSOR-009	Siehe PSOR-008
PSOR-010	Siehe PSOR-008
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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Pruritus-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
PSOR-008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Anhand der Pruritus-VAS wurde von den Patienten der Plaque-Psoriasis-bedingte Juckreiz auf einer Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 100 (am stärksten vorstellbarer Juckreiz), gemessen

in mm, eingeschätzt. Eine Abnahme des Skalenwertes bedeutet eine Verbesserung des Juckreizes. In den vorliegenden Studien wurde jeweils der Anteil der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen nach 16 Wochen bestimmt, die eine Reduzierung der Pruritus-VAS um mindestens 10 mm erreichen, sowie die absolute Veränderung nach 16 Wochen des VAS-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.

Die Patienten und Prüferärzte waren in den Studien verblindet. Die Auswertung erfolgte für Patienten, die randomisiert und eine Studienmedikation erhalten haben (FAS Population) und der Zulassung entsprechen, gemäß der Behandlung zu der sie randomisiert wurden (intention to treat-Prinzip). Für die PSOR-008 und PSOR-009 wurden Patienten, die nicht in der Zulassungspopulation waren, aus den Analysen ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Analyse der Anteile der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 10 mm wurde auf Patienten mit einem Ausgangswert von mehr als 10 mm beschränkt, um eine Verbesserung zu ermöglichen.

Es fanden sich keine Aspekte, die auf Verzerrung hindeuteten und es fanden sich auch keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Daher wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für alle drei Studien als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Pruritus-VAS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo		
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	ARR [95%-KI] p-Wert
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF							
PSOR-008	201	134 (66,7)	120	40 (33,3)	2,00 [1,52; 2,62] <0,0001	4,00 [2,48; 6,46] <0,0001	33,3 [22,7; 44,0] <0,0001
PSOR-009	118	78 (66,1)	47	21 (44,7)	1,48 [1,05; 2,09] 0,0254	2,41 [1,21; 4,81] 0,0123	21,4 [4,8; 38,0] 0,0112
PSOR-010	76	63 (82,9)	79	47 (59,5)	1,39 [1,13; 1,72] 0,0018	3,30 [1,56; 6,97] 0,0017	23,5 [9,8; 37,2] 0,0014
Gesamt	395	275 (69,6)	246	108 (43,9)			

a: Eigene Berechnungen; b: Patienten mit einem Ausgangswert von mehr als 10 mm
APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio;
ARR: Absolute Risikodifferenz; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes)
Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)

Der Anteil der Patienten, die nach einer 16-wöchigen Behandlungsphase eine Verbesserung um 10 mm ihres Juckreizes anhand der VAS erfuhren, war unter den Apremilast-behandelten Patienten höher als unter den Placebo-behandelten Patienten (PSOR-008: 66,7% versus 33,3%, PSOR-009: 66,1% versus 44,7% und PSOR-010: 82,9% versus 59,5%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in allen drei Studien jeweils statistisch signifikant (PSOR-008: RR [95%-KI]: 2,00 [1,52; 2,62] p-Wert: <0,0001, PSOR-009: 1,48 [1,05; 2,09] p-Wert: 0,0254 und PSOR-010: RR [95%-KI]: 1,39 [1,13; 1,72] p-Wert: 0,0018).

Unterstützend wurde in Tabelle 4-23 zusätzlich noch die absolute Veränderung auf der Pruritus-VAS von Studienbeginn zu Woche 16 dargestellt.

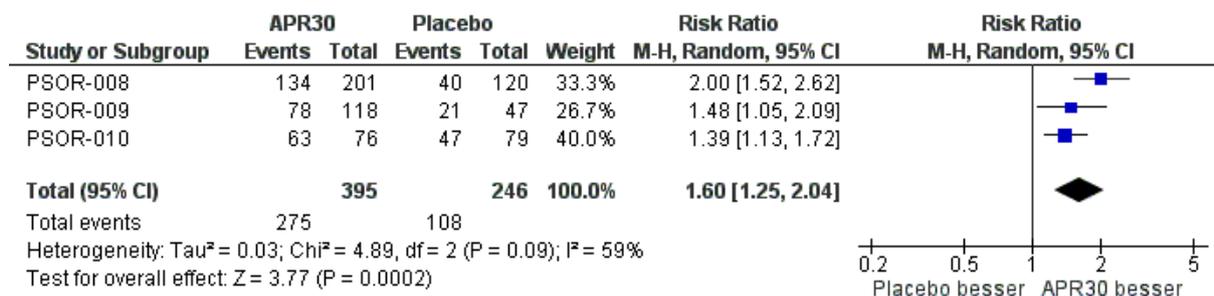
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die absolute Veränderung der Pruritus-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	Veränderung Mittelwert (SE)	N ^a	Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	Veränderung Mittelwert (SE)	Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert
APR30					Placebo				
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF									
PSOR-008	205	66,8 (25,29)	37,3 (32,88)	-29,4 (2,28) [°]	118	63,5 (25,20)	59,7 (30,37)	-3,8 (3,01) [°]	-25,6 [-33,1; -18,2] <0,0001 [°]
PSOR-009	115	68,2 (25,19)	36,5 (31,63)	-31,7 (2,81) [°]	49	68,1 (26,96)	56,7 (33,50)	-11,4 (4,31) [°]	-20,3 [-30,5; -10,1] <0,0001 [°]
PSOR-010	79	62,6 (25,74)	27,0 (26,42)	-34,2 (2,88) [^]	81	62,5 (22,69)	40,0 (29,26)	-21,2 (2,83) [^]	-13,04 [-21,98; -4,11] 0,0026 [^]
Gesamt	399	66,37 (25,35)	35,03 (31,24)	-31,01 (2,55)	248	64,08 (24,73)	52,67 (30,63)	-10,98 (3,21)	
<p>a: Alle Patienten mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes) ° <i>Least-Squares</i> Mittelwert aus einer ANCOVA mit Ausgangswert und Behandlungsarm als Kovariablen ^ <i>Least-Squares</i> Mittelwert aus einer ANCOVA mit Ausgangswert, Behandlungsarm und BMI-Kategorie als Kovariablen Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)</p>									

Ausgehend von einem mittleren Pruritus-VAS-Wert für jeweils den Apremilast- und Placebo-Arm von 66,8 und 63,5 (PSOR-008), 68,2 und 68,1 (PSOR-009) und 62,6 und 62,5 mm (PSOR-010) zu Studienbeginn, reduzierte sich dieser nach einer 16-wöchigen Behandlungsphase mit Apremilast für die drei Studien um 29,4, um 31,7 bzw. um 34,2 mm. Für Patienten mit einer Placebo-Behandlung verringerte sich der VAS-Wert nur um 3,8, um 11,4 bzw. um 21,2 mm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jeweils signifikant (PSOR-008: MWD[95%-KI]: -25,6 [-33,1; -18,2], p-Wert: <0,0001, PSOR-009: -20,3 [-30,5; -10,1], p-Wert: <0,0001 und PSOR-010: -13,04 [-21,98; -4,11] p-Wert: 0,0026).

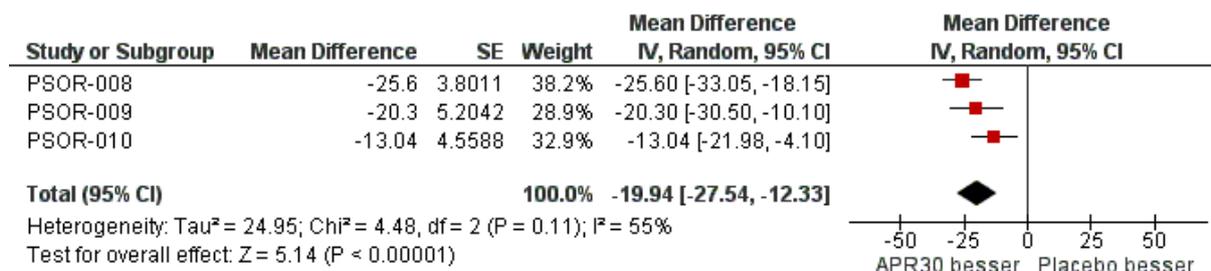
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; VAS: Visuelle Analogskala

Abbildung 7: Meta-Analyse für Pruritus-VAS Responder aus RCT; APR30 versus Placebo

Die Meta-Analyse zeigte bei moderater Heterogenität ($I^2=59\%$; $p=0,09$) mit jeweils gleichgerichteten und in den Einzelstudien signifikanten Effektschätzern einen signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo bezüglich des Pruritus-VAS-Ansprechens (RR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,60 [1,25; 2,04], p-Wert: 0,0002). Dies bedeutet, dass die Chance auf eine Response gemäß der Pruritus-VAS unter Apremilast um 60% höher war als unter Placebo.



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; VAS: Visuelle Analogskala

Abbildung 8: Meta-Analyse für die absolute Veränderung des Pruritus-VAS aus RCT; APR30 versus Placebo

Auch bezüglich der absoluten Veränderung ergab die Meta-Analyse der drei Studien einen statistisch signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: -19,94 [-27,54;-12,33], p-Wert <0,00001). Dies bedeutet, dass sich der Pruritus-Wert unter Apremilast im Vergleich zu Placebo um 19,94 mm verringert hat.

Eine Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die untersuchte Population entspricht der Versorgungsrealität (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und daher sind auch die Ergebnisse des Endpunktes Pruritus-VAS auf die Versorgungsrealität übertragbar.

4.3.1.3.1.1.3 ScPGA

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von ScPGA

Studie	Operationalisierung
PSOR-008	Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des ScPGA-Wertes zu 0 oder 1 von Studienbeginn zu Woche 16 anhand der Patienten, die zu Baseline einen ScPGA-Wert von 3 oder höher hatten
PSOR-009	Siehe PSOR-008
PSOR-010	Siehe PSOR-008
ScPGA: Scalp Physician's Global Assessment	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ScPGA 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
PSOR-008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ScPGA: Scalp Physician's Global Assessment

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der ScPGA bewertet die Plaque-Psoriasis auf der Kopfhaut, falls diese zu Studienbeginn vorhanden ist. Der ScPGA umfasst sechs Punkte, wobei 0 klar, 1 minimal, 2 mild, 3 moderat, 4 schwer und 5 sehr schwer bedeutet. In den betrachteten Studien wurde die Anzahl an Patienten ermittelt, die ausgehend von einem ScPGA-Wert von 3 oder höher nach 16 Wochen eine Verbesserung des ScPGA-Wertes zu 0 oder 1 im Vergleich zum Studieneinschluss aufwiesen.

Die Patienten und Prüfarzte waren in den Studien verblindet. Die Auswertung erfolgte für Patienten, die randomisiert und eine Studienmedikation erhalten haben (FAS Population) und der Zulassung entsprechen, gemäß der Behandlung zu der sie randomisiert wurden (intention to treat-Prinzip). Für die PSOR-008 und PSOR-009 wurden Patienten, die nicht in der Zulassungspopulation waren, aus den Analysen ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Analyse wurde auf Patienten mit mindestens moderater Scalp-Psoriasis zu Studienbeginn eingeschränkt (ScPGA von 3 oder höher).

Es fanden sich keine Aspekte, die auf Verzerrung hindeuteten und es fanden sich auch keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Daher wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für alle drei Studien als niedrig bewertet.

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

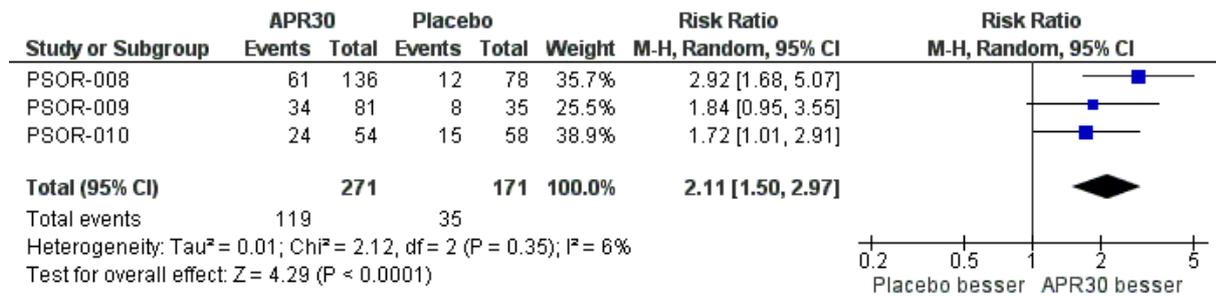
Tabelle 4-26: Ergebnisse zum ScPGA-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo		
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	ARR [95%-KI] p-Wert
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF							
PSOR-008	136	61 (44,9)	78	12 (15,4)	2,92 [1,68; 5,07] 0,0001	4,47 [2,22; 9,02] <0,0001	29,5 [17,9; 41,0] <0,0001
PSOR-009	81	34 (42,0)	35	8 (22,9)	1,84 [0,95; 3,55] 0,0712	2,44 [0,99; 6,03] 0,0530	19,1 [1,5; 36,7] 0,0492
PSOR-010	54	24 (44,4)	58	15 (25,9)	1,72 [1,01; 2,91] 0,0444	2,29 [1,03; 5,08] 0,0410	18,2 [0,9; 35,6] 0,0458
Gesamt	271	119 (43,9)	171	35 (20,5)			
a: Eigene Berechnungen; b: Patienten mit einem ScPGA-Wert von 3 oder höher zu Baseline APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes); ScPGA: Scalp Physician's Global Assessment Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)							

Von den Patienten, deren Psoriasis im Bereich der Kopfhaut bei Studienbeginn als mindestens mittelschwer eingestuft wurde (ScPGA 3 oder mehr), erreichten nach 16 Wochen mehr Patienten unter einer Apremilast-Behandlung eine Abnahme der Kopfhautsymptome bis auf den Grad symptomfrei bzw. fast symptomfrei (ScPGA 0 oder 1) als unter einer Placebo-Behandlung (44,9% versus 15,4% (PSOR-008) bzw. 42,0% versus 22,9% (PSOR-009) bzw. 44,4% versus 25,9% (PSOR-010)). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war in der PSOR-008 und in der PSOR-010 statistisch signifikant (RR [95%-KI] der PSOR-008: 2,92 [1,68; 5,07], p-Wert: 0,0001 bzw. RR [95%-KI] der PSOR-010: 1,72 [1,01; 2,91], p-Wert: 0,0444). In der PSOR-009 lag ein eindeutiger Trend vor; es konnte allerdings keine statistische Signifikanz gezeigt werden (RR [95%-KI]: 1,84 [0,95; 3,55] p-Wert: 0,0712).

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.

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



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; ScPGA: Scalp Physician's Global Assessment

Abbildung 9: Meta-Analyse für ScPGA Responder aus RCT; APR30 versus Placebo

Bei niedriger Homogenität ($I^2=6\%$; $p=0,35$) ergab die Meta-Analyse einen signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo bezüglich des Erreichens von 0 oder 1 im ScPGA (RR [95%-KI]: 2,11 [1,50; 2,97], p-Wert: <0,0001). Dies bedeutet, dass die Chance auf eine Verbesserung um mindestens zwei Punkte auf einen ScPGA von 0 oder 1 unter Apremilast um 111% höher war als unter Placebo.

Eine Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die untersuchte Population entspricht der Versorgungsrealität (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und daher sind auch die Ergebnisse des Endpunktes ScPGA auf die Versorgungsrealität übertragbar.

4.3.1.3.1.1.4 NAPSI

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von NAPSI

Studie	Operationalisierung
PSOR-008	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit NAPSI-50 zu Woche 16 definiert als Verbesserung (Reduktion) des NAPSI-Wertes um 50% relativ zum Ausgangswert anhand der Patienten, die zu Baseline einen Nagel-Psoriasis hatten (NAPSI (Therapieende) – NAPSI (Baseline)) / NAPSI (Baseline) $\geq 50\%$) Prozentuale Veränderung des NAPSI-Wertes von Baseline zu Woche 16 anhand der Patienten, die zu Baseline einen Nagel-Psoriasis hatten
PSOR-009	Siehe PSOR-008
PSOR-010	Siehe PSOR-008
NAPSI-50: 50%ige Verbesserung des NAPSI-Scores (Nail Psoriasis Severity Index)	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSI 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
PSOR-008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) stellt eine reproduzierbare und objektive Skala zur Bewertung der Nagel-Psoriasis dar. Er wird genutzt, um den Schweregrad des Befalls einzuschätzen. Dazu wird ein Daumen oder ein Fingernagel, der am stärksten betroffen ist, bewertet. Die jeweils vorhandenen Läsionen von Nagelmatrix und Nagelbett eines ausgewählten Nagels werden getrennt gezählt. Dabei wird der Nagel in vier Quadranten eingeteilt, von denen jeder darauf geprüft wird, ob eine Veränderung von Nagelmatrix oder Nagelbett vorliegt. Jeder Nagel erhält einen Score für Nagelbett-Psoriasis (0-4) und einen für die Nagelmatrix-Psoriasis (0-4), je nachdem wie viele Quadranten betroffen sind. Die Summe daraus ergibt den Score für den Nagel (0-8), wobei niedrigere Werte eine geringere Ausprägung widerspiegeln.

In den vorliegenden Studien PSOR-008 und PSOR-009 wurde der Anteil der Patienten, der eine 50%ige Verbesserung des NAPSI nach Woche 16 erreicht hat, betrachtet, sowie die prozentuale Veränderung des NAPSI-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.

Die Patienten und Prüfarzte waren in den Studien verblindet. Die Auswertung erfolgte für Patienten, die randomisiert und eine Studienmedikation erhalten haben (FAS Population) und der Zulassung entsprechen, gemäß der Behandlung zu der sie randomisiert wurden (intention to treat-Prinzip). Für die PSOR-008 und PSOR-009 wurden Patienten, die nicht in der Zulassungspopulation waren, aus den Analysen ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In die Analyse dieses Endpunktes gingen nur Patienten ein, die an Baseline unter einer Nagel-Psoriasis litten.

Es fanden sich keine Aspekte, die auf Verzerrung hindeuteten und es fanden sich auch keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Daher wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für alle drei Studien als niedrig bewertet.

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

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse zum NAPSI-50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo		
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	ARR [95%-KI] p-Wert
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF							
PSOR-008	148	48 (32,4)	91	15 (16,5)	1,97 [1,17; 3,30] 0,0104	2,43 [1,27; 4,67] 0,0075	15,9 [5,2; 26,7] 0,0066
PSOR-009	78	30 (38,5)	37	6 (16,2)	2,37 [1,08; 5,20] 0,0309	3,23 [1,20; 8,66] 0,0198	22,2 [6,2; 38,3] 0,0163
PSOR-010	52	13 (25,0)	46	5 (10,9)	2,30 [0,89; 5,96] 0,0864	2,73 [0,89; 8,38] 0,0787	14,0 [0,4; 27,6] 0,0701
Gesamt	278	91 (32,7)	174	26 (14,9)			
<p>a: Eigene Berechnungen; b: Patienten mit Nagel-Psoriasis zu Baseline APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes); NAPS-50: 50%ige Verbesserung des NAPS-Scores (Nail Psoriasis Severity Index)</p> <p>Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)</p>							

Nach 16-wöchiger Behandlung mit Apremilast fanden sich im Vergleich zu Placebo signifikant höhere Ansprechraten für die Nagel-Psoriasis in Studie PSOR-008 und PSOR-009. So erreichten 32,4% bzw. 38,5% im Apremilast-Arm und nur 16,5% bzw. 16,2% in der Placebo-Gruppe einen NAPS-50 (PSOR-008: RR [95%-KI]: 1,97 [1,17; 3,30], p-Wert: 0,0104 und PSOR-009: 2,37 [1,08; 5,20], p-Wert: 0,0309). In der PSOR-010 lag ein eindeutiger Trend vor (25,0% vs 10,9%); es konnte allerdings keine statistische Signifikanz gezeigt werden (RR [95%-KI]: 2,30 [0,89; 5,96]; p-Wert: 0,0864).

Unterstützend wurde in Tabelle 4-30 zusätzlich noch die prozentuale Veränderung des NAPS-Wertes von Studienbeginn zu Woche 16 dargestellt.

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

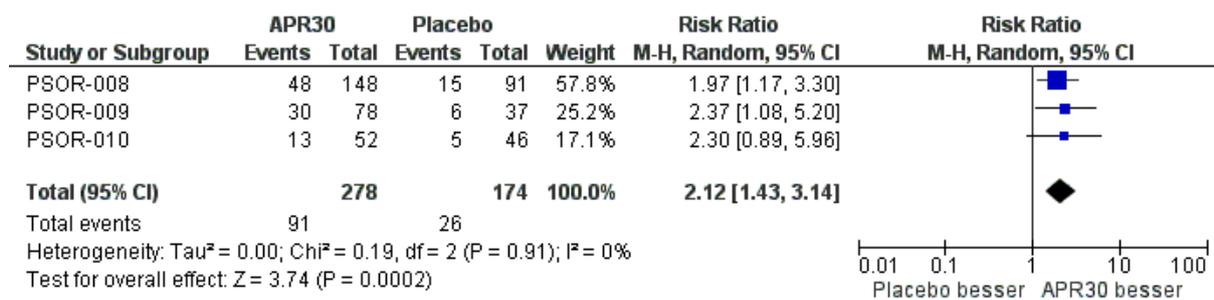
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die relative Veränderung des NAPSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	Prozentuale Veränderung Mittelwert (SE)	N ^a	Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	Prozentuale Veränderung Mittelwert (SE)	Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert
		APR30				Placebo			
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF									
PSOR-008	138	4,3 (2,05)	3,1 (2,26)	-22,7 (5,02) [°]	83	4,5 (2,20)	4,3 (2,25)	7,3 (6,47) [°]	-30,0 [-46,1;-13,8] 0,0003 [°]
PSOR-009	73	4,3 (2,07)	3,1 (2,49)	-22,6 (7,65) [°]	36	4,6 (2,36)	4,3 (2,08)	5,1 (10,90) [°]	-27,8 [-54,2;-1,3] 0,0396 [°]
PSOR-010	50	4,18 (2,017)	3,34 (2,153)	-19,4 (5,69) [^]	42	4,14 (1,868)	3,60 (1,888)	-11,0 (6,21) [^]	-8,41 [-27,13; 10,30] 0,4959 [^]
Gesamt	261	4,28 (2,05)	3,15 (2,30)	-22,0 (5,88)	161	4,43 (2,15)	4,12 (3,17)	2,03 (7,39)	
<p>a: Alle Patienten mit Nagel-Psoriasis zu Baseline und mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen</p> <p>[°] <i>Least-Squares</i> Mittelwert aus einer ANCOVA mit Ausgangswert und Behandlungsarm als Kovariablen</p> <p>[^] <i>Least-Squares</i> Mittelwert aus einer ANCOVA mit Ausgangswert, Behandlungsarm und BMI-Kategorie als Kovariablen</p> <p>APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes); NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index</p> <p>Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)</p>									

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

Patienten im Apremilast-Arm erreichten nach 16-wöchiger Behandlung eine 22,7%-ige (PSOR-008) bzw. 22,6%-ige (PSOR-009) Reduzierung ihres NAPSI, Patienten im Placebo-Arm zeigten hingegen einen 7,3%-igen bzw. 5,1%-igen Anstieg ihres NAPSI-Wertes. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant. In der PSOR-010 zeigte sich im Apremilast-Arm eine größere Senkung des NAPSI-Wertes als im Placebo-Arm (19,4% versus 11,0%), es konnte aber kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

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

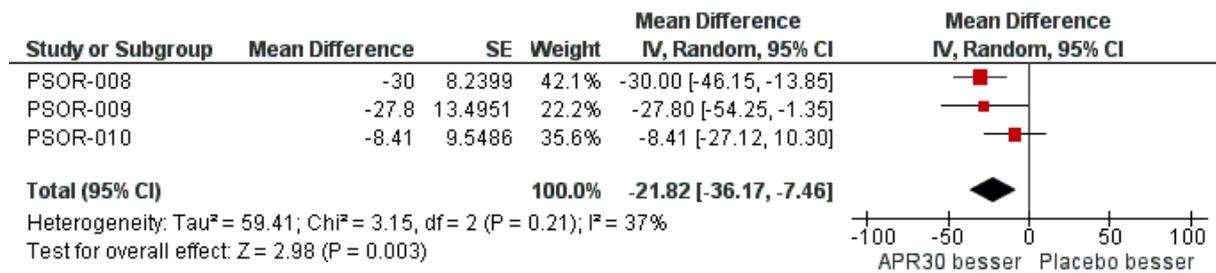


APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index)

Abbildung 10: Meta-Analyse für NAPSI-50 Responder aus RCT; APR30 versus Placebo

In der Meta-Analyse der drei Studien zeigte sich für das NAPSI-Ansprechen bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,91$) ein signifikanter Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 2,12 [1,43; 3,14], p -Wert: 0,0002). Dies bedeutet, dass die Chance des Erreichens eines NAPSI-50 unter Apremilast um 112% höher war als unter Placebo.

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



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index

Abbildung 11: Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung des NAPSI aus RCT; APR30 versus Placebo

In der Meta-Analyse der drei Studien zeigte sich für die prozentuale Veränderung des NAPSI bei niedriger Heterogenität (I²=37%; p=0,21) ein signifikanter Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: -21,82 [-36,17; -7,46], p-Wert: <0,003). Dies bedeutet, dass sich der NAPSI unter Apremilast im Vergleich zu Placebo um 21,82% verringert hat.

Eine Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die untersuchte Population entspricht der Versorgungsrealität (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und daher sind auch die Ergebnisse des Endpunktes NAPSI auf die Versorgungsrealität übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

4.3.1.3.1.2.1 DLQI

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von DLQI

Studie	Operationalisierung
PSOR-008	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Reduzierung des DLQI um mindestens 5 Punkte zu Woche 16 • Absolute Veränderung des DLQI-Wertes von Baseline zu Woche 16
PSOR-009	Siehe PSOR-008
PSOR-010	Siehe PSOR-008
DLQI: Dermatology Life Quality Index	

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

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

Tabelle 4-32: 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
PSOR-008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

DLQI: Dermatology Life Quality Index

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Dermatology Life Quality Index (DLQI) erfasst anhand von zehn Fragen die Auswirkungen der Plaque-Psoriasis auf die Lebensqualität. Der Fragebogen deckt folgende Lebensbereiche der Patienten ab: Symptome / Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit / Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Zu jeder Frage gibt es vier mögliche Antworten. Es können Werte zwischen 0 und 30 erreicht werden, wobei ein geringerer Wert für eine bessere Lebensqualität spricht.

In den vorliegenden Studien wurde der Anteil der Patienten, der eine klinisch relevante Verbesserung um fünf Punkte im DLQI nach Woche 16 erreicht hat, betrachtet, sowie die absolute Veränderung des DLQI-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.

Die Patienten und Prüfarzte waren in den Studien verblindet. Die Auswertung erfolgte für Patienten, die randomisiert und eine Studienmedikation erhalten haben (FAS Population) und der Zulassung entsprechen, gemäß der Behandlung, zu der sie randomisiert wurden (intention to treat-Prinzip). Für die PSOR-008 und PSOR-009 wurden Patienten, die nicht in der Zulassungspopulation waren, aus den Analysen ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Analyse der Anteile der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens fünf Punkte wurde auf Patienten mit einem Ausgangswert von mindestens fünf Punkten beschränkt, um eine Verbesserung zu ermöglichen.

Es fanden sich keine Aspekte, die auf Verzerrung hindeuteten und es fanden sich auch keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Daher wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt für alle drei Studien als niedrig bewertet.

Die Rücklaufquote (Compliance) für den DLQI an Woche 16 lag bei 98% (Celgene Europe Limited, 2014a). Die Rücklaufquote ist definiert als die Rate der Patienten, für die auswertbare Daten an Woche 16 vorlagen, bezogen auf alle Patienten, die zur Visite an Woche 16 erschienen.

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

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 4-33: Ergebnisse zum DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo		
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	ARR [95%-KI] p-Wert
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF							
PSOR-008	168	117 (69,6)	107	29 (27,1)	2,57 [1,85; 3,56] <0,0001	6,17 [3,60; 10,57] <0,0001	42,5 [31,6; 53,5] <0,0001
PSOR-009	103	69 (67,0)	49	17 (34,7)	1,93 [1,28; 2,90] 0,0015	3,82 [1,86; 7,83] 0,0003	32,3 [16,2; 48,4] 0,0002
PSOR-010	74	54 (73,0)	69	35 (50,7)	1,44 [1,10; 1,89] 0,0085	2,62 [1,31; 5,27] 0,0067	22,4 [7,0; 37,8] 0,0059
Gesamt	345	240 (69,6)	225	81 (36,0)			
a: Eigene Berechnungen; b: Patienten mit Baseline DLQI-Wert >5 APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes); DLQI: Dermatology Life Quality Index Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)							

Nach der 16-wöchigen Behandlungsphase erreichten in der PSOR-008 Studie 69,6% der Apremilast-behandelten Patienten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität, gemessen anhand einer Reduzierung um mindestens fünf Punkte in ihrem DLQI, wobei nur 27,1% der Placebo-behandelten Patienten eine solche Verbesserung erzielten. In der PSOR-009 Studie zeigten 67,0% bzw. 34,7% der Patienten eine Verbesserung im Apremilast-Arm bzw. im Placebo-Arm und in der PSOR-010 73,0% bzw. 50,7%. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren in allen Studien statistisch signifikant.

Unterstützend wurde in Tabelle 4-34 zusätzlich noch die absolute Veränderung des DLQI von Studienbeginn zu Woche 16 dargestellt.

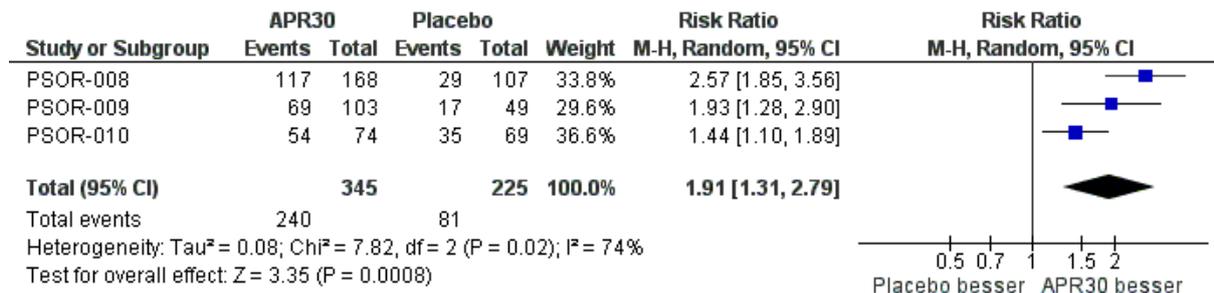
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die absolute Veränderung des DLQI-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	Veränderung Mittelwert (SE)	N ^a	Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	Veränderung Mittelwert (SE)	Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert
		APR30				Placebo			
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF									
PSOR-008	203	13,1 (7,40)	6,7 (7,34)	-6,4 (0,47) [°]	117	12,8 (6,82)	11,3 (7,59)	-1,5 (0,62) [°]	-4,9 [-6,4; -3,4] <0,0001 [°]
PSOR-009	116	13,0 (6,80)	5,9 (6,22)	-7,3 (0,57) [°]	49	14,4 (6,58)	12,4 (8,25)	-1,5 (0,88) [°]	-5,8 [-7,8; -3,7] <0,0001 [°]
PSOR-010	79	13,8 (6,63)	5,5 (5,61)	-8,4 (0,75) [^]	81	11,4 (6,25)	7,6 (6,45)	-3,9 (0,74) [^]	-4,48 [-6,82; -2,14] <0,0001 [^]
Gesamt	398	13,2 (7,07)	6,2 (6,67)	-7,06 (0,55)	247	12,7 (6,59)	10,3 (7,35)	-2,3 (0,71)	
<p>a: Alle Patienten mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen</p> <p>[°] <i>Least-Squares</i> Mittelwert aus einer ANCOVA mit Ausgangswert und Behandlungsarm als Kovariablen</p> <p>[^] <i>Least-Squares</i> Mittelwert aus einer ANCOVA mit Ausgangswert, Behandlungsarm und BMI-Kategorie als Kovariablen</p> <p>APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SE: Standardfehler; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes); DLQI: Dermatology Life Quality Index</p> <p>Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)</p>									

Ausgehend von einem mittleren DLQI-Wert für den APR- und Placebo-Arm von 13,1 und 12,8 (PSOR-008), 13,0 und 14,4 (PSOR-009) und 13,8 und 11,4 (PSOR-010) zu Studienbeginn, reduzierte sich dieser nach einer 16-wöchigen Behandlungsphase mit Apremilast für die drei Studien um 6,4, 7,3 bzw. um 8,4 Punkte. Patienten mit einer Placebo-Behandlung konnten in den drei Studien nur eine geringe Reduzierung erzielen (1,5, 1,5 und 3,9). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jeweils signifikant (PSOR-008: MWD[95%-KI]: -4,9 [-6,4; -3,4], p-Wert: <0,0001; PSOR-009: -5,8 [-7,8; -3,7], p-Wert: <0,0001; PSOR-010: -4,48 [-6,82; -2,14], p-Wert: <0,0001).

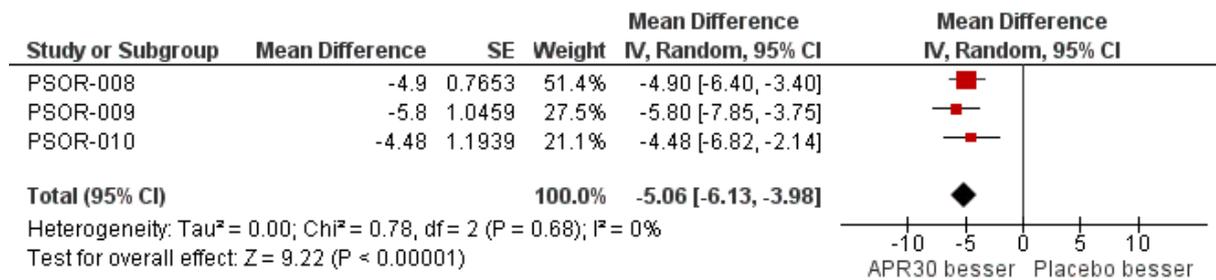
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; DLQI: Dermatology Life Quality Index

Abbildung 12: Meta-Analyse für DLQI Responder aus RCT; Apremilast versus Placebo

In der Meta-Analyse der drei Studien zeigte sich bzgl. des DLQI-Ansprechens bei hoher Heterogenität ($I^2=74\%$; $p=0,02$), aber gleichgerichteten und in den Einzelstudien signifikanten Effekten, ein signifikanter Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 1,91 [1,31; 2,79], p-Wert: 0,0008). Dies bedeutet, dass die Chance des Ansprechens nach DLQI unter Apremilast um 91% höher war als unter Placebo. Aufgrund der gleichgerichteten signifikanten Ergebnisse zugunsten von Apremilast, wird auch hier die Heterogenität als vernachlässigbar angesehen.



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; DLQI: Dermatology Life Quality Index

Abbildung 13: Meta-Analyse für die absolute Veränderung des DLQI aus RCT; Apremilast versus Placebo

Auch bezüglich der absoluten Veränderung im DLQI ergab die Meta-Analyse einen signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: -5,06 [-6,13;-3,98], p-Wert: <0,00001). Dies bedeutet, dass sich der DLQI unter Apremilast im Vergleich zu Placebo um 5,06 Punkte verbessert hat.

Eine Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die untersuchte Population entspricht der Versorgungsrealität (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und daher sind auch die Ergebnisse des Endpunktes DLQI auf die Versorgungsrealität übertragbar.

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

4.3.1.3.1.2.2 SF-36-MCS und SF-36-PCS

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von SF-36-MCS und SF-36-PCS

Studie	Operationalisierung
PSOR-008	SF-36-MCS: <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Veränderung des Summenscores „Mentale Summenskala“ von 2,5 Punkten an Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung der „Mentalen Summenskala“ des SF-36-Fragebogens von Baseline zu Woche 16 SF-36-PCS: <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Veränderung des Summenscores „Körperliche Summenskala“ des SF-36 von 2,5 Punkten an Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung der „Körperlichen Summenskala“ des SF-36-Fragebogens von Baseline zu Woche 16
PSOR-009	Siehe PSOR-008
PSOR-010	Siehe PSOR-008
SF-36-MCS: SF-36 Mentale Summenskala (36-item Short Form Health Survey); SF-36-PCS: SF-36 Körperliche Summenskala	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36-MCS und SF-36-PCS 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
PSOR-008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SF-36-MCS: SF-36 Mentale Summenskala (36-item Short Form Health Survey); SF-36-PCS: SF-36 Körperliche Summenskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Lebensqualität. Der Fragebogen enthält die acht Skalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches

Wohlbefinden. Daraus können zwei Summenscores (körperliche Summenskala (PCS), mentale Summenskala (MCS)) gebildet werden. Die PCS schließt die Domänen-Scores für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In den MCS gehen die Domänen-Scores für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Für diesen Endpunkt wurde für die Studien der Anteil der Patienten, der eine Verbesserung um 2,5 Punkte im SF-36-MCS bzw. im SF-36-PCS nach Woche 16 erreicht hat, betrachtet, sowie die absolute Veränderung des SF-36-MCS-Wertes bzw. des SF-36-PCS-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.

Die Patienten und Prüferärzte waren in den Studien verblindet. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten, die randomisiert und eine Studienmedikation erhalten haben (FAS Population) und der Zulassung entsprechen, gemäß der Behandlung, zu der sie randomisiert wurden (intention to treat-Prinzip). Für die PSOR-008 und PSOR-009 wurden Patienten, die nicht in der Zulassungspopulation waren, aus den Analysen ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es fanden sich keine Aspekte, die auf Verzerrung hindeuteten und es fanden sich auch keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Daher wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für alle drei Studien als niedrig bewertet.

Die Rücklaufquote (Compliance) für den SF-36-MCS und SF-36-PCS an Woche 16 lag bei 98% (Celgene Europe Limited, 2014a). Die Rücklaufquote ist definiert als die Rate der Patienten, für die auswertbare Daten an Woche 16 vorlagen, bezogen auf alle Patienten, die zur Visite an Woche 16 erschienen.

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

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse zum SF-36-MCS $\geq 2,5$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	ARR [95%-KI] p-Wert ^a
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF^b							
PSOR-008	207	91 (44,0)	122	37 (30,3)	1,45 [1,06; 1,98] 0,0188	1,80 [1,12; 2,89] 0,0148	0,14 [0,03; 0,24] 0,0117
PSOR-009	120	54 (45,0)	51	16 (31,4)	1,43 [0,91; 2,25] 0,1174	1,79 [0,90; 3,58] 0,0993	0,14 [-0,02; 0,29] 0,0856
PSOR-010	83	45 (54,2)	84	41 (48,8)	1,11 [0,83; 1,49] 0,4852	1,24 [0,68; 2,28] 0,4847	0,05 [-0,10; 0,21] 0,4839
Gesamt	410	190 (46,3)	257	94 (36,6)			
a: Eigene Berechnungen b: Patienten ohne Wert nach Studienbeginn wurden als Non-Responder gewertet APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes) Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)							

In allen drei Studien war der Anteil der Patienten, die eine Veränderung des Summenscores „Mentale Summenskala“ des SF-36 von 2,5 Punkten erreichten, im Apremilast-Arm größer als in der Placebo-Gruppe (PSOR-008: 44,0% versus 30,3%, PSOR-009: 45,0% versus 31,4% und PSOR-010: 54,2% versus 48,8%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war bei der PSOR-008 statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,45 [1,06; 1,98], p-Wert: 0,0188). Für die Studien PSOR-009 und PSOR-010 konnte keine statistische Signifikanz gezeigt werden (RR [95%-KI]: 1,43 [0,91; 2,25], p-Wert: 0,1174 und 1,11 [0,83; 1,49], p-Wert: 0,4852).

Tabelle 4-38: Ergebnisse zum SF-36-PCS $\geq 2,5$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	ARR [95%-KI] p-Wert ^a
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF^b							
PSOR-008	207	78 (37,7)	122	42 (34,4)	1,09 [0,81; 1,48] 0,5565	1,15 [0,72; 1,84] 0,5537	0,03 [-0,07; 0,14] 0,5513
PSOR-009	120	52 (43,3)	51	13 (25,5)	1,70 [1,02; 2,84] 0,0422	2,24 [1,08; 4,62] 0,0299	0,18 [0,03; 0,33] 0,0188
PSOR-010	83	33 (39,8)	84	21 (25,0)	1,59 [1,01; 2,51] 0,0458	1,98 [1,02; 3,84] 0,0429	0,15 [0,01; 0,29] 0,0391
Gesamt	410	163 (39,8)	257	76 (29,6)			
a: Eigene Berechnungen b: Patienten ohne Wert nach Studienbeginn wurden als Non-Responder gewertet APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes) Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)							

In allen drei Studien war der Anteil der Patienten, die eine Veränderung des Summenscores „Körperliche Summenskala“ des SF-36 von 2,5 Punkten erreichten, im Apremilast-Arm größer als im Placebo-Arm (PSOR-008: 37,7% versus 34,4%, PSOR-009: 43,3% versus 25,5% und PSOR-010: 39,8% versus 25,0%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war bei der PSOR-008 nicht signifikant (RR [95%-KI] 1,09 [0,81; 1,48] p-Wert: 0,5565), hingegen bei der PSOR-009 und PSOR-010 statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,70 [1,02; 2,84] p-Wert: 0,0422 und 1,59 [1,01; 2,51], p-Wert: 0,0458).

Unterstützend wurde in Tabelle 4-39 zusätzlich noch die absolute Veränderung der SF-36-MCS und der SF-36-PCS von Studienbeginn zu Woche 16 dargestellt.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die absolute Veränderung des SF-36-MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	Veränderung Mittelwert (SE)	N ^a	Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	Veränderung Mittelwert (SE)	Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert
		APR30				Placebo			
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF									
PSOR-008	203	44,54 (13,057)	47,09 (13,338)	2,42 (0,634) [°]	116	46,17 (11,741)	45,48 (13,053)	-0,45 (0,839) [°]	2,87 [0,80; 4,94] 0,0068 [°]
PSOR-009	116	46,42 (11,771)	49,33 (11,198)	3,06 (0,823) [°]	49	44,93 (11,712)	42,66 (13,057)	-2,62 (1,267) [°]	5,68 [2,70; 8,67] 0,0002 [°]
PSOR-010	80	42,78 (12,703)	47,04 (12,633)	3,5 (0,95) [^]	81	44,33 (11,012)	46,97 (10,489)	2,6 (0,94) [^]	0,93 [-2,05; 3,90] 0,7112 [^]
Gesamt	399	44,73 (12,612)	47,73 (12,52)	2,82 (0,752)	246	45,32 (11,495)	45,41 (12,210)	0,12 (0,958)	
<p>a: Alle Patienten mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen; [°] <i>Least-Squares</i> Mittelwert aus einer ANCOVA mit Ausgangswert und Behandlungsarm als Kovariablen; [^] <i>Least-Squares</i> Mittelwert aus einer ANCOVA mit Ausgangswert, Behandlungsarm und BMI-Kategorie als Kovariablen; APR30: Apremilast 30 mg BID; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes); SF-36-MCS: SF-36 Mentale Summenskala (36-item Short Form Health Survey) Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)</p>									

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

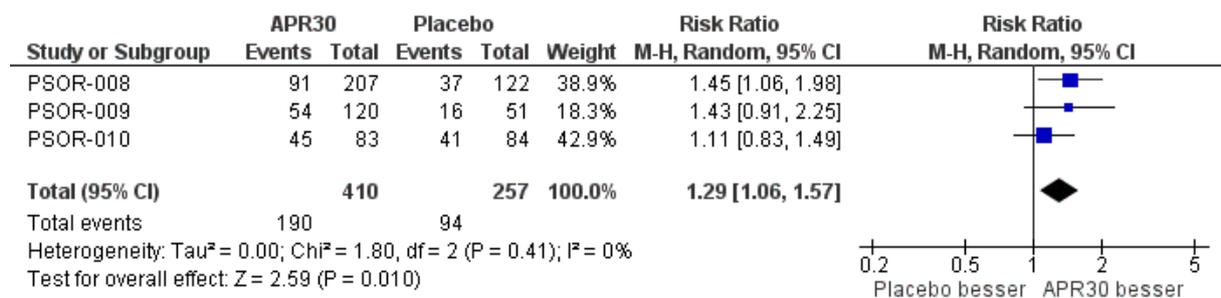
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die absolute Veränderung des SF-36-PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	Veränderung Mittelwert (SE)	N ^a	Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	Veränderung Mittelwert (SE)	Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert
		APR30				Placebo			
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) LOCF									
PSOR-008	203	48,36 (9,871)	49,29 (10,148)	1,02 (0,482) [°]	116	47,15 (9,927)	47,03 (10,842)	-0,28 (0,638) [°]	1,31 [-0,27; 2,88] 0,1038 [°]
PSOR-009	116	47,28 (9,686)	49,48 (8,911)	2,25 (0,649) [°]	49	46,79 (10,526)	46,85 (10,866)	-0,06 (0,999) [°]	2,31 [-0,05; 4,66] 0,0546 [°]
PSOR-010	80	46,00 (9,018)	48,57 (9,215)	2,7 (0,83) [^]	81	50,83 (7,802)	50,50 (8,198)	-0,3 (0,83) [^]	2,94 [0,35; 5,54] 0,0233 [^]
Gesamt	399	47,57 (8,774)	49,20 (9,601)	1,71 (0,600)	246	48,29 (9,347)	48,14 (9,976)	-0,24 (0,773)	
<p>a: Alle Patienten mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen;</p> <p>[°] <i>Least-Squares</i> Mittelwert aus einer ANCOVA mit Ausgangswert und Behandlungsarm als Kovariablen;</p> <p>[^] <i>Least-Squares</i> Mittelwert aus einer ANCOVA mit Ausgangswert, Behandlungsarm und BMI-Kategorie als Kovariablen; APR30: Apremilast 30 mg BID; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes); SF-36-PCS: SF-36 Körperliche Summenskala (36-item Short Form Health Survey)</p> <p>Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)</p>									

Patienten im Apremilast-Arm erreichten nach 16-wöchiger Behandlung eine absolute Verbesserung im SF-36 MCS um 2,42 (PSOR-008) bzw. um 3,06 (PSOR-009) Punkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war in beiden Studien signifikant. In Studie PSOR-010 zeigte sich in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung im SF-36 MCS, die im Apremilast-Arm größer war (3,5 Punkte). Der Behandlungsunterschied war in dieser Studie nicht statistisch signifikant.

Bezüglich der Verbesserung des SF-36-PCS wurde nach der 16-wöchigen Behandlungsphase für den Apremilast-Arm in allen drei Studien eine numerisch größere Verbesserung beobachtet, die jedoch nur in der PSOR-010 statistisch signifikant war (PSOR-008: 1,31; PSOR-009: 2,31; PSOR-010: 2,94).

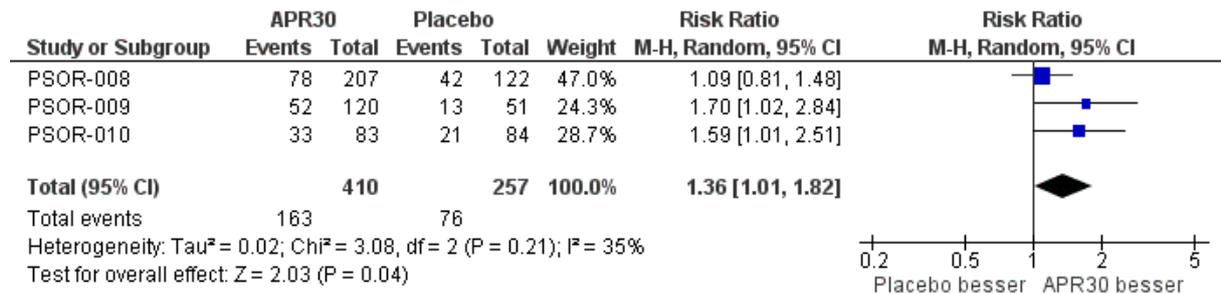
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; SF-36-MCS: SF-36 Mentale Summenskala (36-item Short Form Health Survey)

Abbildung 14: Meta-Analyse für SF-36-MCS Responder aus RCT; Apremilast versus Placebo

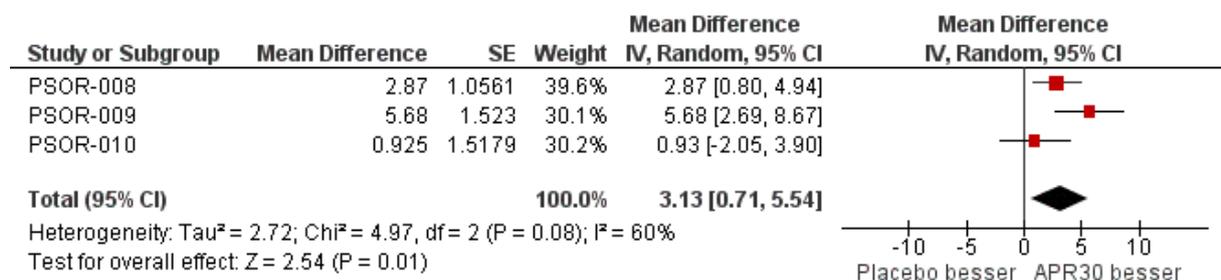
Die Meta-Analyse der SF-36-MCS zeigte bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,41$) einen signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 1,29 [1,06; 1,57], p-Wert: 0,010). Dies bedeutet, dass die Chance auf ein Ansprechen der SF-36-MCS unter Apremilast um 29% höher war als unter Placebo.



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; SF-36-PCS: SF-36 Körperliche Summenskala (36-item Short Form Health Survey)

Abbildung 15: Meta-Analyse für SF-36-PCS Responder aus RCT; Apremilast versus Placebo

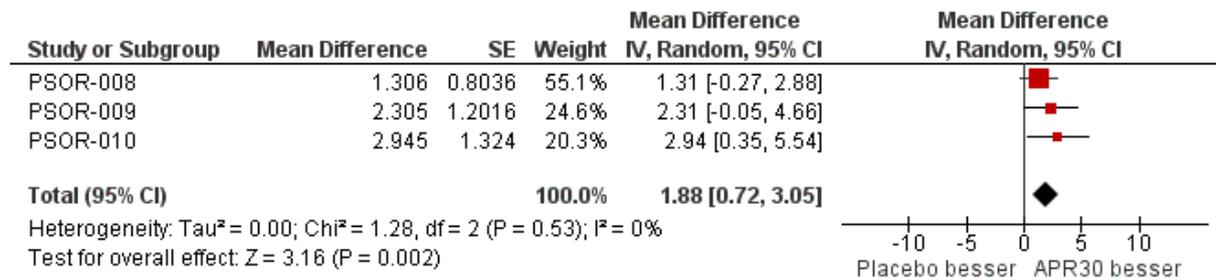
Die Meta-Analyse des SF-36-PCS zeigte bei niedriger Heterogenität ($I^2=35\%$; $p=0,21$) einen statistisch signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 1,36 [1,01; 1,82], p -Wert: 0,04). Dies bedeutet, dass die Chance auf ein Ansprechen des SF-36-PCS unter Apremilast um 36% höher war als unter Placebo.



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; SF-36-MCS: SF-36 Mentale Summenskala (36-item Short Form Health Survey)

Abbildung 16: Meta-Analyse für die absolute Veränderung des SF-36-MCS aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse bezüglich der absoluten Veränderung des SF-36-MCS ergab bei moderater bis hoher Heterogenität ($I^2=60\%$; $p=0,08$) einen signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: 3,13 [0,71; 5,54], p -Wert: 0,01). Sowohl die Einzelergebnisse als auch der Gesamtschätzer zeigten konsistente Ergebnisse (numerischer Vorteil von Apremilast), so dass die Heterogenität als vernachlässigbar angesehen wird. Der SF-36-MCS verbessert sich unter Apremilast im Vergleich zu Placebo im Durchschnitt also um 3,13 Punkte.



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; SF-36-PCS: SF-36 Körperliche Summenskala (36-item Short Form Health Survey)

Abbildung 17: Meta-Analyse für die absolute Veränderung der SF-36-PCS aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse bezüglich der absoluten Veränderung der SF-36-PCS ergab bei homogener Datenlage (I²=0%; p=0,53) einen signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: 1,88 [0,72; 3,05], p-Wert: 0,002). Dies bedeutet, dass sich die SF-36-PCS unter Apremilast im Vergleich zu Placebo im Durchschnitt um 1,88 Punkte verbessert hat.

Eine Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die untersuchte Population entspricht der Versorgungsrealität (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und daher sind auch die Ergebnisse der Endpunkte SF-36-MCS und -PCS auf die Versorgungsrealität übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Sicherheit

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
PSOR-008	<p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE):</u> Studienteilnehmer mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens einem UE • mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) • mindestens einem UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte • mindestens einem UE, das zum Tode führte <p>Weitere <u>Unerwünschte Ereignisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoe¹ • Nausea¹ • Erbrechen¹ • Kopfschmerzen¹ • Spannungskopfschmerz¹ • Infektionen² • Opportunistische Infektionen⁴ • Infektion der oberen Atemwege¹ • Nasopharyngitis¹ • Fatigue¹ • Depressionen¹ • Suizidale Gedanken und Verhalten³ • MACE (Major adverse cardiac event)³ • Gewichtsverlust¹ • Bluthochdruck¹ • Diabetes Mellitus Typ 2¹ • Hypercholesterinämie¹ • Maligne Erkrankungen³ <p>Die UE wurden gemäß MedDRA Version 14.0 kodiert. Die UE wurden nach 16 Wochen dargestellt. Zusätzlich wurden die UE auch nach 52 Wochen dargestellt.</p>
PSOR-009	Siehe PSOR-008
PSOR-010	<p><u>Unerwünschte Ereignisse:</u> Studienteilnehmer mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens einem UE • mindestens einem SUE • mindestens einem UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte • mindestens einem UE, das zum Tode führte <p>Weitere <u>Unerwünschte Ereignisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoe¹ • Nausea¹ • Erbrechen¹ • Kopfschmerzen¹ • Spannungskopfschmerz¹ • Infektionen²

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Infektion der oberen Atemwege¹ • Nasopharyngitis¹ • Fatigue¹ • Depressionen¹ • Gewichtsverlust¹ • Bluthochdruck¹ • Diabetes Mellitus Typ 2¹ • Hypercholesterinämie¹ <p>Die UE wurden gemäß MedDRA Version 14.0 kodiert. Die UE wurden nach 16 Wochen dargestellt.</p>
<p>¹ MedDRA Preferred Term; ² MedDRA System Organ Class; ³ Kategorie von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wie in den Studienberichten definiert; ⁴ opportunistische Infektionen wurden durch einen verblindeten Review identifiziert (Celgene Corporation, 2014a); Kategorisierung der UE für ³ und ⁴ lagen für den Zwischenbericht der laufenden PSOR-010 nicht vor. MedDRA: Medicinal Dictionary for Drug Regulatory Activities</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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit 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
PSOR-008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PSOR-010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die unerwünschten Ereignisse wurden für alle drei Studien an Woche 16 für den Apremilast 30 mg BID-Arm und den Placebo-Arm dargestellt. Zusätzlich wurden für Woche 52 die unerwünschten Ereignisse der Studien PSOR-008 und PSOR-009 dargestellt (Langzeitdaten der Studie PSOR-010 lagen noch nicht vor). Für diesen Zeitraum bis Woche 52 wurden all diejenigen Patienten in die Analyse eingeschlossen, die zu einem

beliebigen Zeitpunkt in der Studie Apremilast 30 mg BID erhielten (Safety-Population). Dies sind zum einen Patienten, die bereits zu Studienbeginn auf Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden, als auch Patienten, die nach Woche 16 von Placebo auf Apremilast 30 mg BID umgestellt wurden. Für die letztere Patientengruppe wurden nur die UE in der Analyse dargestellt, die nach Woche 16, also ab Beginn der Apremilast 30 mg BID Dosierung, auftraten. In beiden Gruppen wurden grundsätzlich die UE erfasst, die bis zu 28 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten.

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse der Safety-Population erfolgte an Woche 16 und Woche 52 nach dem „as treated-Prinzip“, sprich gemäß der Behandlung, die die Patienten tatsächlich erhielten. Das heißt, dass Patienten, die trotz einer Randomisierung auf den Placebo-Arm irrtümlich Apremilast 30 mg BID erhielten, zur Safety-Population Apremilast 30 mg zugeordnet worden wären. Dieser Fall war in keiner der drei Studien eingetreten.

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach UE, SUE, UE mit Studienabbruch sowie UE, das zum Tod führt (Tabelle 4-43). Zusätzlich wurden, die bereits in den Studienberichten PSOR-008 und PSOR-009 definierten UE von besonderem Interesse (Infektionen, suizidale Gedanken und Verhalten, MACE, maligne Erkrankungen) dargestellt. Darüber hinaus wurden weitere UE betrachtet, die aufgrund der Plaque-Psoriasis - Erkrankung, durch die mit ihr einhergehenden Komorbiditäten und durch die eingesetzten Therapien als relevant eingestuft wurden: Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerz, Fatigue, Depressionen, Gewichtsverlust, Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 und Hypercholesterinämie. Für die laufende Studie PSOR-010 lag noch keine Kategorisierung der in PSOR-008 und PSOR-009 definierten UE von besonderem Interesse vor (Opportunistische Infektionen, Suizidale Gedanken und Verhalten, MACE).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfarzte verblindet.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse zur Sicherheit (Übersicht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	UE	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a	APR30	
		N	n (%)	N	n (%)		N*	n (%)
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16)							Bis Woche 52	
PSOR-008	UE	206	143 (69,4)	122	74 (60,7)	1,14 [0,97; 1,36]; 0,1181 1,47 [0,92; 2,35]; 0,1058 0,09 [-0,02; 0,19] 0,1089	307	248 (80,8)
	Mind. 1 SUE	206	6 (2,9)	122	4 (3,3)	0,89 [0,26; 3,09]; 0,8522 0,89 [0,24; 3,20]; 0,8522 -0,00 [-0,04; 0,04]; 0,8543	307	17 (5,5)
	UE mit Studienabbruch	206	8 (3,9)	122	5 (4,1)	0,95 [0,32; 2,83]; 0,9232 0,95 [0,30; 2,96]; 0,9232 -0,00 [-0,05; 0,04]; 0,9237	307	20 (6,5)
	UE, das zum Tod führt	206	0 (0,0)	122	0 (0,0)	Nicht berechenbar	307	0 (0,0)
PSOR-009	UE	119	82 (68,9)	50	31 (62,0)	1,11 [0,87; 1,42]; 0,4044 1,36 [0,68; 2,71]; 0,3847 0,07 [-0,09; 0,23]; 0,3920	156	129 (82,7)
	Mind. 1 SUE	119	3 (2,5)	50	1 (2,0)	1,26 [0,13; 11,83]; 0,8394 1,27 [0,13; 12,48]; 0,8392 0,01 [-0,04; 0,05]; 0,8314	156	11 (7,1)
	UE mit Studienabbruch	119	8 (6,7)	50	4 (8,0)	0,84 [0,27; 2,66]; 0,7676 0,83 [0,24; 2,89]; 0,7682 -0,01 [-0,10; 0,07]; 0,7751	156	14 (9,0)
	UE, das zum Tod führt	119	0 (0,0)	50	0 (0,0)	Nicht berechenbar	156	0 (0,0)
PSOR-010	UE	83	58 (69,9)	84	50 (59,5)	1,17 [0,94; 1,47]; 0,1641 1,58 [0,83; 2,99]; 0,1627 0,10 [-0,04; 0,25]; 0,1589		
	Mind. 1 SUE	83	3 (3,6)	84	0 (0,0)	7,08 [0,37; 135,04]; 0,1930 7,35 [0,37; 144,50]; 0,1894 0,04 [-0,01; 0,08]; 0,1213		
	UE mit Studienabbruch	83	3 (3,6)	84	2 (2,4)	1,52 [0,26; 8,85]; 0,6426 1,54 [0,25; 9,45]; 0,6424 0,01 [-0,04; 0,06]; 0,6402		
	UE, das zum Tod führt	83	0 (0,0)	84	0 (0,0)	Nicht berechenbar		

Studie	UE	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a	APR30	
		N	n (%)	N	n (%)		N*	n (%)
Gesamt	UE	408	283 (69,4)	256	155 (60,5)		463	377 (81,4)
	Mind. 1 SUE	408	12 (2,9)	256	5 (2,0)		463	28 (6,0)
	UE mit Studienabbruch	408	19 (4,7)	256	11 (4,3)		463	34 (7,3)
	UE, das zum Tod führt	408	0 (0,0)	256	0 (0,0)		463	0 (0,0)

a: Eigene Berechnungen
* anhand der Patienten, die in den Studien mindestens eine Dosis Apremilast unabhängig von ihrer Randomisierung erhalten haben (nur PSOR-008, PSOR-009)
APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)

Die Gesamtrate der UE war an Woche 16 jeweils in allen Studien im Apremilast-Arm etwas höher als im Placebo-Arm (PSOR-008: 69,4% versus 60,7%, PSOR-009: 68,9% versus 62,0% und PSOR-010: 69,9% versus 59,5%, alle Studien: 69,4% versus 60,5%). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren jeweils nicht statistisch signifikant.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war in beiden Behandlungsarmen in allen Studien jeweils gering und es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (PSOR-008: 2,9% versus 3,3%; PSOR-009: 2,5% versus 2,0% und PSOR-010: 3,6% versus 0%, alle Studien: 2,9% versus 2,0%).

Bezüglich der Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Apremilast und Placebo (PSOR-008: 3,9% versus 4,1%; PSOR-009: 6,7% versus 8,0% und PSOR-010: 3,6% versus 2,4%, alle Studien: 4,7% versus 4,3%).

Todesfälle wurden in der betrachteten Population keine beobachtet.

Zusammenfassend sind über alle Studien die dargestellten UE-Gesamtraten für Apremilast gegenüber Placebo nicht signifikant erhöht. Dies ist im besonderen Maße hervorzuheben, da in einem Vergleich Verum versus Placebo bzgl. der Sicherheit ein Unterschied zuungunsten von Apremilast zu erwarten gewesen wäre.

Über die gesamte Studiendauer (Woche 0 – Woche 52) sind die Gesamtraten der UE, der SUE oder auch der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nur geringfügig

höher im Vergleich zu den ersten 16 Wochen Behandlung mit Apremilast (Woche 16 vs Woche 52: PSOR-008: Gesamtrate UE: 69,4% versus 80,8%, Gesamtrate SUE: 2,9% versus 5,5%, UE mit Studienabbruch: 3,9% versus 6,5%; PSOR-009: Gesamtrate UE: 68,9% versus 82,7%, Gesamtrate SUE: 2,5% versus 7,1%, UE mit Studienabbruch: 6,7% versus 9,0%, beide Studien: Gesamtrate UE: 69,4% versus 81,4%, Gesamtrate SUE: 2,9% versus 6,0%, UE mit Studienabbruch: 4,7% versus 7,3%). Hierbei ist zu beachten, dass manche Patienten nach Woche 32 noch zusätzliche Therapien (topische und / oder UVB-Therapie) bekommen konnten und dass alle Patienten mit Apremilast in die Analyse eingeschlossen wurden, unabhängig ob die erste Gabe Apremilast zu Studienbeginn oder in Woche 16 erfolgte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Demnach bekamen die Patienten nach Woche 16 nur noch selten ein entsprechendes UE, wenn sie dieses nicht bereits in den ersten 16 Wochen hatten. Dies bedeutet, dass auch die langfristige Gabe von Apremilast (52 Wochen) die UE-Gesamtrate im Vergleich zu Woche 16 nur wenig erhöht. Todesfälle wurden über die gesamte Studiendauer in der betrachteten Population keine berichtet.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4-44) ist die Anzahl der Patienten nach UE mit höchstem Schweregrad dargestellt. Bei dieser Auswertung wird für jeden Patienten das UE mit dem höchsten Schweregrad in den ersten 16 Wochen ermittelt und der Patient entsprechend nach UE mild, moderat, schwer oder kein UE kategorisiert. Hatte beispielsweise ein Patient mit „milde Kopfschmerzen“ und „moderate Nasopharyngitis“ zwei UE in den ersten 16 Wochen, so wird dieser Patient nur in der Spalte „moderat“ dargestellt, da das UE mit höchstem Schweregrad für diesen Patienten einen moderaten Schweregrad hatte. Falls ein Patient kein UE innerhalb der ersten 16 Wochen hatte, so wird dieser Patient in der Spalte „kein UE“ dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse zur Sicherheit (Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (0-16 Wochen / Sicherheitspopulation)

	Anzahl der Patienten getrennt nach UE mit höchstem Schweregrad des Patienten							
	APR30				Placebo			
	kein UE	mild	moderat	schwer	kein UE	mild	moderat	schwer
Studie	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)
PSOR-008	206 63 (30,6)	206 72 (35,0)	206 60 (29,1)	206 11 (5,3)	122 48 (39,4)	122 44 (36,1)	122 27 (22,1)	122 3 (2,5)
PSOR-009	119 37 (31,1)	119 37 (31,1)	119 40 (33,6)	119 5 (4,2)	50 19 (38,0)	50 11 (22,0)	50 18 (36,0)	50 2 (4,0)
PSOR-010	83 25 (30,1)	83 30 (36,1)	83 25 (30,1)	83 3 (3,6)	84 34 (40,5)	84 33 (39,9)	84 15 (17,9)	84 2 (2,4)
Gesamt	408 125 (30,6)	408 139 (34,1)	408 125 (30,6)	408 19 (4,7)	256 101 (39,5)	256 88 (34,4)	256 60 (23,4)	256 7 (2,7)
APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; UE: unerwünschtes Ereignis								
Quellen: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)								

Diese Auswertung zeigt, dass die unerwünschten Ereignisse nicht nur im Placebo-Arm, sondern gleichermaßen im Apremilast-Arm während der 16-wöchigen Behandlungsphase in allen drei Studien zumeist von milder oder moderater Ausprägung waren.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In der folgenden Tabelle werden die UE von besonderem Interesse für den Apremilast- und Placebo-Arm an Woche 16 sowie für die Sicherheitspopulation an Woche 52 je Studie und über die Studien gepoolt dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass die im Dossier dargestellten UE von besonderem Interesse über die, in den Studienberichten ausgewählten, UE von besonderem Interesse hinausgehen (Auswahl siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Tabelle 4-45: Ergebnisse zur Sicherheit (Details) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Unerwünschte Ereignisse (MedDRA PT)	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a	APR30	
		N	n (%)	N	n (%)		N*	n (%)
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16)							Woche 52	
PSOR-008	Diarrhoe	206	39 (18,9)	122	10 (8,2)	2,31 [1,20; 4,46]; 0,0126 2,62 [1,25; 5,45]; 0,0103 0,11 [0,04; 0,18]; 0,0036	307	68 (22,1)
	Nausea	206	18 (8,7)	122	10 (8,2)	1,07 [0,51; 2,23]; 0,8655 1,07 [0,48; 2,40]; 0,8654 0,01 [-0,06; 0,07]; 0,8644	307	30 (9,8)
	Erbrechen	206	4 (1,9)	122	0 (0,0)	5,35 [0,29; 98,48]; 0,4079 2,08 [0,37; 11,65]; 0,4067 0,02 [-0,03; 0,08]; 0,3972	307	14 (4,6)
	Kopfschmerzen	206	9 (4,4)	122	6 (4,9)	0,89 [0,32; 2,44]; 0,8180 0,88 [0,31; 2,54]; 0,8181 -0,01 [-0,05; 0,04]; 0,8206	307	17 (5,5)
	Spannungskopfschmerz	206	13 (6,3)	122	3 (2,5)	2,57 [0,75; 8,83]; 0,1348 2,67 [0,75; 9,57]; 0,1312 0,04 [-0,00; 0,08]; 0,0799	307	30 (9,8)
	Infektionen	206	68 (33,0)	122	40 (32,8)	1,01 [0,73; 1,39]; 0,9669 1,01 [0,63; 1,63]; 0,9669 0,00 [-0,10; 0,11]; 0,9669	307	53 (17,3)
	Opportunistische Infektionen	206	0 (0,0)	122	0 (0,0)	Nicht berechenbar	307	0 (0,0)
	Infektion der oberen Atemwege	206	13 (6,3)	122	7 (5,7)	1,10 [0,45; 2,68]; 0,8342 1,11 [0,43; 2,85]; 0,8340 0,01 [-0,05; 0,06]; 0,8321	307	45 (14,7)
	Nasopharyngitis	206	25 (12,1)	122	15 (12,3)	0,99 [0,54; 1,80]; 0,9660 0,99 [0,50; 1,95]; 0,9660 -0,00 [-0,07; 0,07]; 0,9661	307	53 (17,3)
	Fatigue	206	5 (2,4)	122	1 (0,8)	2,96 [0,35; 25,05]; 0,3190 3,01 [0,35; 26,07]; 0,3171 0,02 [-0,01; 0,04]; 0,2329	307	11 (3,6)
	Depression	206	5 (2,4)	122	0 (0,0)	6,54[0,36;117,19]; 0,2024 6,69[0,37;121,99]; 0,1996 0,02 [-0,00; 0,05]; 0,0534	307	10 (3,3)
	Suizidale Gedanken und Verhalten	206	0 (0,0)	122	0 (0,0)	Nicht berechenbar	307	0 (0,0)

Studie	Unerwünschte Ereignisse (MedDRA PT)	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a	APR30	
		N	n (%)	N	n (%)		N*	n (%)
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16)							Woche 52	
	MACE	206	1 (0,5)	122	1 (0,8)	0,59 [0,04; 9,38]; 0,7102 0,59 [0,04; 9,52]; 0,7102 -0,00 [-0,02; 0,02]; 0,7247	307	2 (0,7)
	Gewichtsverlust	206	3 (1,5)	122	0 (0,0)	4,16 [0,22; 79,85]; 0,3444 4,21 [0,22; 82,27]; 0,3428 0,01 [-0,01; 0,04]; 0,1711	307	5 (1,6)
	Bluthochdruck	206	6 (2,9)	122	1 (0,8)	3,55 [0,43; 29,17]; 0,2378 3,63 [0,43; 30,52]; 0,2353 0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1427	307	17 (5,5)
	Diabetes Typ 2	206	1 (0,5)	122	2 (1,6)	0,30 [0,03; 3,23]; 0,3183 0,29 [0,03; 3,26]; 0,3179 -0,01 [-0,04; 0,01]; 0,3550	307	1 (0,3)
	Hypercholesterinämie	206	0 (0,0)	122	0 (0,0)	Nicht berechenbar	307	2 (0,7)
	Maligne Erkrankungen ^o	206	2 (1,0)	122	0 (0,0)	2,97 [0,14; 61,38]; 0,4809 3,00 [0,14; 62,90]; 0,4801 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3076	307	8 (2,6)
PSOR-009	Diarrhoe	119	22 (18,5)	50	2 (4,0)	4,62 [1,13; 18,92]; 0,0333 5,44 [1,23; 24,11]; 0,0257 0,14 [0,06; 0,23]; 0,0013	156	25 (16,0)
	Nausea	119	21 (17,6)	50	3 (6,0)	2,94 [0,92; 9,42]; 0,0692 3,36 [0,95; 11,82]; 0,0593 0,12 [0,02; 0,21]; 0,0163	156	24 (15,4)
	Erbrechen	119	4 (3,4)	50	2 (4,0)	0,84 [0,16; 4,44]; 0,8377 0,83 [0,15; 4,71]; 0,8379 -0,01 [-0,07; 0,06]; 0,8431	156	9 (5,8)
	Kopfschmerzen	119	7 (5,9)	50	0 (0,0)	6,38[0,37;109,54]; 0,2017 6,73[0,38;120,18]; 0,1946 0,06 [0,01; 0,11]; 0,0239	156	8 (5,1)
	Spannungskopfschmerz	119	8 (6,7)	50	2 (4,0)	1,68 [0,37; 7,64]; 0,5015 1,73 [0,35; 8,45]; 0,4983 0,03 [-0,04; 0,10]; 0,4493	156	11 (7,1)
	Infektionen	119	8 (6,7)	50	1 (2,0)	3,36 [0,43; 26,17]; 0,2470 3,53 [0,43; 29,01]; 0,2403 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,1193	156	74 (47,4)
	Opportunistische Infektionen	119	0 (0,0)	50	0 (0,0)	Nicht berechenbar	156	0 (0,0)
	Infektion der oberen Atemwege	119	5 (4,2)	50	1 (2,0)	2,10 [0,25; 17,53]; 0,4928 2,15 [0,24; 18,88]; 0,4902 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,4152	156	8 (5,1)

Studie	Unerwünschte Ereignisse (MedDRA PT)	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a	APR30	
		N	n (%)	N	n (%)		N*	n (%)
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16)							Woche 52	
	Nasopharyngitis	119	8 (6,7)	50	1 (2,0)	3,36 [0,43; 26,17]; 0,2470 3,53 [0,43; 29,01]; 0,2403 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,1193	156	27 (17,3)
	Fatigue	119	1 (0,8)	50	0 (0,0)	1,27 [0,05; 30,78]; 0,8811 1,28 [0,05; 31,92]; 0,8810 0,01 [-0,03; 0,04]; 0,6236	156	2 (1,3)
	Depression	119	3 (2,5)	50	1 (2,0)	1,26 [0,13; 11,83]; 0,8394 1,27 [0,13; 12,48]; 0,8392 0,01 [-0,04; 0,05]; 0,8314	156	5 (3,2)
	Suizidale Gedanken und Verhalten	119	0 (0,0)	50	0 (0,0)	Nicht berechenbar	156	0 (0,0)
	MACE	119	0 (0,0)	50	0 (0,0)	Nicht berechenbar	156	1 (0,6)
	Gewichtsverlust	119	1 (0,8)	50	1 (2,0)	0,42 [0,03; 6,59]; 0,5369 0,42 [0,03; 6,77]; 0,5372 -0,01 [-0,05; 0,03]; 0,5895	156	2 (1,3)
	Bluthochdruck	119	2 (1,7)	50	1 (2,0)	0,84 [0,08; 9,06]; 0,8860 0,84 [0,07; 9,45]; 0,8860 -0,00 [-0,05; 0,04]; 0,8898	156	5 (3,2)
	Diabetes Mellitus Typ 2	119	1 (0,8)	50	0 (0,0)	1,27 [0,05; 30,78]; 0,8811 1,28 [0,05; 31,92]; 0,8810 0,01 [-0,03; 0,04]; 0,6236	156	1 (0,6)
	Hypercholesterinämie	119	0 (0,0)	50	0 (0,0)	Nicht berechenbar	156	0 (0,0)
	Maligne Erkrankungen	119	0 (0,0)	50	0 (0,0)	Nicht berechenbar	156	0 (0,0)
PSOR-010	Diarrhoe	83	9 (10,8)	84	7 (8,3)	1,30 [0,51; 3,33]; 0,5830 1,34 [0,47; 3,78]; 0,5826 0,03 [-0,06; 0,11]; 0,5815		
	Nausea	83	9 (10,8)	84	2 (2,4)	4,55 [1,01; 20,45]; 0,0479 4,99 [1,04; 23,83]; 0,0441 0,08 [0,01; 0,16]; 0,0258		
	Erbrechen	83	4 (4,8)	84	2 (2,4)	2,02 [0,38; 10,75]; 0,4067 2,08 [0,37; 11,65]; 0,4079 0,02 [-0,03; 0,08]; 0,3972		
	Kopfschmerzen	83	11 (13,3)	84	5 (6,0)	2,23 [0,81; 6,13]; 0,1213 2,41 [0,80; 7,28]; 0,1178 0,07 [-0,02; 0,16]; 0,1070		

Studie	Unerwünschte Ereignisse (MedDRA PT)	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a	APR30	
		N	n (%)	N	n (%)		N*	n (%)
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16)							Woche 52	
	Spannungskopfschmerz	83	5 (6,0)	84	4 (4,8)	1,27 [0,35; 4,55]; 0,7187 1,28 [0,33; 4,95]; 0,7186 0,01 [-0,06; 0,08]; 0,7180		
	Infektionen	83	25 (30,1)	84	22 (26,2)	1,15 [0,71; 1,87]; 0,5729 1,21 [0,62; 2,39]; 0,5725 0,04 [-0,10; 0,18]; 0,5720		
	Infektion der oberen Atemwege	83	6 (7,2)	84	2 (2,4)	3,04 [0,63; 14,61]; 0,1660 3,19 [0,63; 16,31]; 0,1626 0,05 [-0,02; 0,11]; 0,1410		
	Nasopharyngitis	83	4 (4,8)	84	8 (9,5)	0,51 [0,16; 1,62]; 0,2503 0,48 [0,14; 1,66]; 0,2477 -0,05 [-0,12; 0,03]; 0,2364		
	Fatigue	83	2 (2,4)	84	1 (1,2)	2,02 [0,19; 21,90]; 0,5617 2,05 [0,18; 31,92]; 0,5611 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,5535		
	Depression	83	1 (1,2)	84	0 (0,0)	3,04 [0,13; 73,47]; 0,4946 3,07 [0,12; 76,52]; 0,4937 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,4696		
	Gewichtsverlust	83	1 (1,2)	84	1 (1,2)	1,01 [0,06; 15,91]; 0,9932 1,01 [0,06; 16,46]; 0,9932 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9932		
	Bluthochdruck	83	2 (2,4)	84	2 (2,4)	1,01 [0,15; 7,02]; 0,9903 1,01 [0,14; 7,36]; 0,9903 0,00 [-0,05; 0,05]; 0,9903		
	Diabetes Mellitus Typ 2	83	0 (0,0)	84	0 (0,0)	Nicht berechenbar		
	Hypercholesterinämie	83	0 (0,0)	84	0 (0,0)	Nicht berechenbar		
	Maligne Erkrankungen ^o	83	0 (0,0)	84	0 (0,0)	Nicht berechenbar		
Gesamt	Diarrhoe	408	70 (17,2)	256	19 (7,4)		463	93 (20,1)
	Nausea	408	48 (11,8)	256	15 (5,9)		463	54 (11,7)
	Erbrechen	408	12 (2,9)	256	4 (1,6)		463	23 (5,0)
	Kopfschmerzen	408	27 (6,6)	256	11 (4,3)		463	25 (5,4)

Studie	Unerwünschte Ereignisse (MedDRA PT)	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a	APR30	
		N	n (%)	N	n (%)		N*	n (%)
Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16)							Woche 52	
	Spannungskopfschmerz	408	26 (6,4)	256	9 (3,5)		463	41 (8,9)
	Infektionen	408	101 (24,8)	256	63 (24,6)		463	127 (27,4)
	Opportunistische Infektionen	325	0 (0,0)	172	0 (0,0)		463	0 (0,0)
	Infektion der oberen Atemwege	408	24 (5,9)	256	10 (3,9)		463	53 (11,4)
	Nasopharyngitis	408	37 (9,1)	256	24 (9,4)		463	80 (17,3)
	Fatigue	408	8 (2,0)	256	2 (0,8)		463	13 (2,8)
	Depression	408	9 (2,2)	256	1 (0,4)		463	15 (3,2)
	Suizidale Gedanken und Verhalten	325	0 (0,0)	172	0 (0,0)		463	0 (0,0)
	MACE	325	1 (0,3)	172	1 (0,6)		463	3 (0,6)
	Gewichtsverlust	408	5 (1,2)	256	2 (0,8)		463	7 (1,5)
	Bluthochdruck	408	9 (2,2)	256	3 (1,2)		463	22 (4,8)
	Diabetes Mellitus Typ 2	408	2 (0,5)	256	2 (0,8)		463	2 (0,4)
	Hypercholesterinämie	408	0 (0,0)	256	0 (0,0)		463	2 (0,4)
	Maligne Erkrankungen	408	2 (0,5)	256	0 (0,0)		463	8 (1,7)
^a eigene Berechnungen * anhand der Patienten, die in den Studien mindestens eine Dosis Apremilast unabhängig von ihrer Randomisierung erhalten haben (nur PSOR-008, PSOR-009) ° Woche 16: Ein Patient mit Basalzellkarzinom, ein Patient mit Plattenepithelkarzinom und Basalzellkarzinom, Woche 52: weitere drei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und drei Patienten mit Basalzellkarzinomen. In der PSOR-009 und PSOR-010 (<i>medical review</i>) traten keine malignen Erkrankungen auf. APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; UE: Unerwünschtes Ereignis; MACE: Major Adverse Cardiac Events (schwere kardiale Ereignisse); MedDRA PT: Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, Preferred Term Quelle: (Celgene Corporation, 2014a; Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)								

An Woche 16 ergaben sich nur für wenige spezifische UE signifikante Unterschiede zwischen Apremilast und Placebo. In der Studie PSOR-008 gab es bezüglich der Diarrhoe einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Apremilast (18,9% versus 8,2%). In der Studie PSOR-009 zeigte sich ebenfalls bezüglich der Diarrhoe eine statistisch signifikant höhere Rate im Apremilast-Arm (18,5% versus 4,0%). In der PSOR-010 trat nur das UE Nausea unter Apremilast signifikant häufiger auf (10,8% versus 2,4%). Keine signifikanten Unterschiede gab es für alle anderen UE in den drei Studien. Diese beinhalten unter anderem Erbrechen, Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerzen, Fatigue, Depressionen, Gewichtsverlust, Infektionen aller Art (inklusive Infektionen der oberen Atemwege und opportunistischer Infektionen), suizidale Gedanken und Verhalten, schwere kardiale Ereignisse und maligne Erkrankungen. Auch gab es keine Hinweise für eine Erhöhung in der Plaque-Psoriasis gängiger Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie.

Bei Betrachtung der spezifischen UE im Apremilast-Arm an Woche 52 im Vergleich zur Woche 16 fällt auf, dass nur für wenige UE die Rate leicht erhöht ist. Dies ist insbesondere bemerkenswert, da zum einen über einen deutlich längeren Zeitraum die UE erfasst wurden und desweiteren für einige Patienten ab Woche 32 zusätzlich eine topische und / oder eine UVB-Therapie erlaubt war. Zusammenfassend lässt sich daher beobachten, dass die wenigen UE, die zumeist milder oder moderater Ausprägung sind, vorrangig in den ersten 16 Behandlungswochen auftreten und es keinen nennenswerten Anstieg über die Zeit zu geben scheint. Diese Beobachtung zeigt sich auch in der im Folgenden beschriebenen zeitlichen Analyse spezifischer UE.

Für das einzige UE (Diarrhoe), das gemäß der Meta-Analyse (siehe unten) signifikant unterschiedlich häufig in den ersten 16 Wochen beobachtet wurde, werden in der folgenden Tabelle (Tabelle 4-46) die Häufigkeiten im zeitlichen Verlauf dargestellt. Hierbei wird für die betrachteten Zeitintervalle die Ereignisrate der neu auftretenden UE tabelliert. UE, die am Ende eines Zeitintervalls noch andauern, werden nicht im Folgeintervall dargestellt.

Tabelle 4-46: Auftreten der Diarrhoe pro Zeitintervall

	≤1 Woche		>1 - ≤4 Wochen		>4 - ≤12 Wochen		>12 - 16 Wochen	
	APR30	Placebo	APR30	Placebo	APR30	Placebo	APR30	Placebo
	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)
Diarrhoe								
PSOR-008	206 27 (13,1)	122 3 (2,5)	203 5 (2,5)	120 5 (4,2)	197 8 (4,1)	116 0 (0,0)	192 2 (1,0)	105 2 (1,9)
PSOR-009	119 14 (11,8)	50 1 (2,0)	116 6 (5,2)	48 1 (2,1)	109 5 (4,6)	44 0 (0,0)	103 0 (0,0)	38 0 (0,0)
PSOR-010	83 4 (4,8)	84 2 (2,4)	82 4 (4,9)	84 1 (1,2)	79 2 (2,5)	81 2 (2,5)	77 0 (0,0)	75 5 (6,7)
Gesamt	408 45 (11,0)	256 6 (2,3)	401 15 (3,7)	252 7 (2,8)	385 15 (3,9)	241 2 (0,8)	372 2 (0,5)	218 7 (3,2)
Die Häufigkeiten der neu-auf tretenden UE sind im jeweiligen Zeitintervall dargestellt. UE, die am Ende eines Zeitintervalls noch andauern, wurden nicht im Folgeintervall dargestellt. APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)								

Betrachtet man das UE Diarrhoe im zeitlichen Verlauf, so zeigt sich, dass unter Apremilast nur in den ersten Behandlungswochen im Vergleich zu Placebo erhöhte Raten beobachtet wurden. Dieser Unterschied an neu auftretenden Diarrhoen zwischen den beiden Behandlungsarmen nahm bereits nach einigen Wochen ab. Die Diarrhoen waren zumeist nur von mildem oder moderatem Schweregrad (siehe Tabelle 4-47).

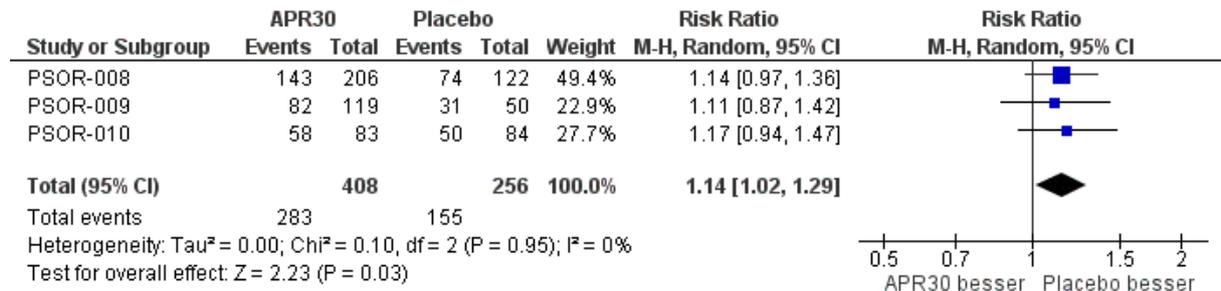
Tabelle 4-47: Ergebnisse zur Sicherheit (Diarrhoe nach höchstem Schweregrad des Patienten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Anzahl der Patienten nach UE mit höchstem Schweregrad des Patienten							
	mild		moderat		schwer		ohne UE	
	APR30	Placebo	APR30	Placebo	APR30	Placebo	APR30	Placebo
	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)	N n (%)
Diarrhoe								
PSOR-008	206 30 (14,6)	122 9 (7,4)	206 8 (3,9)	122 1 (0,8)	206 1 (0,5)	122 0 (0,0)	206 167 (81,1)	122 112 (91,8)
PSOR-009	119 17 (14,3)	50 1 (2,0)	119 5 (4,2)	50 1 (2,0)	119 0 (0,0)	50 0 (0,0)	119 97 (81,5)	50 48 (96,0)
PSOR-010	83 8 (9,6)	84 5 (6,0)	83 1 (1,2)	84 2 (2,4)	83 0 (0,0)	84 0 (0,0)	83 74 (89,2)	84 77 (91,7)
Gesamt	408 55 (13,5)	256 15 (5,9)	408 14 (3,4)	256 4 (1,6)	408 1 (0,2)	256 0 (0,0)	408 338 (82,8)	256 237 (92,6)
APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014b; Celgene Europe Limited, 2014c; Celgene Europe Limited, 2014h)								

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.

Meta-Analysen wurden nur dann durchgeführt, wenn für mindestens zwei Studien Ergebnisse vorlagen.

Gesamtrate UE:

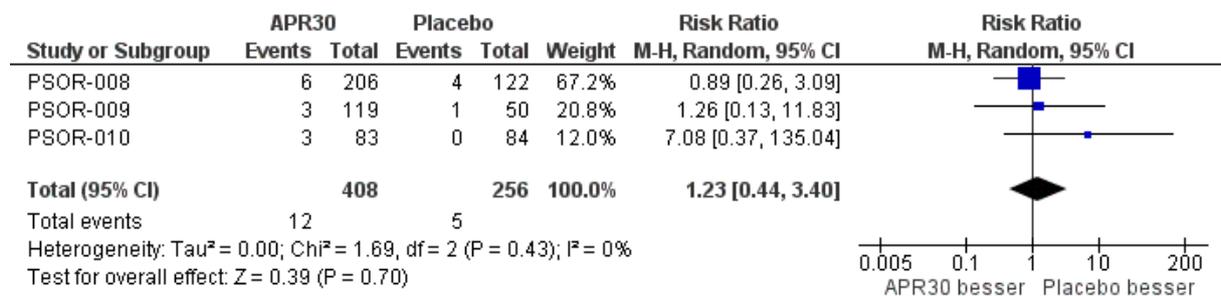


APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; UE: Unerwünschtes Ereignis

Abbildung 18: Meta-Analyse für Gesamtrate UE aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse bezüglich der Gesamtrate der UE ergab bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,95$) einen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,14 [1,02; 1,29], p-Wert: 0,03).

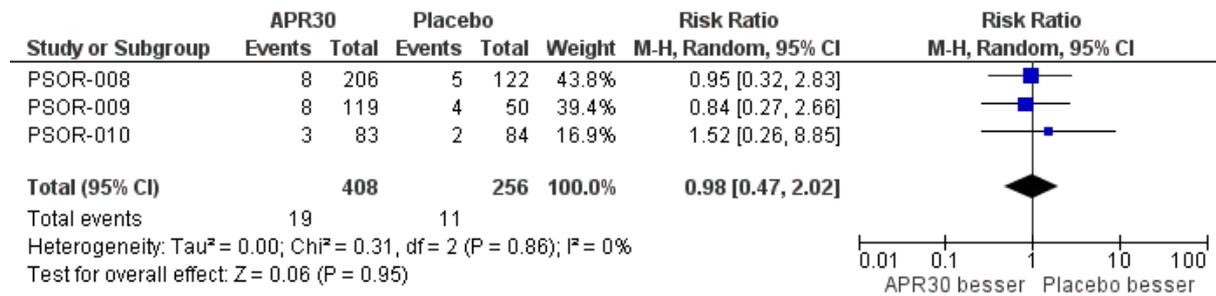
Gesamtrate SUE:



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abbildung 19: Meta-Analyse für Gesamtrate SUE aus RCT; Apremilast versus Placebo

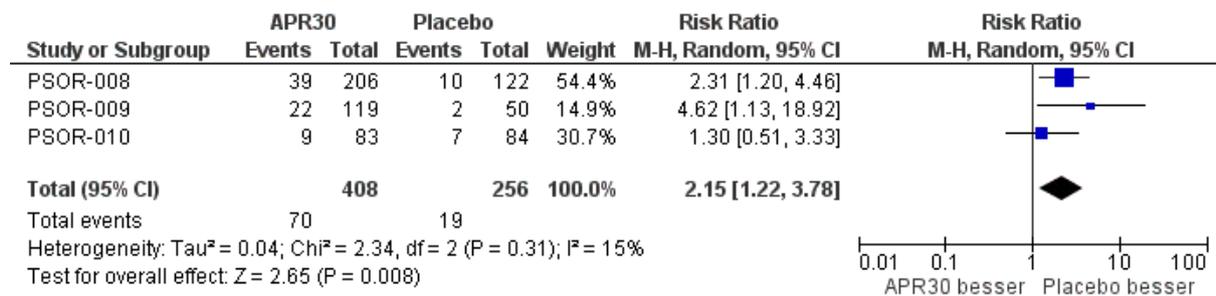
Die Meta-Analyse bezüglich der Gesamtrate der SUE ergab bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,43$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,23 [0,44; 3,40], p-Wert: 0,70).

Gesamtrate UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; UE: Unerwünschtes Ereignis

Abbildung 20: Meta-Analyse für UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte aus RCT; Apremilast versus Placebo

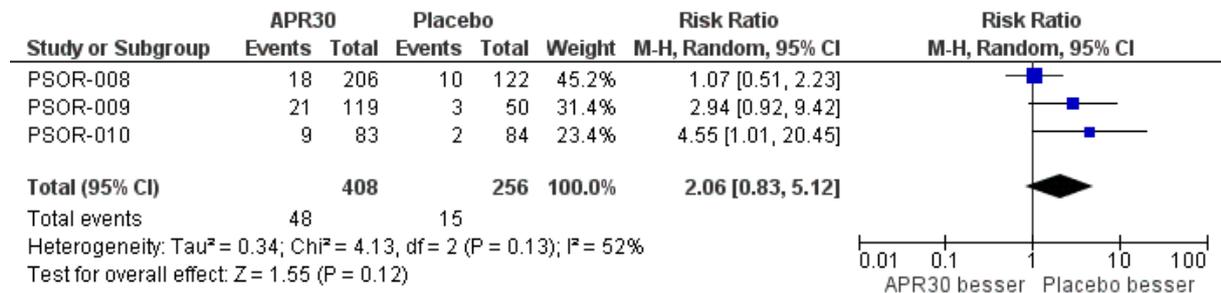
Die Meta-Analyse bezüglich der Studienabbrüche aufgrund UE ergab bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,86$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,98 [0,47; 2,02], p -Wert: 0,95).

Diarrhoe:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich

Abbildung 21: Meta-Analyse für Diarrhoe aus RCT; Apremilast versus Placebo

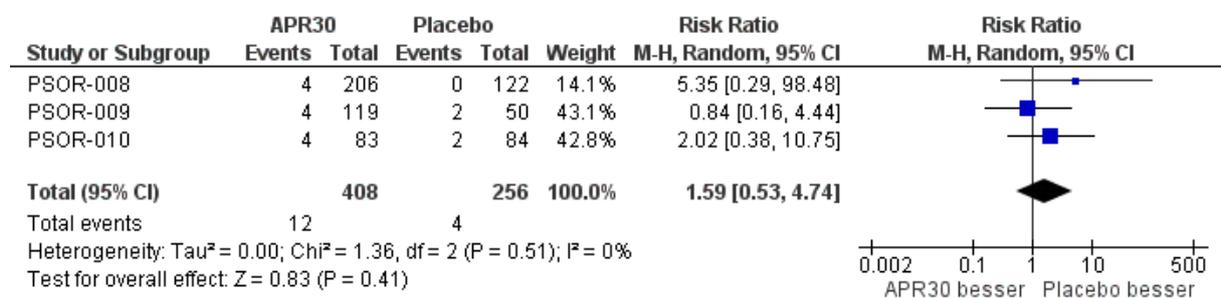
Bezüglich der Gesamtrate der Patienten mit Diarrhoe zeigte sich ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten unter Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 2,15 [1,22; 3,78], p -Wert: 0,008) bei niedriger Heterogenität der Daten ($I^2=15\%$; $p=0,31$). Der Unterschied zwischen Apremilast und Placebo findet sich primär in den ersten Wochen (Tabelle 4-46) und die Diarrhoen waren zumeist von mildem oder moderatem Schweregrad (Tabelle 4-47).

Nausea:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich

Abbildung 22: Meta-Analyse für Nausea aus RCT; Apremilast versus Placebo

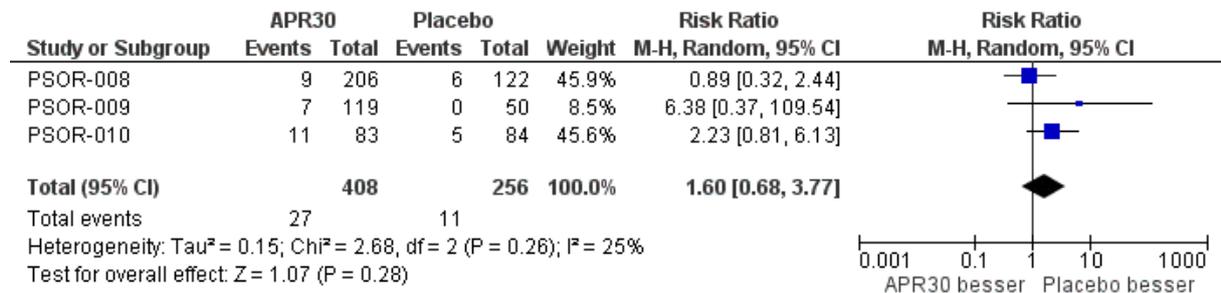
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Nausea ergab bei moderater Heterogenität (I²=52%; p=0,13) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 2,06 [0,83; 5,12], p-Wert: 0,12). Sowohl die Einzelergebnisse als auch der Gesamtschätzer zeigten konsistente Ergebnisse (numerischer Vorteil von Apremilast), so dass die Heterogenität als vernachlässigbar angesehen wird.

Erbrechen:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich

Abbildung 23: Meta-Analyse für Erbrechen aus RCT; Apremilast versus Placebo

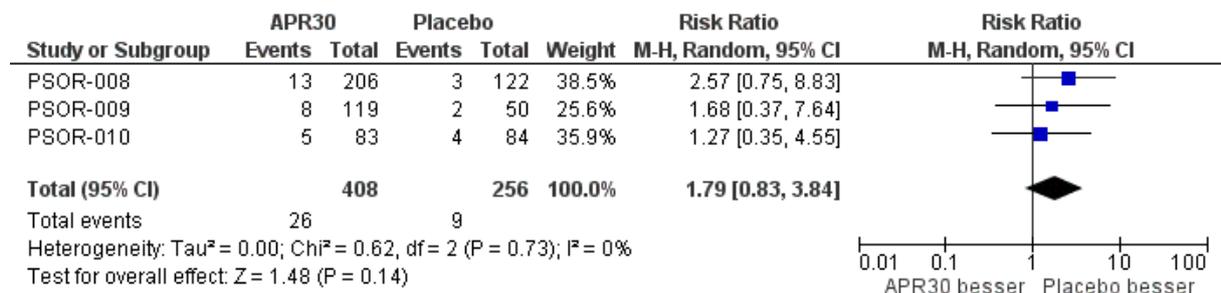
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Erbrechen ergab bei homogener Datenlage (I²=0%; p=0,51) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,59 [0,53; 4,74], p-Wert: 0,41).

Kopfschmerzen:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich

Abbildung 24: Meta-Analyse für Kopfschmerzen aus RCT; Apremilast versus Placebo

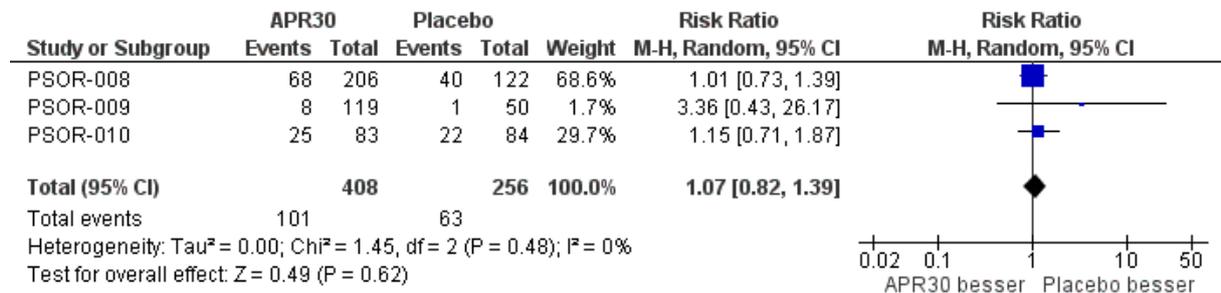
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Kopfschmerzen ergab bei niedriger Heterogenität der Daten ($I^2=25\%$; $p=0,26$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,60 [0,68; 3,77], p -Wert: 0,28).

Spannungskopfschmerzen:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich

Abbildung 25: Meta-Analyse für Spannungskopfschmerzen aus RCT; Apremilast versus Placebo

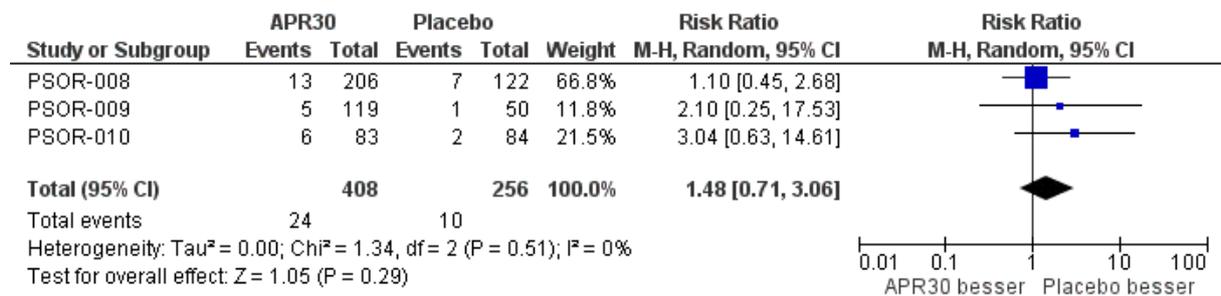
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Spannungskopfschmerzen ergab bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,73$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,79 [0,83; 3,84], p -Wert: 0,14).

Infektionen:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich

Abbildung 26: Meta-Analyse für Infektion aus RCT; Apremilast versus Placebo

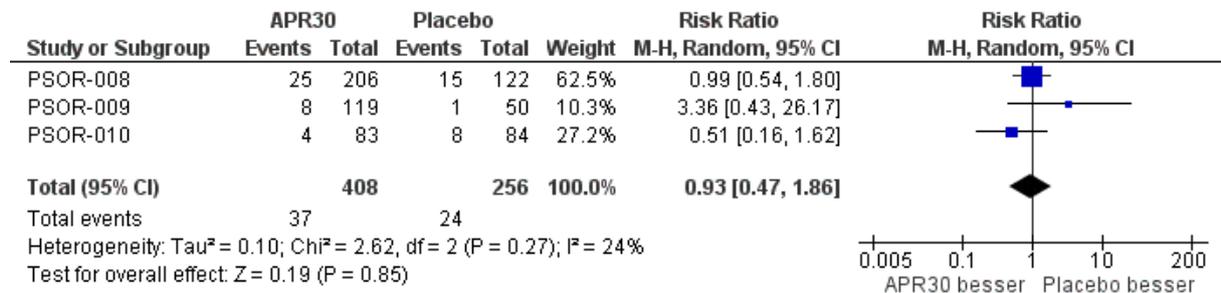
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Infektion ergab bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,48$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,07 [0,82; 1,39], p -Wert: 0,62). Opportunistische Infektionen wurden in den Studien in keinem Arm beobachtet.

Infektion der oberen Atemwege:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich

Abbildung 27: Meta-Analyse für Infektion der oberen Atemwege aus RCT; Apremilast versus Placebo

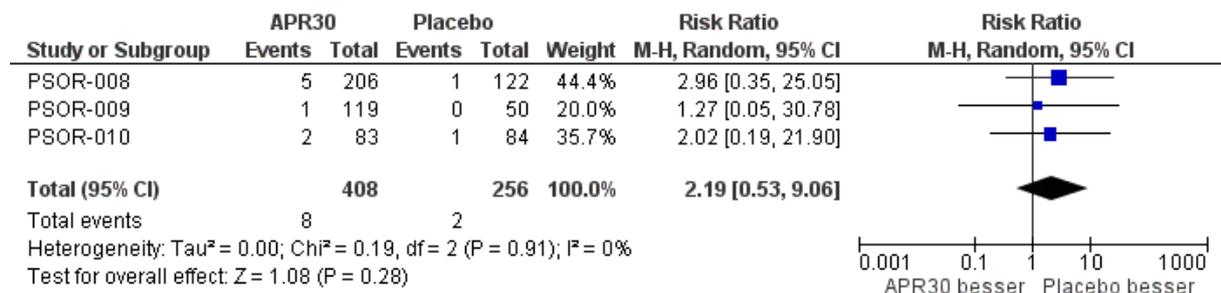
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Infektion der oberen Atemwege ergab bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,51$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,48 [0,71; 3,06], p -Wert: 0,29).

Nasopharyngitis:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich

Abbildung 28: Meta-Analyse für Nasopharyngitis aus RCT; Apremilast versus Placebo

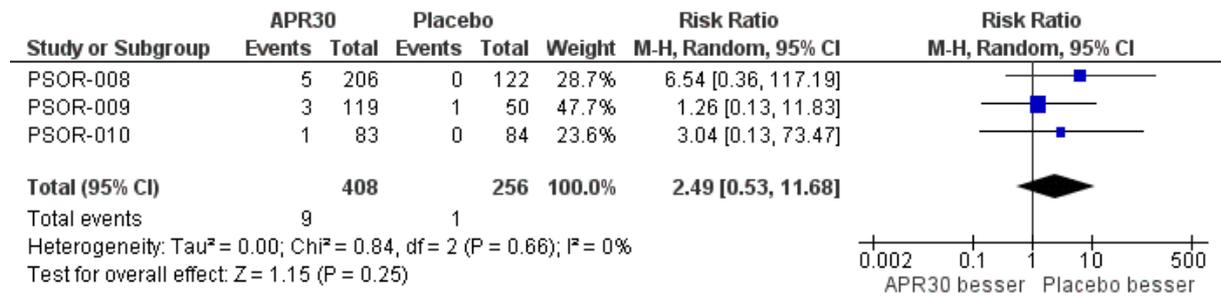
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Nasopharyngitis ergab bei niedriger Heterogenität (I²=24%; p=0,27) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,93 [0,47; 1,86], p-Wert: 0,85).

Fatigue:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich

Abbildung 29: Meta-Analyse für Fatigue aus RCT; Apremilast versus Placebo

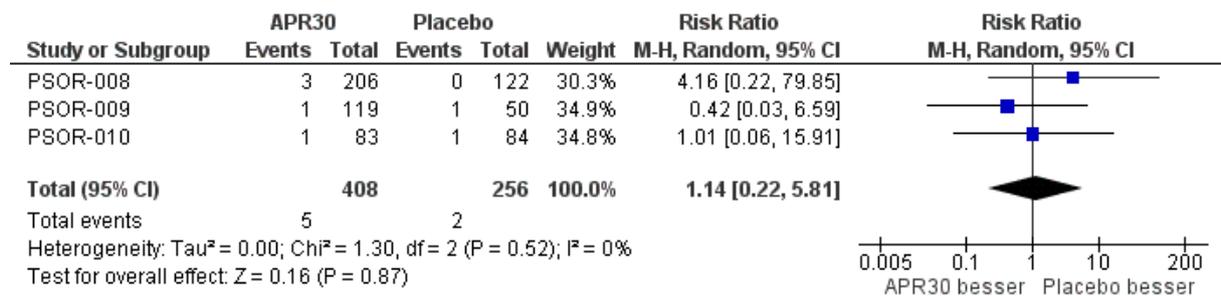
Bei homogener Datenlage (I²=0%; p=0,91) ergab die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Apremilast und Placebo (RR [95%-KI]: 2,19 [0,53; 9,06] p-Wert: 0,28).

Depressionen:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich

Abbildung 30: Meta-Analyse für Depression aus RCT; Apremilast versus Placebo

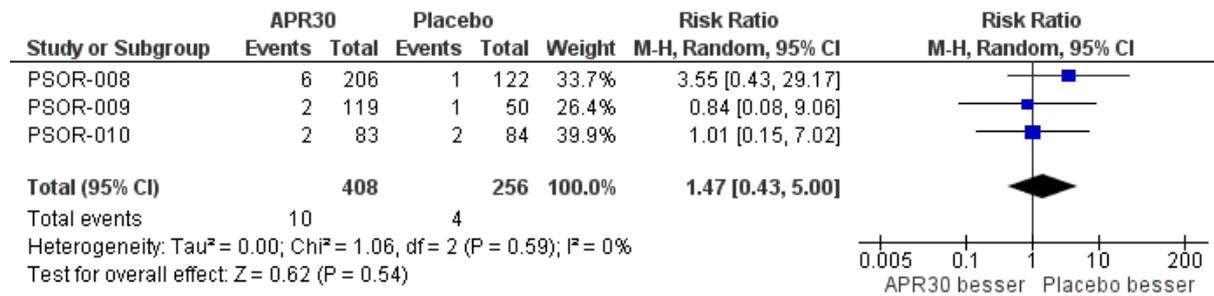
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Depressionen ergab bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,66$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 2,49 [0,53; 11,68], p-Wert: 0,25).

Gewichtsverlust:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich

Abbildung 31: Meta-Analyse für Gewichtsverlust aus RCT; Apremilast versus Placebo

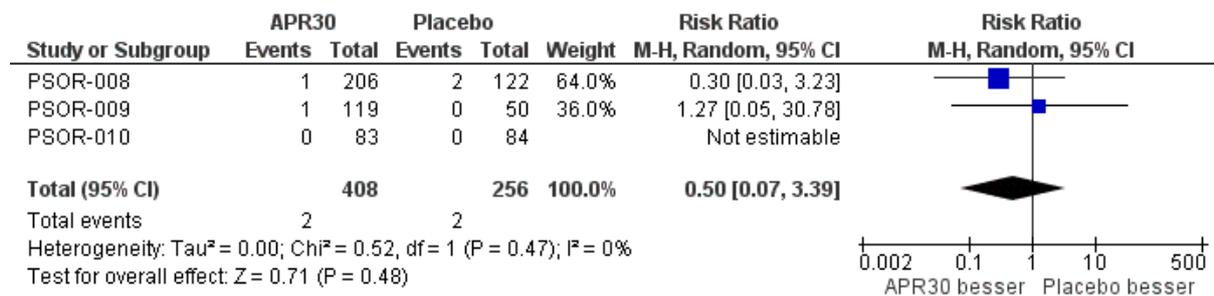
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Gewichtsverlust ergab bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,52$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,14 [0,22; 5,81], p-Wert: 0,87).

Bluthochdruck:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich

Abbildung 32: Meta-Analyse für Bluthochdruck aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Bluthochdruck ergab bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,59$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,47 [0,43; 5,00], p -Wert: 0,54).

Diabetes Mellitus Typ 2:

APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich

Abbildung 33: Meta-Analyse für Diabetes Mellitus Typ 2 aus RCT; Apremilast versus Placebo

Bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,47$) ergab die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Apremilast und Placebo (RR [95%-KI] der Meta-Analyse: 0,50 [0,07; 3,39] p -Wert: 0,48).

Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten zeigten jeweils vergleichbare Ergebnisse.

Die im Dossier dargestellten UE, für die hier keine Meta-Analyse dargestellt wurde, traten nur in einer einzelnen Studie auf und für diese wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet (MACE, Maligne Erkrankungen) bzw. für diese UE wurde kein Ereignis festgestellt (Todesfälle, Hypercholesterinämie, Opportunistische Infektionen, Suizidale Gedanken und Verhalten).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die untersuchte Population entspricht der Versorgungsrealität (siehe Abschnitt 4.3.1.2 und daher sind auch die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte auf die Versorgungsrealität übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Für alle im Dossier dargestellten Wirksamkeitsendpunkte wurden folgende Subgruppen analysiert:

- Altersgruppe (<65 / ≥65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Region (USA, Kanada, Europa, Rest der Welt)
- Vortherapie (Patienten mit vorangegangener biologisch-systemischer Therapie (Biologika) / mit vorangegangener konventioneller systemischer Therapie (keine Biologika) / Patienten ohne systemische Vortherapie)

Diese Subgruppen wurden auch für die folgenden Sicherheitsendpunkte analysiert:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Abbruch der Studienmedikation wegen UE

Todesfälle lagen keine vor, so dass der Endpunkt „UE, die zum Tode führten“ nicht bezüglich Subgruppeneffekte analysiert werden konnte.

Für die Berechnung der Interaktionen wurden die gepoolten Daten der PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 jeweils nach der 16-wöchigen placebokontrollierten Phase verwendet. Die p-Werte der binären Endpunkte basieren auf einer logistischen Regression mit Studie, Behandlung, der entsprechenden Subgruppe und der Interaktion (Behandlung*Subgruppen) als fixe Effekte. Bei stetigen Endpunkten basiert der Interaktionstest auf einer ANCOVA mit dem entsprechenden Ausgangswert, der Behandlung, der entsprechenden Subgruppe und der Interaktion als Kovariablen. Falls es Endpunkte gibt, die zu ihrer stetigen Operationalisierung zusätzlich Responder-Analyse haben, wurden nur diese analysiert und dargestellt.

Falls p-Werte der Interaktionstests größer 0,2 sind, also kein Hinweis für eine Interaktion vorliegt, werden die Einzelergebnisse der Subgruppen nicht dargestellt. Anderenfalls werden die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen dargestellt. Ein p-Wert kleiner als 0,2 wurde als Hinweis auf eine Effektmodifikation gewertet. Als Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Effekte galt ein statistisch signifikanter Interaktionstest $p \leq 0,05$.

Zusätzlich wurden für die Endpunkte Wirksamkeit und Sicherheit in den Studienberichten weitere Subgruppenanalysen durchgeführt ((Celgene Corporation, 2013a; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2014b); siehe auch Tabelle 4-3 für die prä-spezifizierten Subgruppenanalysen). Hieraus ergaben sich keine fazitrelevanten Ergebnisse, so dass diese im Weiteren nicht diskutiert werden.

In der folgenden Tabelle 4-48 sind die p-Werte der Interaktionstests für die gepoolten Daten der PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 für die Wirksamkeitsendpunkte zusammenfassend dargestellt.

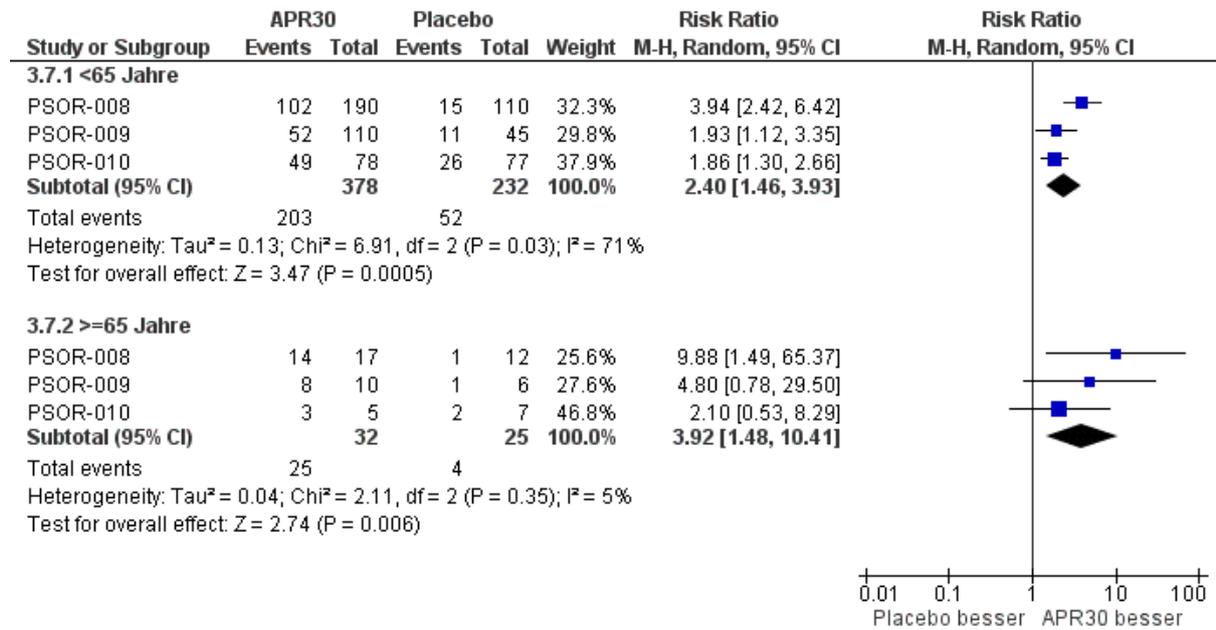
Tabelle 4-48: p-Werte der Interaktionstests für die gepoolten Daten der PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 für die Wirksamkeitsendpunkte

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und Subgruppe als Kovariablen			
	Alter	Geschlecht	Region (USA, Europa, Kanada, Andere)	Vortherapie
MORBIDITÄT				
PASI-75	0,4349 [^]	0,8187	0,3173 [^]	0,4285 [^]
PASI-50	0,0315 ^{**}	0,2923	0,0338 ^{**^}	0,5257 [^]
Pruritus-VAS	0,5371 [^]	0,2300	0,8075 [^]	0,7137 [^]
ScPGA	0,1790 ^{^*}	0,6029	0,7897 [^]	0,2443 [^]
NAPSI-50	0,4047	0,0987 [*]	0,9034 [^]	0,2904 [^]
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT				
DLQI	0,9322	0,0646 [*]	0,7723 [^]	0,9666 [^]
SF-36-MCS	0,5885	0,2425	0,3918 [^]	0,5654 [^]
SF-36-PCS	0,2421 [^]	0,5837	0,8652 [^]	0,4891 [^]
<p>*Hinweis für eine Effektmodifikation **Beleg auf eine Effektmodifikation [^] Aufgrund von Nullzellen in einer der Subgruppen, ist die Validität des Modellfits fraglich. DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPSI-50: 50%ige Verbesserung des NAPSI-Scores (Nail Psoriasis Severity Index); PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index); PASI-75: 75%ige Verbesserung des PASI-Scores; ScPGA: Scalp Physician's Global Assessment; SF-36-MCS: SF-36 Mentale Summenskala (36-item Short Form Health Survey); SF-36-PCS: SF-36 Körperliche Summenskala; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014g)</p>				

Im Folgenden werden für jeden Endpunkt die Ergebnisse der Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,20$) dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse zum PASI-50 stratifiziert nach Alter

Studie	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	ARR [95%-KI] p-Wert
Alter <65 Jahre							
PSOR-008	190	102 (53,7)	110	15 (13,6)	3,94 [2,42; 6,42] <0,0001	7,34 [3,97; 13,57] <0,0001	40,0 [30,5; 49,6] <0,0001
PSOR-009	110	52 (47,3)	45	11 (24,4)	1,93 [1,12; 3,35] 0,0188	2,77 [1,28; 6,02] 0,0101	22,8 [7,2; 38,5] 0,0086
PSOR-010	78	49 (62,8)	77	26 (33,5)	1,86 [1,30; 2,66] 0,0006	3,31 [1,72; 6,40] 0,0004	29,1 [14,0; 44,1] 0,0003
Alter ≥65 Jahre							
PSOR-008	17	14 (82,4)	12	1 (8,3)	9,88 [1,49; 65,37] 0,0175	51,33 [4,67; 564,16] 0,0013	74,0 [50,1; 98,0] <0,0001
PSOR-009	10	8 (80,0)	6	1 (16,7)	4,80 [0,78; 29,50] 0,0904	20,00 [1,42; 282,45] 0,0266	63,3 [24,6; 100,0] 0,0134
PSOR-010	5	3 (60,0)	7	2 (28,6)	2,10 [0,53; 8,29] 0,2894	3,75 [0,33; 42,47] 0,2858	31,4 [-23,0; 85,0] 0,2763
a: Eigene Berechnung APR30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index) Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014f)							

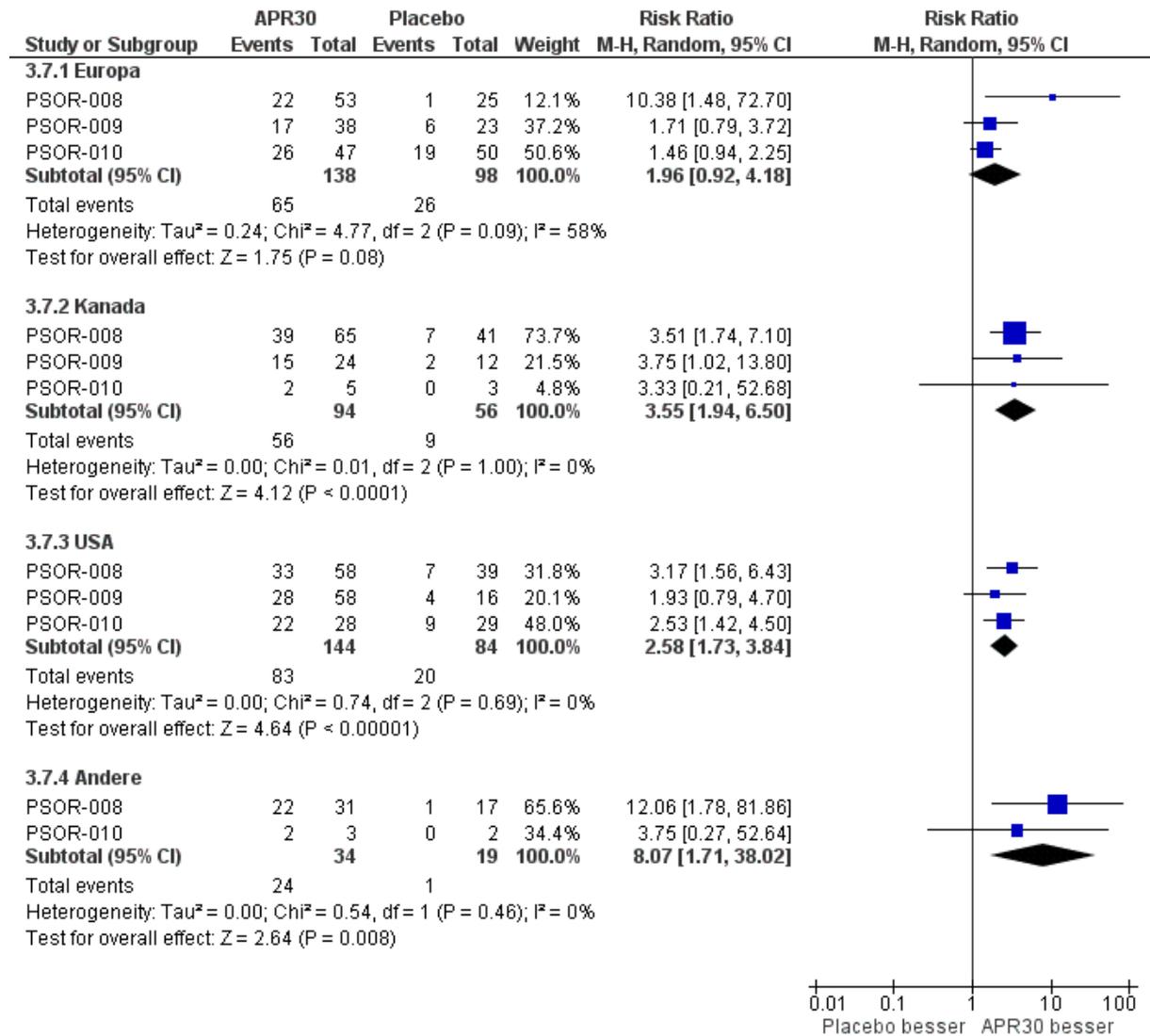


APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index)

Abbildung 34: Meta-Analyse für PASI-50 Responder stratifiziert nach Alter; Apremilast versus Placebo

Tabelle 4-50: Ergebnisse zum PASI-50 stratifiziert nach Region

Studie	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	ARR [95%-KI] p-Wert
Europa							
PSOR-008	53	22 (41,5)	25	1 (4,0)	10,38 [1,48; 72,70] 0,0185	17,03 [2,14; 135,47] 0,0074	37,5 [22,2; 52,8] 0,0007
PSOR-009	38	17 (44,7)	23	6 (26,1)	1,71 [0,79; 3,72] 0,1717	2,29 [0,74; 7,09] 0,1496	18,6 [-5,3;42,6] 0,1452
PSOR-010	47	26 (55,3)	50	19 (38,0)	1,46 [0,94; 2,25] 0,0925	2,02 [0,90; 4,54] 0,0890	17,3 [-2,3;36,9] 0,0874
Kanada							
PSOR-008	65	39 (60,0)	41	7 (17,1)	3,51 [1,74; 7,10] 0,0005	7,29 [2,81; 18,89] 0,0000	42,9 [26,4;59,5] <0,0001
PSOR-009	24	15 (62,5)	12	2 (16,7)	3,75 [1,02; 13,80] 0,0467	8,33 [1,48; 46,94] 0,0162	45,8 [17,2; 74,5] 0,0094
PSOR-010	5	2 (40,0)	3	0 (0,0)	3,33 [0,21; 52,68] 0,3926	5,00 [0,17; 146,64] 0,3505	40,0 [-2,9; 82,9] 0,2059
USA							
PSOR-008	58	33 (56,9)	39	7 (17,9)	3,17 [1,56; 6,43] 0,0014	6,03 [2,29; 15,90] 0,0003	38,9 [21,4; 56,5] 0,0001
PSOR-009	58	28 (48,3)	16	4 (25,0)	1,93 [0,79; 4,70] 0,1471	2,80 [0,81; 9,71] 0,1046	23,3 [-1,5; 48,1] 0,0962
PSOR-010	28	22 (78,6)	29	9 (31,0)	2,53 [1,42; 4,50] 0,0016	8,15 [2,46; 26,98] 0,0006	47,5 [24,9; 70,2] 0,0003
Andere							
PSOR-008	31	22 (71,0)	17	1 (5,9)	12,06 [1,78; 81,86] 0,0108	39,11 [4,49; 340,50] 0,0009	65,1 [45,6; 84,6] <0,0001
PSOR-009	NA	NA	NA	NA	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
PSOR-010	3	2 (66,7)	2	0 (0,0)	3,75 [0,27; 52,64] 0,0009	8,33 [0,22; 320,38] 0,2548	66,7 [13,3;100,0] 0,1360
a: Eigene Berechnung APR30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; NA: keine Angabe; PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index); Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014f)							



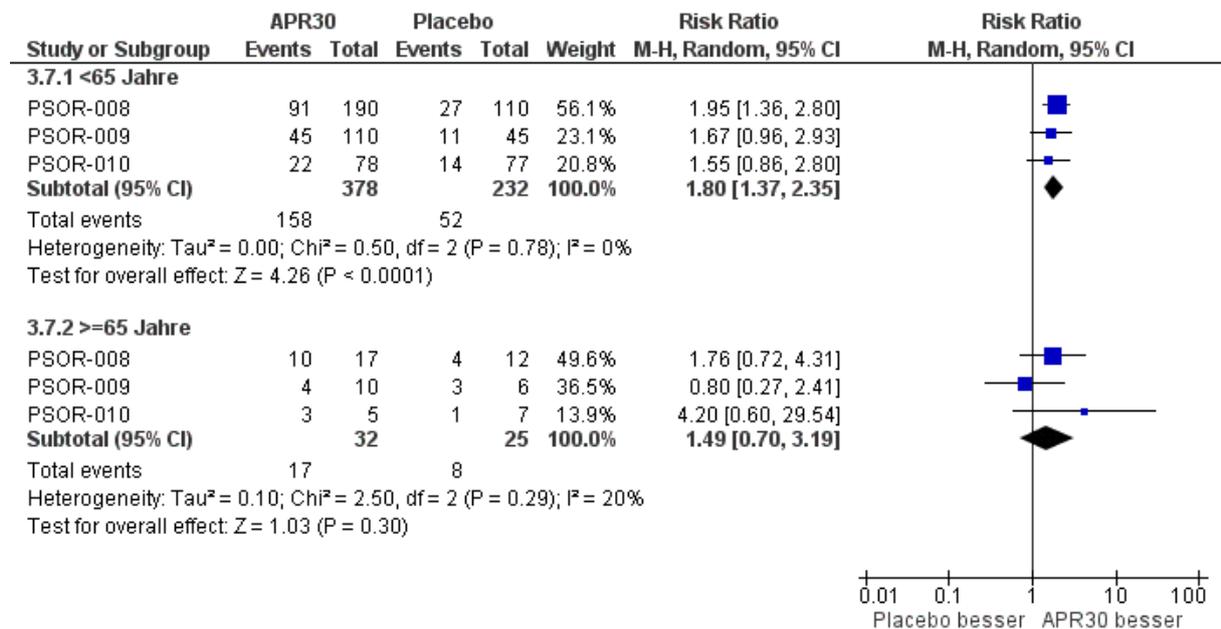
APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index)

Abbildung 35: Meta-Analyse für PASI-50 Responder stratifiziert nach Region; Apremilast versus Placebo

Für PASI-50 gab es in den Subgruppen bezüglich des Alters und der Region einen Beleg auf variierende Behandlungseffekte (Interaktionstest: $p=0,0315$ und $p=0,0338$), der allerdings aufgrund der gleichgerichteten und überwiegend statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Apremilast als nicht fazitrelevant gewertet wurde.

Tabelle 4-51: Ergebnisse zum ScPGA stratifiziert nach Alter

Studie	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	ARR [95%-KI] p-Wert
Alter <65 Jahre							
PSOR-008	190	91 (47,9)	110	27 (24,5)	1,95 [1,36; 2,80] 0,0003	2,83 [1,68; 4,75] 0,0001	23,3 [12,6; 34,1] <0,0001
PSOR-009	110	45 (40,9)	45	11 (24,4)	1,67 [0,96; 2,93] 0,0718	2,14 [0,98; 4,66] 0,0556	16,5 [0,9; 32,0] 0,0528
PSOR-010	78	22 (28,2)	77	14 (18,2)	1,55 [0,86; 2,80] 0,1457	1,77 [0,83; 3,78] 0,1421	10,0 [-3,2; 23,2] 0,1395
Alter ≥65 Jahre							
PSOR-008	17	10 (58,8)	12	4 (33,3)	1,76 [0,72; 4,31] 0,2128	2,86 [0,61; 13,34] 0,1817	25,5 [-10,0; 61,0] 0,1761
PSOR-009	10	4 (40,0)	6	3 (50,0)	0,80 [0,27; 2,41] 0,6917	0,67 [0,09; 5,13] 0,6969	-10,0 [-60,2; 40,2] 0,6963
PSOR-010	5	3 (40,0)	7	1 (14,3)	4,20 [0,60; 29,54] 0,1493	9,00 [0,56; 143,89] 0,1203	25,7 [-24,4; 75,9] 0,3105
a: Eigene Berechnung APR30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; ScPGA: Scalp Physician's Global Assessment Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014f)							



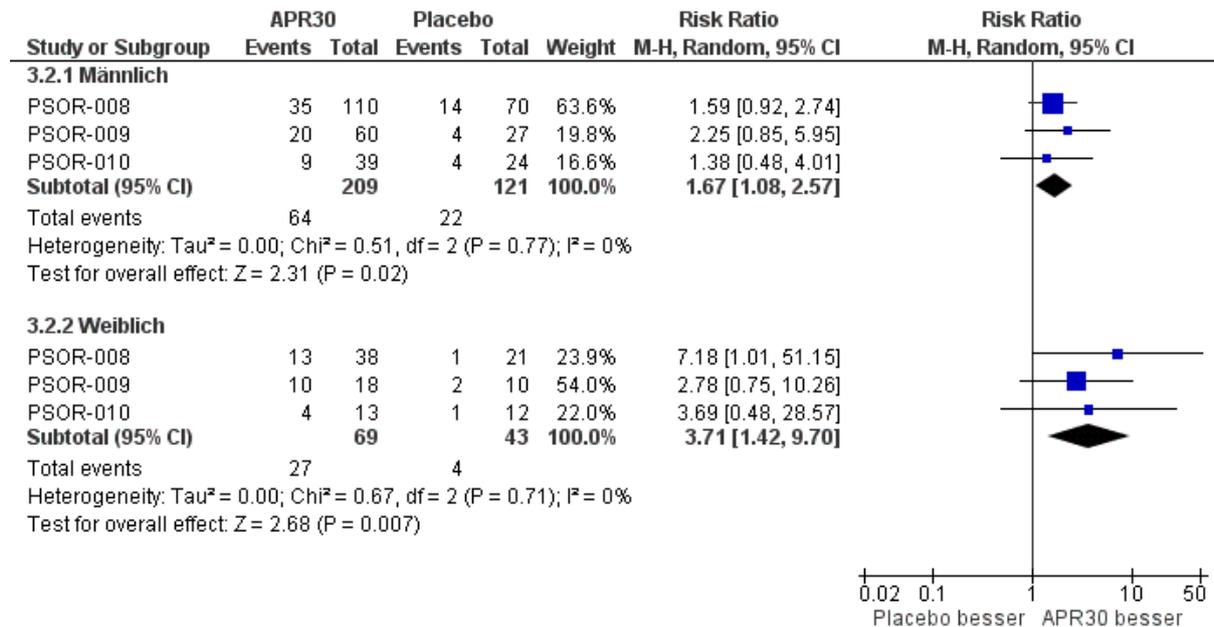
APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; ScPGA: Scalp Physician's Global Assessment

Abbildung 36: Meta-Analyse für ScPGA Responder stratifiziert nach Alter; Apremilast versus Placebo

Für ScPGA gab es in den Subgruppen bezüglich des Alters einen Hinweis auf variierende Behandlungseffekte (Interaktionstest: $p=0,1790$), der allerdings aufgrund der gleichgerichteten Effekte als nicht fazitrelevant gewertet wurde.

Tabelle 4-52: Ergebnisse zum NAPSI-50 stratifiziert nach Geschlecht

Studie	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	ARR [95%-KI] p-Wert
Männlich							
PSOR-008	110	35 (31,8)	70	14 (20,0)	1,59 [0,92; 2,74] 0,0935	1,87 [0,92; 3,80] 0,0848	11,8 [-1,0; 24,6] 0,0825
PSOR-009	60	20 (33,3)	27	4 (14,8)	2,25 [0,85; 5,95] 0,1023	2,88 [0,87; 9,45] 0,0819	18,5 [0,6; 36,5] 0,0738
PSOR-010	39	9 (23,1)	34	4 (11,8)	1,38 [0,48; 4,01] 0,5431	1,50 [0,41; 5,54] 0,5483	11,3 [-5,8; 28,4] 0,2076
Weiblich							
PSOR-008	38	13 (34,2)	21	1 (4,8)	7,18 [1,01; 51,15] 0,0490	10,40 [1,25; 86,40] 0,0302	29,4 [11,8; 47,1] 0,0109
PSOR-009	18	10 (55,6)	10	2 (20,0)	2,78 [0,75; 10,26] 0,1254	5,00 [0,82; 30,46] 0,0809	35,6 [1,8; 69,3] 0,0685
PSOR-010	13	4 (30,8)	12	1 (8,3)	3,69 [0,48; 28,57] 0,2108	4,89 [0,46; 51,87] 0,1878	22,4 [-7,1; 52,0] 0,0059
<p>a: Eigene Berechnung APR30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; NAPSI-50: 50%ige Verbesserung des NAPSI-Scores (Nail Psoriasis Severity Index) Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014f)</p>							



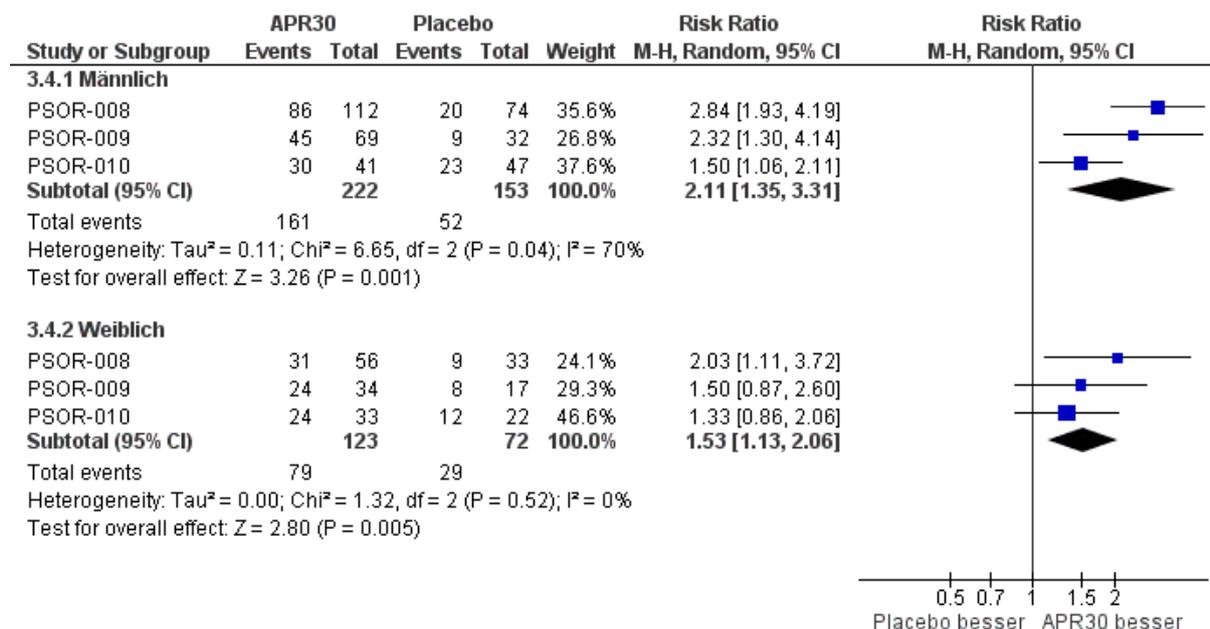
APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index)

Abbildung 37: Meta-Analyse für NAPS1-50 Responder stratifiziert nach Geschlecht; Apremilast versus Placebo

Für NAPS1-50 gab es in den Subgruppen bezüglich des Geschlechts einen Hinweis auf variierende Behandlungseffekte (Interaktionstest: $p=0,0987$), der allerdings aufgrund der gleichgerichteten statistisch signifikanten Effekte als nicht fazitrelevant gewertet wurde. Dies bedeutet, dass sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten ein signifikanter Vorteil durch Apremilast in den Studien bzgl. des NAPS1 gezeigt wurde.

Tabelle 4-53: Ergebnisse zum DLQI stratifiziert nach Geschlecht

Studie	APR30		Placebo		Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	ARR [95%-KI] p-Wert
Männlich							
PSOR-008	112	86 (76,8)	74	20 (27,0)	2,84 [1,93; 4,19] <0,0001	8,93 [4,55; 17,54] <0,0001	49,8 [37,0; 62,5] <0,0001
PSOR-009	69	45 (65,2)	32	9 (28,1)	2,32 [1,30; 4,14] 0,0045	4,79 [1,92; 11,98] 0,0008	37,1 [17,9; 56,3] 0,0005
PSOR-010	41	30 (73,2)	47	23 (48,9)	1,50 [1,06; 2,11] 0,0226	2,85 [1,16; 6,98] 0,0223	24,2 [4,5; 43,9] 0,0205
Weiblich							
PSOR-008	56	31 (55,4)	33	9 (27,3)	2,03 [1,11; 3,72] 0,0218	3,31 [1,30; 8,38] 0,0117	28,1 [8,1; 48,1] 0,0101
PSOR-009	34	24 (70,6)	17	8 (47,1)	1,50 [0,87; 2,60] 0,1477	2,70 [0,81; 9,01] 0,1061	23,5 [-4,7; 51,8] 0,1013
PSOR-010	33	24 (72,7)	22	12 (54,5)	1,33 [0,86; 2,06] 0,1684	2,22 [0,71; 6,92] 0,1948	18,2 [-7,6; 43,9] 0,1648
<p>a: Eigene Berechnung APR30 mg BID; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; DLQI: Dermatology Life Quality Index Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014f)</p>							



APR30: Apremilast 30 mg BID; BID: zweimal täglich; DLQI: Dermatology Life Quality Index

Abbildung 38: Meta-Analyse für DLQI Responder stratifiziert nach Geschlecht; Apremilast versus Placebo

Für DLQI gab es in den Subgruppen bezüglich des Geschlechts einen Hinweis auf variierende Behandlungseffekte (Interaktionstest: $p=0,0646$), der allerdings aufgrund der gleichgerichteten statistisch signifikanten Effekte als nicht fazitrelevant gewertet wurde. Dies bedeutet, dass sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten ein signifikanter Vorteil durch Apremilast in den Studien bzgl. des DLQI gezeigt wurde.

Auch aus den Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE sowie Abbruch der Studienmedikation wegen UE ergaben sich keine fazitrelevanten Ergebnisse für die Subgruppenfaktoren Altersgruppe, Geschlecht, Region und Vortherapie (Celgene Europe Limited, 2014e; Celgene Europe Limited, 2014d). Gemäß EPAR wurden in darüber hinausgehenden „Subgruppenanalysen der Phase 3 Studien [...] in der Plaque-Psoriasis nach diversen intrinsischen und extrinsischen Subgruppenfaktoren (z.B. Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Region, Krankheitsgeschichte, vorherige Biologika-Therapien und Begleitmedikation) keine Bedenken bzgl. der Sicherheit identifiziert“ (Originaltext entnommen aus dem EPAR: Subgroup analyses in [...] the PSOR Phase 3 Data Pool by various intrinsic/extrinsic factors (e.g., age, sex, race, ethnicity, region, medical history, prior biologic use, and concomitant medications) did not identify any safety concerns) (European Medicines Agency, 2014).

Insgesamt zeigte sich der Vorteil von Apremilast konsistent in allen Subgruppen. Bei Hinweisen oder Belegen für eine Effektmodifikation lag in den Wirksamkeitsendpunkten immer ein numerischer Behandlungsvorteil für Apremilast vor, der in fast jeder Subgruppe trotz der geringeren Fallzahl signifikant war. Außerdem war die Anzahl der auftretenden

Hinweise bzw. Belege für eine Effektmodifikation gering in Anbetracht der Gesamtmenge der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Der medizinische Nutzen wird auf Basis der drei randomisierten kontrollierten Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 erhoben. Die betrachteten Nutzendimensionen sind Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit mit ihren weitergehenden Operationalisierungen. Da die Plaque-Psoriasis eine chronische und keine akut tödlich verlaufende Erkrankung ist, war Mortalität kein geplanter Endpunkt in der Studie. In den vorliegenden Phase-III-Studien wurde kein Todesfall in der betrachteten Population beobachtet.

Im Dossier werden nur die Patienten, die gemäß der EMA-Zulassung behandelt wurden, dargestellt und mittels dieser Population die Effektschätzer berechnet. Zu beachten ist, dass die statistischen Auswertungen für die Studienpopulation und nicht für die Zielpopulation gepowert wurden. Es können sich für die Effektschätzer der Zielpopulation breitere Konfidenzintervalle und dadurch möglicherweise keine statistisch signifikanten Ergebnisse mehr ergeben. Die Zielpopulation gemäß Zulassung beträgt 40% (500 / 1257) der ursprünglichen Studienpopulation der PSOR-008 und PSOR-009. Die Studienpopulation der PSOR-010 entspricht der Zulassungspopulation und wird daher vollständig im Dossier dargestellt.

Sowohl für die Wirksamkeitsendpunkte als auch die Sicherheitsdaten (unerwünschte Ereignisse) werden an Woche 16 die Ergebnisse für den Apremilast 30 mg BID-Arm und den Placebo-Arm dargestellt. Zusätzlich wurden die Sicherheitsdaten an Woche 52 für die Patienten dargestellt, die zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie Apremilast 30 mg BID erhielten (Safety-Population). Dies sind zum einen Patienten, die bereits zu Studienbeginn auf Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden, als auch Patienten, die an Woche 16 gemäß Studiendesign von Placebo auf Apremilast 30 mg BID umgestellt wurden. Für die letztere Patientengruppe wurden nur die UE in der Analyse dargestellt, die nach Woche 16, also mit Beginn der Apremilast 30 mg BID Dosierung, auftraten. Hierbei ist zu beachten, dass manche Patienten nach Woche 32 noch zusätzliche Therapien (topische und / oder UVB-Therapie) bekommen konnten (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In allen Gruppen wurden grundsätzlich die UE erfasst, die bis zu 28 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten. Für die PSOR-010 standen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nur Daten für die 16-wöchige placebokontrollierte Phase zur Verfügung.

Meta-Analysen wurden für die 16-wöchige placebokontrollierte Behandlungsphase über alle drei Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 durchgeführt. Meta-Analysen wurden mittels Random-Effekt- und Fixed-Effekt-Modellen analysiert, es wurden aber bei konsistenten Ergebnissen ausschließlich die Ergebnisse der Random-Effekt-Modelle dargestellt. Für dichotome Endpunkte mit konsistenten Ergebnissen hinsichtlich des RR, OR und ARR wurde metaanalytisch nur das RR mit dem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Darüber hinaus wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Sofern zwischen Meta-Analysen und Sensitivitätsanalysen Unterschiede bestanden, wurden die Sensitivitätsanalysen gesondert aufgeführt.

Morbidität

PASI

Hinsichtlich des primären Endpunktes der Studien (Anteil der Patienten mit einem PASI-75-Ansprechen) zeigten sich in allen Studien statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Apremilast (RR [95%-KI] der Meta-Analyse: 5,31 [2,26; 12,46], p-Wert: 0,0001). Hierbei lag der Anteil der Patienten mit einer Apremilast-Behandlung, die ein PASI-75-Ansprechen erreichten, bei 31,7%, wohingegen der Anteil der Patienten mit Placebo bei 6,2% lag. Auch der Anteil der Patienten mit einem PASI-50 lag unter einer Apremilast-Behandlung mit 55,6% signifikant höher als unter der Placebo-Behandlung mit 21,8%. Die Meta-Analyse bezüglich des PASI-50 ergab ein RR von 2,55 mit einem KI von [1,50; 4,33] (p-Wert: 0,0006).

Pruritus-VAS

Von den Patienten, die zu Studienbeginn einen Pruritus-VAS >10 mm hatten, erreichten unter Apremilast-Behandlung 69,6% eine Verbesserung des Juckreizes, definiert als eine Reduzierung um mindestens 10 mm anhand der Pruritus-VAS, während der Anteil der Pruritus-VAS-Responder im Placebo-Arm bei 43,9% lag. Der Behandlungsunterschied zwischen dem Apremilast-Arm und dem Placebo-Arm bezüglich des Anteils der Pruritus-VAS-Responder war statistisch signifikant zugunsten von Apremilast (RR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,60 [1,25; 2,04], p-Wert: 0,0002).

ScPGA

Von den Patienten, deren Psoriasis im Bereich der Kopfhaut bei Studienbeginn als mindestens mittelschwer eingestuft wurde (ScPGA 3 oder mehr), erreichten nach 16 Wochen insgesamt 43,9% Patienten unter einer Apremilast-Behandlung eine Abnahme der Kopfhautsymptome bis auf den Grad symptomfrei bzw. fast symptomfrei (ScPGA 0 oder 1), wohingegen dieses Ansprechen nur 20,5% Patienten unter einer Placebo-Behandlung erreichten. Die Meta-Analyse der drei Studien zeigte einen signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo bezüglich des Erreichens der Werte 0 oder 1 im ScPGA (RR [95%-KI]: 2,11 [1,50; 2,97], p-Wert: <0,0001).

NAPSI

Nach 16-wöchiger Behandlung mit Apremilast fanden sich in allen Studien im Vergleich zu Placebo signifikant höhere Ansprechraten im Bereich der Nagel-Psoriasis. So erreichten insgesamt 32,7% im Apremilast-Arm und nur 14,9% im Placebo-Arm ein NAPSI-50-Ansprechen. In der Meta-Analyse der Studien zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 2,12 [1,43; 3,14], p-Wert: 0,0002).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI

Nach der 16-wöchigen Behandlungsphase erreichten in den Studien insgesamt 69,6% der Apremilast-behandelten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität, gemessen anhand einer Reduzierung um mindestens fünf Punkte in ihrem DLQI, wobei nur insgesamt 36,0% der Placebo-behandelten Patienten eine solche Verbesserung erzielten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,91 [1,31; 2,79], p-Wert: 0,0008).

SF-36-MCS und SF-36-PCS

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um 2,5 Punkte war sowohl für die mentale Summenskala (MCS) als auch die körperliche Summenskala (PCS) des SF-36 im Apremilast-Arm nach 16 Wochen höher als im Placebo-Arm (MCS: 46,3% vs 36,6%; PCS: 39,8% vs 29,6%). Die Meta-Analyse zeigte signifikante Unterschiede für beide Summenskalen (MCS: RR [95%-KI]: 1,29 [1,06; 1,57], p-Wert: 0,010; PCS: RR [95%-KI]: 1,36 [1,01; 1,82], p-Wert: 0,04).

Sicherheit

Apremilast zeigte eine statistisch signifikant erhöhte Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) zu Woche 16, die unter Berücksichtigung, dass hier ein aktiver Wirkstoff gegen Placebo verglichen wird, vergleichsweise gering ausfiel (69,4% vs. 60,5%; RR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,14 [1,02; 1,29], p=0,03). Die UE waren insgesamt zumeist von milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Behandlungswochen auf.

Die Gesamtrate der SUE war nach 16-wöchiger Apremilast-Behandlung ähnlich gering wie unter Placebo (2,9% vs. 2,0%), und es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu verzeichnen (RR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,23 [0,44; 3,40], p=0,70). Auch kam es durch die Behandlung mit Apremilast im Vergleich zur Behandlung mit Placebo nach 16 Wochen nicht zu signifikant vermehrten Abbrüchen der Studienmedikation wegen UE (4,7% vs. 4,3%; RR [95%-KI] der Meta-Analyse: 0,98 [0,47; 2,02], p=0,95). In den drei Studien traten keine Todesfälle innerhalb der Studiendauer in der betrachteten Population auf.

Die Gesamtraten der UE, der SUE und der Abbrüche der Studienmedikation wegen UE stiegen von Woche 16 im Apremilast-Arm zu Woche 52 geringfügig an (Woche 16 / 52: UE: 69,4% / 81,4%, SUE: 2,9% / 6,0%, Abbrüche der Studienmedikation: 4,7% / 7,3%). Demnach bekamen die Patienten nach Woche 16 nur noch selten ein entsprechendes UE, wenn sie

dieses nicht bereits in den ersten 16 Wochen hatten. Dies bedeutet, dass auch die langfristige Gabe von Apremilast (52 Wochen) die UE-Gesamtrate im Vergleich zu Woche 16 nur wenig erhöht, vor allem wenn berücksichtigt wird, dass sich der Beobachtungszeitraum im Vergleich zu Woche 16 mehr als verdreifacht.

Weitere unerwünschte Ereignisse

Es ergaben sich nur für Diarrhoe an Woche 16 signifikante Unterschiede zwischen Apremilast und Placebo (17,2% vs. 7,4%; RR [95%-KI]: 2,15 [1,22; 3,78]; p=0,008). Diese Ereignisse waren zumeist milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Wochen der Behandlung auf (siehe auch EPAR: „During the Treatment Duration Period Weeks 0 to 16, most TEAEs of diarrhoea [...] occurred within the first 2 weeks of treatment and resolved within 4 weeks of onset. – Während der 16-wöchigen Behandlungsphase traten die meisten Ereignisse an Diarrhoe [...] in den ersten beiden Behandlungswochen auf und klangen innerhalb von 4 Wochen ab“ (European Medicines Agency, 2014)). Zu Woche 52 war die Rate unter Apremilast für Diarrhoe mit 20,1% im Vergleich zur Rate an Woche 16 trotz des deutlich längeren Zeitraums nur leicht erhöht.

Die Meta-Analysen der anderen untersuchten UE zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Diese beinhalteten Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerzen, Fatigue, Depressionen, Gewichtsverlust, Infektionen aller Art (inklusive Infektionen der oberen Atemwege und opportunistische Infektionen), suizidale Gedanken und Verhalten, schwere kardiale Ereignisse und maligne Erkrankungen. Auch gab es keine Hinweise für eine Erhöhung von mit Psoriasis assoziierten Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie. Dies ist im besonderen Maße hervorzuheben, da in einem Vergleich Verum versus Placebo bzgl. der Sicherheit, statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Apremilast hätten erwartet werden können.

Für die Betrachtung der weiteren spezifischen UE im Apremilast-Arm an Woche 52 im Vergleich zur Woche 16 fällt auf, dass nur für wenige UE die Rate leicht erhöht ist. Dies ist insbesondere bemerkenswert, da zum einen über einen deutlich längeren Zeitraum die UE erfasst wurden und desweiteren für einige Patienten ab Woche 32 zusätzlich eine topische und/ oder eine UVB-Therapie erlaubt war. Zusammenfassend lässt sich daher beobachten, dass die wenigen UE, die zumeist milder oder moderater Ausprägung sind, vorrangig in den ersten 16 Behandlungswochen auftreten und es keinen nennenswerten Anstieg über die Zeit zu geben scheint. Dies zeigt, dass Apremilast auch in der Langzeitanwendung über 52 Wochen ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Subgruppen

Der Vorteil von Apremilast zeigte sich konsistent in allen Subgruppen. Bei Hinweisen oder Belegen für eine Effektmodifikation lag in den Wirksamkeitsendpunkten immer ein numerischer Behandlungsvorteil für Apremilast vor, der in fast jeder Subgruppe trotz der geringeren Fallzahl signifikant war. Außerdem war die Anzahl der auftretenden Hinweise bzw. Belege für eine Effektmodifikation gering in Anbetracht der Gesamtmenge der

durchgeführten Subgruppenanalysen für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte. Somit gibt es auch keine Hinweise auf Teilpopulationen innerhalb der Zielpopulation, für die ein abweichender medizinischer Nutzen besteht.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Im Rahmen der Nutzenbewertung soll Apremilast zur Behandlung der Plaque-Psoriasis mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Indikationsgebiet verglichen werden. Eine umfassende Literaturrecherche sowie eine Studienregistersuche identifizierten keine weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel als die vom pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführten placebokontrollierten RCT. Aus diesem Grund ist ein Vergleich nur indirekt möglich, um auf rechnerischem Wege die fehlende Evidenz zu ermitteln.

Indirekte Vergleiche sind aber aufgrund ihrer hohen Anforderungen an die eingeschlossenen Studien (vergleichbare Studienbedingungen, Ähnlichkeit der Studienpopulationen, Heterogenität im Falle von Meta-Analysen, Konsistenz) in ihrer praktischen Anwendung limitiert und in ihrer Methodik noch nicht hinreichend entwickelt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013), so dass im Rahmen dieses Dokuments auf einen indirekten Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT verzichtet wird.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt

analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: 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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

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

Tabelle 4-55: 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 4-56: 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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-59: 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

4.3.2.2.3.1 Endpunkte – 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 4-60: 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 4-61: 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 4.3.1.3.1.1.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – 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 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei

sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für den datenbasierten Nachweis zum Ausmaß des Zusatznutzens wurden randomisierte, kontrollierte Studien berücksichtigt, deren Methodik internationalen Standards und evidenzbasierter Medizin entspricht. Die hier relevanten Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 entsprechen der Evidenzstufe Ib. Für die beiden Studien PSOR-008 und PSOR-009 wurden die Patienten entsprechend der Zulassung extrahiert und in diesem Dossier dargestellt. Die Population der PSOR-010 entspricht der Zulassung.

Die klinischen Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 wurden anhand des CONSORT-Statements zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse weiterhin bezüglich der Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität, überprüft.

Es lassen sich auf Studienebene keine Anzeichen ergebnisgesteuerter Berichterstattung oder sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte identifizieren. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte für eine inhaltliche oder formal verzerrende Darstellung der Ergebnisse.

Da die Studien hinsichtlich Patientenpopulation, Intervention, Studiendesign und Studienqualität sowie in der Operationalisierung der Endpunkte sehr ähnlich sind, konnten die Endpunkte mittels Meta-Analysen analysiert werden. Dies entspricht der Evidenzstufe Ia.

Die betrachteten Endpunkte waren alle patientenrelevant und zeigten keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Es kann für die Endpunkte eine hohe Ergebnissicherheit angenommen werden.

Der Zusatznutzen für die Therapie mit Apremilast im Vergleich mit der durch den G-BA festgelegten zVT kann nicht belegt werden, da aufgrund der Limitationen eines indirekten Vergleiches auf einen solchen verzichtet wurde und keine Daten für einen direkten Vergleich existieren (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1).

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.

Die Plaque-Psoriasis ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, für die es keine ursächliche Heilung gibt. Das Hautbeschwerdebild umfasst Jucken und Schuppung der Haut; 70-80% der Körperoberfläche können davon befallen sein (Robert-Koch-Institut, 2002). Darüber hinaus führt die empfundene Stigmatisierung zu psychosozialen Problemen, die alle Bereiche des täglichen Lebens betreffen können. Die Einbuße an Lebensqualität, die Psoriasis-Patienten erleiden, ist ähnlich oder schlimmer als die Lebensqualitätsbeeinträchtigung bei Erkrankungen wie Arthritis, Depression, Myokardinfarkt oder Krebsleiden (Rapp et al., 1999) (siehe auch Abbildung 3-1 in Modul 3A). Die Reduktion des Hautbeschwerdebildes (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome) sowie der Erhalt bzw. die Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind somit patientenrelevante Therapieziele (Nast et al., 2011).

Apremilast (Otezla[®]) ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Limited, 2015).

Die Bewertung von Apremilast im Anwendungsgebiet erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit, die anhand der unten aufgeführten Endpunkte weiter operationalisiert wurden.

Als Grundlage für die Nutzenbewertung werden die drei randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 herangezogen (Celgene Corporation, 2013a; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2014b). Der medizinische Nutzen wird jeweils anhand der Daten nach 16-wöchiger Behandlungsdauer abgeleitet.

Zusätzlich werden die Sicherheitsdaten der Studien PSOR-008 und PSOR-009 auch für Woche 52 dargestellt. In die Sicherheitsanalysen wurden alle Patienten eingeschlossen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie Apremilast 30 mg BID erhielten (Safety-Population). Dies sind zum einen Patienten, die bereits zu Studienbeginn auf Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden, als auch Patienten, die an Woche 16 gemäß Studiendesign von Placebo auf Apremilast 30 mg BID umgestellt wurden. Für die letztere Patientengruppe wurden nur die UE in der Analyse dargestellt, die nach Woche 16, also mit Beginn der Apremilast 30 mg BID Dosierung auftraten. Hierbei ist zu beachten, dass manche Patienten nach Woche 32 noch zusätzliche Therapien (topische und / oder UVB-Therapie) bekommen konnten (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In allen Gruppen wurden grundsätzlich die UE erfasst, die bis zu 28 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten. Für die laufende Studie PSOR-010 liegen noch keine Langzeitdaten nach Woche 16 vor.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-63 zusammengefasst und werden im Folgenden für jede Nutzenkategorie beschrieben.

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der Ergebnisse

Endpunkte	Effektschätzer [95% KI]; p-Wert	
	Woche 16	
Mortalität		
Gesamtüberleben	Keine Todesfälle innerhalb der Studiendauer	
Morbidität		
PASI		
- Anteil mit PASI-75	RR [95%-KI]: 5,31 [2,26; 12,46]; 0,0001 Häufigkeit: 31,7% versus 6,2%	
- Anteil mit PASI-50	RR [95%-KI]: 2,55 [1,50; 4,33]; 0,0006 Häufigkeit: 55,6% versus 21,8%	
Pruritus-VAS	RR [95%-KI]: 1,60 [1,25; 2,04]; 0,0002 Häufigkeit: 69,6% versus 43,9%	
ScPGA	RR [95%-KI]: 2,11 [1,50; 2,97]; <0,0001 Häufigkeit: 43,9% versus 20,5%	
NAPSI-50	RR [95%-KI]: 2,12 [1,43; 3,14]; 0,0002 Häufigkeit: 32,7% versus 14,9%	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI	RR [95%-KI]: 1,91 [1,31; 2,79]; 0,0008 Häufigkeit: 69,6% versus 36,0%	
SF-36-MCS / PCS		
- Verbesserung der MCS ≥2,5 Punkte	RR [95%-KI]: 1,29 [1,06; 1,57]; 0,010 Häufigkeit: 46,3% versus 36,6%	
- Verbesserung der PCS ≥2,5 Punkte	RR [95%-KI]: 1,36 [1,01; 1,82]; 0,04 Häufigkeit: 39,8% versus 29,6%	
Sicherheit		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR [95%-KI]: 1,14 [1,02; 1,29]; 0,03 Häufigkeit: 69,4% versus 60,5%	Woche 52: 81,4%
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR [95%-KI]: 1,23 [0,44; 3,40]; 0,70 Häufigkeit: 2,9% versus 2,0%	Woche 52: 6,0%
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führte	RR [95%-KI]: 0,98 [0,47; 2,02]; 0,95 Häufigkeit: 4,7% versus 4,3%	Woche 52: 7,3%
UE, die zum Tode führten	Keine Todesfälle innerhalb der Studiendauer	
Diarrhoe	RR [95%-KI]: 2,15 [1,22; 3,78]; 0,008 Häufigkeit: 17,2% versus 7,4%	Woche 52: 20,1%
Nausea	RR [95%-KI]: 2,06 [0,83; 5,12]; 0,12 Häufigkeit: 11,8% versus 5,9%	Woche 52: 11,7%

Endpunkte	Effektschätzer [95% KI]; p-Wert	
	Woche 16	
Erbrechen	RR [95%-KI]: 1,59 [0,53; 4,74]; 0,41 Häufigkeit: 2,9% versus 1,6%	Woche 52: 5,0%
Kopfschmerzen	RR [95%-KI]: 1,60 [0,68; 3,77]; 0,28 Häufigkeit: 6,6% versus 4,3%	Woche 52: 5,4%
Spannungskopfschmerz	RR [95%-KI]: 1,79 [0,83; 3,84]; 0,14 Häufigkeit: 6,4% versus 3,5%	Woche 52: 8,9%
Infektionen	RR [95%-KI]: 1,07 [0,82; 1,39]; 0,62 Häufigkeit: 24,8% versus 24,6%	Woche 52: 27,4%
Opportunistische Infektionen	RR [95%-KI]: nicht berechenbar Häufigkeit: 0% versus 0%	Woche 52: 0%
Infektionen der oberen Atemwege	RR [95%-KI]: 1,48 [0,71; 3,06]; 0,29 Häufigkeit: 5,9% versus 3,9%	Woche 52: 11,4%
Nasopharyngitis	RR [95%-KI]: 0,93 [0,47; 1,86]; 0,85 Häufigkeit: 9,1% versus 9,4%	Woche 52: 17,3%
Fatigue	RR [95%-KI]: 2,19 [0,53; 9,06]; 0,28 Häufigkeit: 2,0% versus 0,8%	Woche 52: 2,8%
Depressionen	RR [95%-KI]: 2,49 [0,53; 11,68]; 0,25 Häufigkeit: 2,2% versus 0,4%	Woche 52: 3,2%
Suizidale Gedanken und Verhalten	RR [95%-KI]: nicht berechenbar Häufigkeit: 0% versus 0%	Woche 52: 0%
MACE	RR [95%-KI]: 0,59 [0,04; 9,38]; 0,7102 Häufigkeit: 0,3% versus 0,6%	Woche 52: 0,6%
Gewichtsverlust	RR [95%-KI]: 1,14 [0,22; 5,81]; 0,87 Häufigkeit: 1,2% versus 0,8%	Woche 52: 1,5%
Bluthochdruck	RR [95%-KI]: 1,47 [0,43; 5,00]; 0,54 Häufigkeit: 2,2% versus 1,2%	Woche 52: 4,8%
Diabetes Mellitus Typ 2	RR [95%-KI]: 0,50 [0,07; 3,39]; 0,48 Häufigkeit: 0,5% versus 0,8%	Woche 52: 0,4%
Hypercholesterinämie	RR [95%-KI]: nicht berechenbar Häufigkeit: 0% versus 0%	Woche 52: 0,4%
Maligne Erkrankungen	RR [95%-KI]: 2,97 [0,14; 61,38]; 0,4809 Häufigkeit: 0,5% versus 0%	Woche 52: 1,7

DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiac Events (schwere kardiale Ereignisse); NAPSI-50: 50%ige Verbesserung des NAPSI-Scores (Nail Psoriasis Severity Index); PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index); PASI-75: 75%ige Verbesserung des PASI-Scores; RR: Relatives Risiko; ScPGA: Scalp Physician's Global Assessment; SF-36-MCS: 36-item Short Form Health Survey - Mentale Summenskala; SF-36-PCS: 36-item Short Form Health Survey - Körperliche Summenskala; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Die Plaque-Psoriasis ist eine chronische und keine akut tödlich verlaufende Erkrankung und das Gesamtüberleben wurde deshalb nicht als prädefiniertes Endpunkt in den vorliegenden Phase-III Studien erhoben. In diesen wurde kein Todesfall in der betrachteten Population beobachtet.

Morbidität

PASI-75- und PASI-50-Ansprechen

Zur Bestimmung des PASI werden Intensität und Ausmaß der Hautmanifestationen vom Arzt für vier anatomisch unterschiedliche Regionen (Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten) separat beurteilt. Er gilt als das adäquateste Instrument zur Erfassung von psoriatischen Läsionen und damit zur Bestimmung des Schweregrades einer Plaque-Psoriasis-Erkrankung (Nast et al., 2011).

In den vorliegenden Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 wurden zum Nachweis des Therapieansprechens auf Apremilast das PASI-75-Ansprechen als primärer Endpunkt sowie das PASI-50-Ansprechen jeweils an Woche 16 erhoben. Die Meta-Analyse der drei placebokontrollierten Studien ergab eine signifikante Verbesserung des Ansprechens gemäß PASI-75 und des PASI-50 an Woche 16 (PASI-75: RR [95%-KI]: 5,31 [2,26; 12,46]; p-Wert=0,0001; PASI-50: RR [95%-KI]: 2,55 [1,50; 4,33]; p-Wert=0,0006). Die Häufigkeit, mit der PASI-75 und PASI-50 nach 16 Wochen erreicht wurde, betrug 31,7% und 55,6% für Apremilast gegenüber 6,2% und 21,8% für Placebo.

Eine Verbesserung der PASI-Werte gilt als Standard zur Messung des Therapieerfolges, insbesondere auch in klinischen Studien. Die in den Studien beobachteten, im Apremilast-Arm gegenüber dem Placebo-Arm deutlich und statistisch signifikant höher liegenden Anteile der Patienten, die eine Verbesserung des PASI um mindestens 75% bzw. 50% erfuhren, bedeuten eine Abschwächung schwerwiegender Hautsymptome und somit eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung.

Pruritus-VAS

Zur Messung des Juckreizes, der mit den psoriatischen Läsionen verbundenen ist, wird am häufigsten die Selbsteinschätzung des Patienten auf der Pruritus-VAS von „0“ (kein Juckreiz) bis „100“ (am stärksten vorstellbarer Juckreiz), gemessen in mm, angewendet. Eine Abnahme des Skalenwertes um 10 mm bedeutet eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes (Dworkin et al., 2008).

In den vorliegenden Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 wurden der Anteil der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen nach 16 Wochen bestimmt, die eine Reduzierung der Pruritus-VAS um mindestens 10 mm erreichten, sowie die absolute Veränderung des VAS-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert.

Der Anteil der Patienten, die nach einer 16-wöchigen Behandlungsphase eine Verbesserung um 10 mm ihres Juckreizes anhand der VAS erfuhren, war unter den Apremilast-behandelten

Patienten höher (69,6%) als unter den placebobehandelten Patienten (43,9%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,60 [1,25; 2,04] p-Wert: 0,0002).

Da das Jucken laut Patientenaussagen das am stärksten belastende Symptom der Psoriasis-Erkrankung darstellt (Lebwohl et al., 2014), bedeutet die signifikante Verbesserung des Juckreizes durch die Apremilast-Behandlung eine Verbesserung eines schwerwiegenden Symptoms.

ScPGA

Die Kopfhaut stellt bezüglich des Psoriasis-Befalls eine Lokalisation dar, die eine besondere Belastung für den Patienten bedeutet, zum einen wegen der exponierten Sichtbarkeit, zum anderen wegen der erschwerten Zugänglichkeit für topische Behandlungen. Der Kopfhautbefall ist ebenfalls ein Kriterium des Europäischen Konsensus für die Hochstufung einer laut PASI leichten Psoriasis zu einer mittelschweren bis schweren Psoriasis mit entsprechender Indikation für eine systemische Behandlung (Mrowietz et al., 2011). Da der Kopfhaut-Befall über den PASI nicht ausreichend erfasst wird, wendet man hierfür den speziellen Kopfhaut-PGA an.

Von den Patienten, deren Plaque-Psoriasis im Bereich der Kopfhaut bei Studienbeginn als mindestens mittelschwer eingestuft wurde (ScPGA 3 oder mehr), erreichten nach 16 Wochen 43,9% der Patienten unter einer Apremilast-Behandlung eine Abnahme der Kopfhautsymptome bis auf den Grad symptomfrei bzw. fast symptomfrei (ScPGA 0 oder 1), wohingegen dieses Ansprechen nur 20,5% der Patienten mit einer Placebo-Behandlung erreichten. Der Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo bezüglich des Erreichens von 0 oder 1 im ScPGA ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,11 [1,50; 2,97], p-Wert: <0,0001).

Aufgrund der exponierten Lokalisation und der damit einhergehenden Gefahr der Stigmatisierung bedeutet eine signifikante Verbesserung des Kopfhautbefalls eine patientenrelevante Verbesserung eines schwerwiegenden Symptoms.

NAPSI

Eine Nagelbeteiligung tritt in etwa 40-70% der Psoriasis-Patienten auf und stellt eine besondere Herausforderung an die Behandlung dar. Diese oft schmerzhaften Veränderungen können die normale Nagelfunktion stark beeinträchtigen, wodurch Tätigkeiten im Alltag, z. B. das Händeschütteln oder das Aufheben von Gegenständen, stark belastend oder nicht mehr ausführbar sind. Darüber hinaus können die Veränderungen die Barrierefunktion der Nägel beeinträchtigen und so Nagelinfektionen begünstigen. Das an den Händen offen sichtbare Krankheitsbild der Psoriasis kann zu Stigmatisierung und damit weiterer psychischer Belastung der Patienten führen (Jiaravuthisan et al., 2007; Radtke et al., 2013). Zudem ist durch den Nagelbefall eine Hochstufung einer ansonsten leichten Psoriasis zur mittelschweren bis schweren Psoriasis angezeigt, um betroffenen Patienten dadurch die leitliniengerechte Anwendung einer systemischen Therapie zu ermöglichen (Mrowietz et al., 2011).

Nach 16-wöchiger Behandlung mit Apremilast fanden sich in den drei Studien im Vergleich zu Placebo signifikant höhere Ansprechraten im Bereich der Nagel-Psoriasis. So erreichten 32,7% im Apremilast-Arm und nur 14,9% im Placebo-Arm ein NAPS-50-Ansprechen. Dieser Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,12 [1,43; 3,14], p-Wert: 0,0002). Der Nagelbefall bedeutet einen zusätzlichen Leidensdruck für die Patienten und ist häufig mit Schmerzen und Funktionseinschränkungen verbunden. Apremilast führt hier zur signifikanten Verbesserung einer schwerwiegenden Symptomatik.

Zusammenfassung zur Morbidität:

Die Reduktion des Hautbeschwerdebildes und der begleitenden Symptome sind wichtige patientenrelevante Ziele in der Therapie der Psoriasis. Die Hautsymptomatik der Plaque-Psoriasis (gerötete, schuppige und oft juckende und / oder schmerzende Effloreszenzen der Haut) kann zu funktionellen Einschränkungen führen, insbesondere wenn die Hände und / oder Fußsohlen betroffen sind (Nast et al., 2011). Unter Umständen können gewisse Berufe nicht (mehr) ausgeübt werden, z. B. solche, in denen die Haut durch mechanische oder chemische Reize oder durch Feuchtigkeit belastet wird, oder Berufe, in denen kosmetische Aspekte wegen Kundenkontakts wichtig sind (Robert-Koch-Institut, 2002). Die berufliche Leistungsfähigkeit von Psoriasis-Patienten wird durch die Erkrankung oft erheblich eingeschränkt (Bhosle et al., 2006; Armstrong et al., 2012). Die durch die Behandlung mit Apremilast erreichte signifikante Verbesserung des Hautbefalls, gemessen als PASI-50- und PASI-75-Ansprechen gegenüber Placebo, und auch die signifikante Reduktion des Juckreizes bedeuten eine Linderung des Hautbeschwerdebildes, das in der Psoriasis als schwerwiegendes Symptom zu werten ist. Unterstützt wird dieser Befund durch die signifikanten Verbesserungen der Läsionen an Kopfhaut und Nägeln, die aufgrund der Exposition und Funktionseinschränkung eine besondere Belastung darstellen (Mrowietz et al., 2011).

Unter Berücksichtigung der Endpunktkategorie schwere Symptomatik und aufgrund der Größe des beobachteten Effektes lässt sich für Apremilast hinsichtlich der Morbiditätsparameter ein bedeutsamer medizinischer Nutzen ableiten, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird über Patientenfragebögen zur Selbsteinschätzung erhoben. Die Erfassung der Lebensqualität erfolgt in der Regel über eine Abfrage der Teilbereiche physisches, psychisches, funktionales und soziales Wohlbefinden (Guyatt et al., 1993; Testa und Simonson, 1996). Wie in zahlreichen Studien gezeigt, sind bei Psoriasis-Patienten sowohl die generische als auch die krankheitsspezifische HRQoL stark beeinträchtigt (Finlay und Khan, 1994; Augustin et al., 1999; Krueger et al., 2001; Augustin et al., 2008). In den Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 wurde die Lebensqualität anhand der generischen Patientenfragebögen SF-36-MCS und -PCS erhoben. Der DLQI diente zur Beurteilung der krankheitsspezifischen Lebensqualität.

DLQI

Zur Beurteilung der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurde in den Studien der DLQI erhoben, der von der deutschen S3-Leitlinie für die Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen primär empfohlen wird (Nast et al., 2011). Mithilfe des DLQI werden mit zehn Fragen sechs Dimensionen abgedeckt (Badia et al., 1999; Shikar et al., 2003; Lewis und Finlay, 2004; Shikar et al., 2006). Der Gesamtscore kann Werte von „0“ (keine Beeinträchtigung) bis „30“ annehmen, und eine 5-Punkt-Verbesserung gilt als minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Feldman und Krueger, 2005; Katugampola et al., 2007).

In den placebokontrollierten Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSO-010 zeigte sich eine signifikante Überlegenheit beim Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Placebo. Nach der 16-wöchigen Behandlungsphase erreichten in den Studien 69,6% der Apremilast-behandelten Patienten eine 5-Punkte-Verbesserung des DLQI, gegenüber 36,0% der placebobehandelten Patienten (RR [95%-KI]: 1,91 [1,31; 2,79], p-Wert: < 0,0008).

Apremilast führt zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Placebo. Da die Psoriasis-Erkrankung eine starke Beeinträchtigung für die Lebensqualität bedeutet, wird mit der Verbesserung der Lebensqualität ein vorrangiges Therapieziel bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis erreicht (Augustin et al., 2008).

SF-36

Der SF-36 ist ein generischer Patientenfragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (Ware und Sherbourne, 1992). Es werden folgende acht Subskalen gebildet: Körperliche Funktionsfähigkeit, Soziale Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Psychisches Wohlbefinden, Emotionale Rollenfunktion, Vitalität, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Zusätzlich können zwei Summenskalen berechnet werden. Die körperliche Summenskala (PCS) schließt die Domänen-Scores für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die mentale Summenskala (MCS) gehen die Domänen-Scores für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein.

Die Meta-Analyse der drei Studien ergab für Apremilast einen größeren Anteil der Patienten, der auf der mentalen Summenskala des SF-36 (SF-36-MCS) eine Verbesserung von 2,5 Punkten erreichte, als für Placebo (46,3% versus 36,6%). Der Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo war statistisch signifikant (RR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,29 [1,06; 1,57], p-Wert: 0,010).

Bezüglich der physischen Funktionsfähigkeit (SF-36-PCS) erreichten 39,8% der Patienten mit Apremilast gegenüber 29,6% der Patienten unter Placebo eine Verbesserung der Summenskala um 2,5 Punkte. Diese Überlegenheit von Apremilast gegenüber Placebo war ebenfalls statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,36 [1,01; 1,82], p=0,04).

Die klinisch relevanten Verbesserungen sowohl der SF-36-MCS als auch der SF-36-PCS, die durch die Behandlung mit Apremilast erreicht werden, spiegeln sich für den Patienten in einer deutlich verbesserten psychischen und körperlichen Lebensqualität bzw. entsprechend verbesserten Funktionsfähigkeiten wider. Die soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion werden verbessert. Es kommt demnach zu einer bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität.

Zusammenfassung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

Zahlreiche Studien belegen, dass die chronische Plaque-Psoriasis mit einer erheblichen Einbuße an Lebensqualität und emotionalem Wohlbefinden einhergeht und physisch wie psychisch als genauso belastend wahrgenommen wird wie z. B. Diabetes oder Krebsleiden (Rapp et al., 1999; Evers et al., 2005; Dubertret et al., 2006; Wozel und Aringer, 2008; Armstrong et al., 2012). Das primäre Ziel einer jeden Therapie der Psoriasis ist daher der langfristige Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität (Gossec et al., 2012) und stellt deshalb eine wichtige und patientenrelevante Zielgröße zur Messung des Therapieerfolgs bei Psoriasis-Patienten dar (Bhosle et al., 2006).

Durch die Behandlung mit Apremilast konnten die Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet in der Indikation Plaque-Psoriasis eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreichen. Diese Verbesserung wurde durch die Anwendung verschiedener Patienten-Fragebögen mehrfach unabhängig voneinander bestätigt. Während der DLQI speziell auf die Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen ausgerichtet ist, sind SF-36-MCS und SF-36-PCS generische Instrumente, die die Lebensqualitätsbeeinträchtigung unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung erfassen. Aufgrund der spürbaren Linderung der Symptome, die sich in einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt, liegt ein bedeutsamer medizinischer Nutzen in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia, vor.

Sicherheit

Apremilast zeigte eine statistisch signifikant erhöhte Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) zu Woche 16, die unter Berücksichtigung, dass hier ein aktiver Wirkstoff gegen Placebo verglichen wird, vergleichsweise gering ausfiel (69,4% vs. 60,5%; RR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,14 [1,02; 1,29], $p=0,03$). Die UE waren insgesamt zumeist von milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Behandlungswochen auf.

Die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) war nach 16-wöchiger Apremilast-Behandlung ähnlich gering wie unter Placebo (2,9% vs. 2,0%) und es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu verzeichnen (RR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,23 [0,44; 3,40], $p=0,70$). Auch kam es durch die Behandlung mit Apremilast im Vergleich zur Behandlung mit Placebo nach 16 Wochen nicht zu signifikant vermehrten Abbrüchen der Studienmedikation wegen UE (4,7% vs. 4,3%; RR [95%-KI] der Meta-Analyse: 0,98 [0,47; 2,02], $p=0,95$). In den drei Studien traten keine Todesfälle innerhalb der Studiendauer in der betrachteten Population auf.

Die Gesamtraten der UE, der SUE und der Abbrüche der Studienmedikation wegen UE stiegen von Woche 16 im Apremilast-Arm zu Woche 52 nur geringfügig an (Woche 16 / 52: UE: 69,4% / 81,4%, SUE: 2,9% / 6,0%, Abbrüche der Studienmedikation: 4,7% / 7,3%). Demnach bekamen die Patienten nach Woche 16 nur noch selten ein entsprechendes UE, wenn sie dieses nicht bereits in den ersten 16 Wochen hatten. Dies bedeutet, dass auch die langfristige Gabe von Apremilast (52 Wochen) die UE-Gesamtrate im Vergleich zu Woche 16 nur wenig erhöht, vor allem wenn berücksichtigt wird, dass sich der Beobachtungszeitraum im Vergleich zu Woche 16 mehr als verdreifacht.

Außer für Diarrhoe ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apremilast und Placebo für einzelne in der Indikation relevante Sicherheitsendpunkte. Zu Woche 16 betrug die Häufigkeit für Diarrhoe bei den Apremilast-Patienten 17,2%, bei den Placebo-Patienten 7,4% (RR [95%-KI]: 2,15 [1,22; 3,78]; p=0,008). Die Ereignisse waren zumeist milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Wochen der Behandlung auf (siehe auch EPAR: „During the Treatment Duration Period Weeks 0 to 16, most TEAEs of diarrhoea [...] occurred within the first 2 weeks of treatment and resolved within 4 weeks of onset. – Während der 16-wöchigen Behandlungsphase traten die meisten Ereignisse an Diarrhoe in den ersten beiden Behandlungswochen auf und klangen innerhalb von 4 Wochen ab“ (European Medicines Agency, 2014)). Zu Woche 52 war die Rate unter Apremilast für Diarrhoe mit 20,1% im Vergleich zur Rate an Woche 16 trotz des deutlich längeren Beobachtungszeitraums nur leicht erhöht.

Die Meta-Analysen der anderen UE zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Diese beinhalten Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerzen, Fatigue, Depressionen, Gewichtsverlust, Infektionen aller Art (inklusive Infektionen der oberen Atemwege und opportunistischer Infektionen), suizidale Gedanken und Verhalten, schwere kardiale Ereignisse und maligne Erkrankungen. Auch gab es keine Hinweise für eine Erhöhung von Psoriasis-assoziierten Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie. Dies ist im besonderen Maße hervorzuheben, da in einem Vergleich Verum versus Placebo bzgl. der Sicherheit statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Apremilast zu erwarten sind.

Bei Betrachtung der spezifischen UE im Apremilast-Arm an Woche 52 im Vergleich zu Woche 16 fällt auf, dass nur für wenige UE die Rate leicht erhöht war. Dies ist insbesondere bemerkenswert, da die UE über einen deutlich längeren Zeitraum erfasst wurden. Zusammenfassend lässt sich daher beobachten, dass die wenigen UE, die zumeist milder oder moderater Ausprägung waren, vorrangig in den ersten 16 Behandlungswochen auftraten und der Anstieg der UE-Raten über die Zeit vergleichsweise gering war.

Zusammenfassung zur Sicherheit:

Die bisherigen Therapieoptionen in der Plaque-Psoriasis zeigen Einschränkungen in ihrer Verwendung durch die Gefahr von starken Nebenwirkungen, wie Nieren- oder Lebertoxizität, und dem Risiko von schweren/opportunistischen Infektionen während der Behandlung.

Apremilast zeigt im zugelassenen Anwendungsgebiet in der Indikation Plaque-Psoriasis ein gutes Sicherheitsprofil.

Wie bei einem Vergleich gegenüber Placebo zu erwarten, zeigte sich unter Apremilast eine statistisch signifikant erhöhte Gesamtrate der UE, die allerdings unter Berücksichtigung, dass hier ein aktiver Wirkstoff gegen Placebo verglichen wird, vergleichsweise gering ausfiel. Die Gesamtrate der SUE sowie der Abbrüche der Studienmedikation wegen UE waren dagegen in der betrachteten Population selbst gegenüber Placebo nicht signifikant unterschiedlich. Zu Todesfällen kam es in der Population der betrachteten Studien nicht.

Lediglich das UE Diarrhoe trat im Vergleich zu Placebo häufiger auf. Dieses UE war zumeist milder oder moderater Ausprägung und trat primär in den ersten Wochen der Behandlung auf.

Typische Nebenwirkungen anderer in der Indikation eingesetzter Therapeutika waren unter Apremilast nicht häufiger als unter Placebo. Auch bekannte Komorbiditäten der Plaque-Psoriasis traten nicht gehäuft auf. Außerdem waren die UE-Raten von Apremilast im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis mit dem Anwendungsgebiet der Psoriasis-Arthritis vergleichbar, was zusätzlich das gute Sicherheitsprofil von Apremilast unterstützt.

Insgesamt ergibt sich daher für Apremilast in der Nutzendimension Sicherheit kein Schaden gegenüber Placebo.

Subgruppen

Subgruppenanalysen wurden für die Faktoren Altersgruppe, Geschlecht, Region und Vortherapie durchgeführt. Für die Berechnung der Interaktionen wurden die gepoolten Daten der PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 jeweils nach der 16-wöchigen placebokontrollierten Phase verwendet.

Der Vorteil von Apremilast zeigte sich konsistent in allen Subgruppen. Bei Hinweisen oder Belegen für eine Effektmodifikation lag in den Wirksamkeitsendpunkten immer ein numerischer Behandlungsvorteil für Apremilast vor, der in fast jeder Subgruppe trotz der geringeren Fallzahl signifikant war. Außerdem war die Anzahl der auftretenden Hinweise bzw. Belege für eine Effektmodifikation gering in Anbetracht der Gesamtmenge der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte. Somit gibt es keine Hinweise auf Teilpopulationen innerhalb der Zielpopulation, für die ein abweichender medizinischer Nutzen besteht.

Zusammenfassung des Zusatznutzens von Apremilast:

Apremilast führt in den klinischen Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, durch die signifikante

Verbesserung schwerwiegender Symptome und die damit einhergehende spürbare Linderung der Erkrankung zu einem bedeutsamen medizinischen Nutzen, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia.

Die Plaque-Psoriasis ist eine schwerwiegende Erkrankung, die mit einer hohen physischen und psychischen Belastung für die Betroffenen einhergeht. Sie ist für Erkrankte häufig mit sozialer Ausgrenzung, funktionellen Einschränkungen, hohem Zeitaufwand (für Körperpflege, Arztbesuche und Behandlungstermine) sowie hohen Kosten (für erhöhten Bedarf an Körperpflegemitteln, Arzneimittelzuzahlungen, Fahrtkosten zu Behandlungsterminen) und daraus resultierend einer geringen gesundheitsbezogenen Lebenszufriedenheit verbunden (Robert-Koch-Institut, 2002; Berger et al., 2005; Sohn et al., 2006). Für die Patienten stellt die Erkrankung somit eine starke körperliche und psychische Belastung dar und wird als ähnlich oder sogar stärker lebensqualitätsmindernd wahrgenommen als zum Beispiel Diabetes, Herzinfarkt, oder Krebsleiden (Rapp et al., 1999; Krueger et al., 2001). Apremilast bewirkte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität, die als PASI-75- und PASI-50-Ansprechen in den drei placebokontrollierten Phase-III Studien gemessen wurde. Der PASI erfasst als objektives Maß für die krankheitsbedingte Morbidität Intensität und Ausmaß der Hautmanifestationen an Kopf, Rumpf, oberen und unteren Extremitäten. Gegenüber Placebo wurde mit Apremilast eine signifikante Verbesserung des PASI-75- und des PASI-50-Ansprechens an Woche 16 erreicht (PASI-75: RR [95%-KI]: 5,31 [2,26; 12,46], p-Wert=0,0001; PASI-50: RR [95%-KI]: 2,55 [1,50; 4,33], p-Wert=0,0006). Bezüglich des am negativsten empfundenen Symptoms der Psoriasis, des Juckreizes (Lebwohl et al., 2014), erreichten Patienten unter Apremilast in ihrer Selbsteinschätzung mit der Pruritus-VAS eine signifikante Linderung der Symptomatik (RR [95%-KI]: 1,60 [1,25; 2,04] p-Wert: 0,0002).

Apremilast lindert ebenso signifikant psoriatische Läsionen an besonders exponierten Körperstellen, wie Kopfhaut und Nägeln. Der Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo bezüglich des Erreichens eines erscheinungsfreien Hautbildes der Kopfhaut im ScPGA („symptomfrei“ = 0 oder „fast symptomfrei“ = 1) war statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,11 [1,50; 2,97], p-Wert: <0,0001). Vervollständigt wird die Verbesserung der krankheitsbedingten Morbidität durch die signifikante Verbesserung des Nagelbefalls, gemessen als Anteil an Patienten, die ein NAPS-50-Ansprechen erreichten (RR [95%-KI]: 2,12 [1,43; 3,14], p-Wert: 0,0002). Damit zeigte Apremilast sowohl für die Besserung des Juckreizes als auch an den besonders exponierten Hautmanifestationen eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo.

Die signifikante Verbesserung des Hautbeschwerdebildes (des Erscheinungsbildes und der Symptome) führen zu einer verbesserten Selbsteinschätzung des Patienten und zu einer verbesserten Teilhabe am sozialen Leben. Diese signifikante Verbesserung der gesundheitsbedingten Lebensqualität durch Apremilast konnte in den drei Phase-III Studien anhand unabhängiger Fragebögen zur Lebensqualität - sowohl hautkrankheitsspezifisch (DLQI) als auch krankheitsübergeordnet (SF-36) gezeigt werden. Der Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo war statistisch signifikant sowohl für den DLQI (RR [95%-KI]: 1,91

[1,31; 2,79], p-Wert: < 0,0008), als auch für die SF-36-MCS (RR [95%-KI]: 1,29 [1,06; 1,57], p-Wert: 0,010) und die SF-36-PCS (RR [95%-KI]: 1,36 [1,01; 1,82]; p=0,04).

Im zugelassenen Anwendungsgebiet zeigte Apremilast eine gute Verträglichkeit und ein gutes Sicherheitsprofil im Untersuchungszeitraum; lediglich Diarrhoe trat im Vergleich zu Placebo in den ersten 16 Wochen unter Apremilast signifikant häufiger auf, war meist mild bis moderat in der Ausprägung und beschränkte sich primär auf die ersten Behandlungswochen. Für Therapien im Anwendungsgebiet typische UE, wie z. B. Infektionen, Fatigue, Depressionen und maligne Erkrankungen, waren im beobachteten Zeitraum nicht signifikant häufiger unter Apremilast im Vergleich zu Placebo. Auch gab es keine Hinweise für eine Erhöhung Psoriasis-assoziiierter Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie.

Die gute Verträglichkeit wird weiterhin dadurch unterstrichen, dass nur 4,7% der Apremilast-Patienten in den ersten Behandlungswochen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen, gegenüber den Placebo-Patienten mit 4,3% (RR [95%-KI]: 0,98 [0,47; 2,02]; 0,95), was statistisch nicht signifikant unterschiedlich ist. Dies ist im besonderen Maße hervorzuheben, da in einem Vergleich Verum versus Placebo bzgl. der Sicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Apremilast hätte erwartet werden können. Nach 52 Wochen erhöhte sich die Rate der Therapieabbrüche aufgrund eines UE nur leicht auf 7,3%. Auch alle anderen erfassten UE-Raten stiegen im Zeitraum bis Woche 52 nur geringfügig an, vor allem wenn berücksichtigt wird, dass sich der Beobachtungszeitraum im Vergleich zu Woche 16 mehr als verdreifachte. Dies zeigt, dass Apremilast auch in der Langzeitanwendung über 52 Wochen ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Apremilast erreichte eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit. Die Symptomlast der Patienten wurde durch die Verbesserung des Hautbildes und der damit einhergehenden Symptome deutlich gesenkt, was sich auch in einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt. Zusätzlich wirkt sich Apremilast deutlich positiv auf Manifestationen an schwer zugänglichen bzw. sehr exponierten Körperstellen wie der Kopfhaut und den Nägeln aus.

Demgemäß zeigen die Ergebnisse der Meta-Analyse der drei randomisierten, kontrollierten Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 in Anbetracht der Relevanz der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und der guten Verträglichkeit einen bedeutsamen medizinischen Nutzen für Apremilast, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia.

Der G-BA hat im Rahmen der Nutzenbewertung Biologika (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) als zVT bestimmt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche und auch die Studienregisterrecherche zu Apremilast haben keine direkten Vergleichsstudien zu den als zVT definierten Biologika ergeben. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT ist daher auf Basis kontrollierter Vergleichsstudien gemäß der Verfahrensordnung nicht belegbar.

Ein wesentlicher Aspekt in der Behandlung der Plaque-Psoriasis ist eine unzureichende Versorgung mit effektiven Therapeutika, selbst bei gestellter Diagnose: 52% der 166 Psoriasis-Patienten mit einem BSA>10, die im Jahr 2012 an einer großen multinationalen Umfrage (MAPP-Umfrage) mit 3.426 Psoriasis-Patienten aus USA und Europa (406 aus Deutschland) teilnahmen, erhielten zu diesem Zeitpunkt nach eigener Aussage nur eine topische Behandlung und weitere 37% erhielten gar keine Therapie, obwohl sie laut Empfehlungen der S3-Leitlinie mit einer systemischen Therapie behandelt werden sollten (Lebwohl et al., 2014).

Darüber hinaus sind Plaque-Psoriasis-Patienten mit den bisherigen Behandlungsoptionen häufig unzufrieden. Bezogen auf die langfristige Sicherheit der einzelnen Therapieoptionen gaben einer Auswertung der MAPP-Umfrage zufolge ca. die Hälfte der Patienten (Deutschland ~56%) an, Vorbehalte gegenüber den konventionellen systemischen Medikamenten zu haben. Im Hinblick auf die Biologika äußerten sich 53% der Patienten (Deutschland: 49%) besorgt über die langfristigen Gesundheitsrisiken dieser Therapieoptionen. Ein nicht unerheblicher Anteil der Anwender von konventionellen bzw. biologischen systemischen Arzneimitteln hat bereits eine Therapie abgebrochen (57% bzw. 45%; unter deutschen Psoriasis-Patienten 53% bzw. 57%), wobei am häufigsten Sicherheit und Verträglichkeit sowie mangelnde oder keine Wirksamkeit als Gründe angegeben wurden. 85% der internationalen und 86% der deutschen Patienten berichteten außerdem, dass sie sich bessere Therapieoptionen wünschten. Dabei schreckt ein Drittel derer, die jemals Biologika bekommen haben (37% der deutschen Psoriasis-Patienten), aus Angst vor Injektionen vor invasiven Therapien zurück (Celgene GmbH, 2014; Lebwohl et al., 2014).

Da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, sind wirksame, sichere und verträgliche Therapieoptionen vonnöten, die von Ärzten und Patienten akzeptiert werden. Die insgesamt gute Wirksamkeit und Verträglichkeit, sowie die einfache Applikation als Tablette, sprechen für Apremilast als ein dauerhaft anzuwendendes Medikament für die Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis. Im Gegensatz zur Therapie mit Biologika ist eine Tuberkulostestung vor Beginn einer Therapie mit Apremilast nicht notwendig, da kein Risiko für eine Reaktivierung einer latenten Tuberkulose durch die Therapie mit Apremilast identifiziert wurde (Celgene Europe Limited, 2015). Auch regelmäßige Laboruntersuchungen (wie z. B. Blutbild oder Leberenzymwerte), die von Patienten als lästig und von Ärzten als zeitraubend empfunden werden, sind - anders als z. B. bei einer Therapie mit Fumaderm, Methotrexat oder Biologika - während der Einnahme von Apremilast nicht indiziert, was Ärzte und Patienten entlastet und Kosten spart (Lebwohl et al., 2014; Celgene Europe Limited, 2015). Zusätzlich ist bei der Therapie mit Apremilast, als niedermolekularer Wirkstoff, die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen das Medikament, die mit einem Nichtansprechen bzw. einem therapiebedingten Wirksamkeitsverlust einhergehen, nicht zu erwarten. Da es sich bei der Plaque-Psoriasis um eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende Erkrankung handelt, ist die Eignung für die Langzeittherapie ein wichtiges Kriterium für eine erfolgreiche Therapie.

Apremilast (Otezla[®]) als oral einzunehmendes Medikament mit neuartigem, immunmodulierendem Wirkmechanismus bietet somit eine effektive, nicht-invasive und gut verträgliche Behandlungsmöglichkeit der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis für erwachsene Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben. Besonders hervorzuheben ist die Effektivität bei schwer zu therapierbaren Körperregionen wie Kopfhaut- oder Nagelpsoriasis.

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 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.	Zusatznutzen gegenüber der zVT kann nicht belegt werden.

Apremilast erreicht eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit. Die Symptomlast der Patienten wurde durch die Verbesserung des Hautbildes und der damit einhergehenden Symptome deutlich gesenkt, was sich in einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt. Zusätzlich wirkt sich Apremilast deutlich positiv auf Manifestationen an schwer zugänglichen bzw. sehr exponierten Körperstellen wie der Kopfhaut und den Nägeln aus.

Demgemäß zeigen die Ergebnisse der Meta-Analyse der drei Phase-III-Studien PSOR-008, PSOR-009 und PSOR-010 in Anbetracht der Relevanz der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und der guten Verträglichkeit einen bedeutsamen medizinischen Nutzen für Apremilast, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia.

Der G-BA hat im Rahmen der Nutzenbewertung Biologika (Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab) als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche und auch die Studienregisterrecherche zu Apremilast haben keine direkten Vergleichsstudien zu den als zVT definierten Biologika ergeben. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT ist daher auf Basis kontrollierter Vergleichsstudien gemäß der Verfahrensordnung nicht belegbar.

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 2005¹⁴,

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) 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 2006¹⁷) 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 verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁵ 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.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-65: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen

Studie	Titel	Datenquelle
PSOR-008	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis	Studienprotokoll (Amendment 4) (Celgene Corporation, 2012b) Studienbericht (Celgene Corporation, 2013a) Subgruppenanalysen (Celgene Europe Limited, 2014f; Celgene Europe Limited, 2014g; Celgene Europe Limited, 2014e; Celgene Europe Limited, 2014d) Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2015a) (EU Clinical Trials Register, 2015c) (ICTRP Search Portal, 2015a); (ICTRP Search Portal, 2015b)
PSOR-009	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis	Studienprotokoll (Amendment 3) (Celgene Corporation, 2012c) Studienbericht (Celgene Corporation, 2013b) Subgruppenanalysen (Celgene Europe Limited, 2014f; Celgene Europe Limited, 2014g; Celgene Europe Limited, 2014e; Celgene Europe Limited, 2014d) Registereinträge (clinicaltrials.gov, 2015c) (EU Clinical Trials Register, 2015b) (ICTRP Search Portal, 2015c); (ICTRP Search Portal, 2015d) (PharmNet.Bund, 2015a)
PSOR-010	A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double Blind, Double-Dummy, Study of the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004), Etanercept, and Placebo, in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis	Studienprotokoll (Celgene Corporation, 2012a) Subgruppenanalysen (Celgene Europe Limited, 2014f; Celgene Europe Limited, 2014g; Celgene Europe Limited, 2014e; Celgene Europe Limited, 2014d) Studienbericht (Celgene Corporation, 2014b) (ClinicalTrials.gov, 2015b) (EU Clinical Trials Register, 2015a) (ICTRP Search Portal, 2015e) (PharmNet.Bund, 2015b)

4.7 Referenzliste

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

- [1] Aktan, S., Ilknur, T., Akin, C., et al. 2007. Interobserver reliability of the Nail Psoriasis Severity Index. *Clinical and experimental dermatology*, 32, 141-4.
- [2] Armstrong, A. W., Schupp, C., Wu, J., et al. 2012. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. *PloS one*, 7, e52935.
- [3] Augustin, M., Zschocke, I., Lange, S., et al. 1999. [Quality of life in skin diseases: methodological and practical comparison of different quality of life questionnaires in psoriasis and atopic dermatitis]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 50, 715-22.
- [4] Augustin, M., Kruger, K., Radtke, M. A., et al. 2008. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 216, 366-72.
- [5] Augustin, M., Reich, K., Blome, C., et al. 2010. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *The British journal of dermatology*, 163, 580-5.
- [6] Augustin, M., Spehr, C., Radtke, M. A., et al. 2014. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 12, 48-57.
- [7] Badia, X., Mascaró, J. M. & Lozano, R. 1999. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of the DLQI. The Cavide Research Group. *The British journal of dermatology*, 141, 698-702.
- [8] Berger, K., Ehlken, B., Kugland, B., et al. 2005. Cost-of-illness in patients with moderate and severe chronic psoriasis vulgaris in Germany. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 3, 511-8.
- [9] Bhosle, M. J., Kulkarni, A., Feldman, S. R., et al. 2006. Quality of life in patients with psoriasis. *Health and quality of life outcomes*, 4, 35.
- [10] Celgene Corporation. 2012a. Protocol PSOR-010: A Phase 3B, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, study of the efficacy and safety of apremilast (CC-10004), etanercept and placebo, in subjects with moderate to severe plaque psoriasis.
- [11] Celgene Corporation. 2012b. Protocol 4 PSOR-008: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis
- [12] Celgene Corporation. 2012c. Protocol 3 PSOR-009: A Phase 3B, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis.
- [13] Celgene Corporation. 2013a. Clinical Trial Report PSOR-008: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis.

- [14] Celgene Corporation. 2013b. Clinical Trial Report PSOR-009: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis.
- [15] Celgene Corporation. 2014a. Apremilast Integrated Summary of Safety - Excerpt: Opportunistic Infection.
- [16] Celgene Corporation. 2014b. Clinical Trial Report PSOR-010: A phase 3B, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study of the efficacy and safety of Apremilast (CC-10004), Etanercept, and Placebo in subjects with moderate to severe Plaque Psoriasis.
- [17] Celgene Europe Limited. 2014a. Compliance Rates PSOR-008/009/010 Pooled Analyses (FAS).
- [18] Celgene Europe Limited. 2014b. PSOR-008: Zusatzanalysen zum klinischen Studienbericht.
- [19] Celgene Europe Limited. 2014c. PSOR-009: Zusatzanalysen zum klinischen Studienbericht.
- [20] Celgene Europe Limited. 2014d. PSOR-008, -009, -010 Subgruppenanalysen (Sicherheit).
- [21] Celgene Europe Limited. 2014e. PSOR-008, -009, -010 Subgruppenanalysen p-Werte (Sicherheit).
- [22] Celgene Europe Limited. 2014f. PSOR-008, -009, -010 Subgruppenanalysen (Wirksamkeit).
- [23] Celgene Europe Limited. 2014g. PSOR-008, -009, -010 Subgruppenanalysen p-Werte (Wirksamkeit).
- [24] Celgene Europe Limited 2014h. PSOR-010: Section 14 Clinical Study Report: Tables.
- [25] Celgene Europe Limited. 2015. Fachinformation Otezla[®] 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2015.
- [26] Celgene GmbH. 2014. MAPP (Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) Befragung Deutschland. Stand: 01.12.2014.
- [27] clinicaltrials.gov. 2015a. NCT01194219 - Titel: Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Oral Apremilast (CC-10004) in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194219> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [28] ClinicalTrials.gov. 2015b. NCT01690299 - A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double Blind, Double-Dummy, Study of the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004), Etanercept, and Placebo, in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Verfügbar: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01690299?term=PSOR-010&rank=1> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [29] clinicaltrials.gov. 2015c. NCT01232283 - Titel: Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Oral Apremilast (CC-10004) in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232283> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [30] Dubertret, L., Mrowietz, U., Ranki, A., et al. 2006. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *The British journal of dermatology*, 155, 729-36.
- [31] Dworkin, R. H., Turk, D. C., Wyrwich, K. W., et al. 2008. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT

- recommendations. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 9, 105-21.
- [32] EU Clinical Trials Register. 2015a. 2012-000859-14 - A phase 3b, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy, Study of the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004), Etanercept, and Placebo, In Subjects with Moderate to... Verfügbar: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000859-14/DE> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [33] EU Clinical Trials Register. 2015b. 2010-019992-30 - Titel: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. Verfügbar: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019992-30/DE> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [34] EU Clinical Trials Register. 2015c. 2010-019991-55 - Titel: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. Verfügbar: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019991-55/DE> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [35] European Medicines Agency. 2004. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf [Aufgerufen am 10.12.2014].
- [36] European Medicines Agency. 2014. EPAR - CHMP Assessment Report 20 November 2014 (Otezla®), mit Stand 09.02.2015 noch nicht auf der EMA-Homepage veröffentlicht.
- [37] Evers, A. W., Lu, Y., Duller, P., et al. 2005. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 152, 1275-81.
- [38] Feldman, S. R., Kimball, A. B., Krueger, G. G., et al. 2005. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53, 887-9.
- [39] Feldman, S. R. & Krueger, G. G. 2005. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*, 64 Suppl 2, ii65-8; discussion ii69-73.
- [40] Finlay, A. Y. & Khan, G. K. 1994. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*, 19, 210-6.
- [41] Fortune, D. G., Main, C. J., O'Sullivan, T. M., et al. 1997. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *The British journal of dermatology*, 137, 755-60.
- [42] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. Schriftliche Bestätigung der zVT zur Beratungsanforderung 2014-B-005/006 Psoriasis Arthritis und Plaque-Psoriasis; Schreiben vom 16.09.2014.
- [43] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-006 Plaque-Psoriasis. 26.02.2014.
- [44] Gossec, L., Smolen, J. S., Gaujoux-Viala, C., et al. 2012. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Annals of the rheumatic diseases*, 71, 4-12.

- [45] Guyatt, G. H., Feeny, D. H. & Patrick, D. L. 1993. Measuring health-related quality of life. *Annals of internal medicine*, 118, 622-9.
- [46] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, 327, 557-60.
- [47] Higgins, J. P. T. & Green, S. 2011. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. Chapter 9.5. Verfügbar: www.cochrane-handbook.org [Aufgerufen am 11.12.2014].
- [48] ICTRP Search Portal. 2015a. EUCTR2010-019991-55-DE - Titel: A Phase 3 study of the safety and effectiveness of Apremilast versus placebo in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019991-55-DE> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [49] ICTRP Search Portal. 2015b. NCT01194219 - Titel: Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Oral Apremilast (CC-10004) in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01194219> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [50] ICTRP Search Portal. 2015c. EUCTR2010-019992-30-AT - Titel: A Phase 3 study of the safety and effectiveness of Apremilast versus placebo in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019992-30-AT> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [51] ICTRP Search Portal. 2015d. NCT01232283 - Titel: Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Oral Apremilast (CC-10004) in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01232283> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [52] ICTRP Search Portal. 2015e. EUCTR2012-000859-14-BE Title: A study to evaluate the efficacy and safety of Apremilast, Etanercept and placebo, in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000859-14-BE> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [53] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013. Allgemeine Methoden Version 4.1. Stand: 28.11.2013. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Aufgerufen am 27.11.2014].
- [54] Jiaravuthisan, M. M., Sasseville, D., Vender, R. B., et al. 2007. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57, 1-27.
- [55] Katugampola, R. P., Lewis, V. J. & Finlay, A. Y. 2007. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *The British journal of dermatology*, 156, 945-50.
- [56] Krueger, G., Koo, J., Lebwohl, M., et al. 2001. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Archives of dermatology*, 137, 280-4.
- [57] Langner, M. D. & Maibach, H. I. 2009. Pruritus measurement and treatment. *Clinical and experimental dermatology*, 34, 285-8.

- [58] Lebwohl, M. G., Bachelez, H., Barker, J., et al. 2014. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 871-81 e1-30.
- [59] Lewis, V. & Finlay, A. Y. 2004. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc. [and] European Society for Dermatological Research*, 9, 169-80.
- [60] Mrowietz, U. & Reich, K. 2009. Psoriasis - neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie. *Dt. Ärzteblatt*, Jg. 106, 11-18.
- [61] Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., et al. 2011. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*, 303, 1-10.
- [62] Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., et al. 2011. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 9 Suppl 2, S1-104.
- [63] Papp, K., Cather, J. C., Rosoph, L., et al. 2012. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet*, 380, 738-46.
- [64] PharmNet.Bund. 2015a. 2010-019992-30 - Titel: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis. Verfügbar: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&docId=2&_changebranch=true [Aufgerufen am 19.01.2015].
- [65] PharmNet.Bund. 2015b. 2012-000859-14 - Title: A phase 3b, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy, Study of the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004), Etanercept, and Placebo, In Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Verfügbar: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__ [Aufgerufen am 19.01.2015].
- [66] Puzenat, E., Bronsard, V., Prey, S., et al. 2010. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 24 Suppl 2, 10-6.
- [67] Radtke, M. A., Beikert, F. C. & Augustin, M. 2013. Nail psoriasis - a treatment challenge. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 11, 203-19; quiz 220.
- [68] Rapp, S. R., Feldman, S. R., Exum, M. L., et al. 1999. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41, 401-7.
- [69] Reich, A., Heisig, M., Phan, N. Q., et al. 2012. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta dermato-venereologica*, 92, 497-501.
- [70] Revicki, D. A., Menter, A., Feldman, S., et al. 2008. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health and quality of life outcomes*, 6, 75.

- [71] Rich, P. & Scher, R. K. 2003. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49, 206-12.
- [72] Robert-Koch-Institut. 2002. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Schuppenflechte. Heft 11. Verfügbar: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/schuppenflechte.pdf?blob=publicationFile> [Aufgerufen am 23.06.2014].
- [73] Sampogna, F., Tabolli, S., Soderfeldt, B., et al. 2006. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36. *The British journal of dermatology*, 154, 844-9.
- [74] Schmitt, J. & Wozel, G. 2005. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 210, 194-9.
- [75] Shikiar, R., Bresnahan, B. W., Stone, S. P., et al. 2003. Validity and reliability of patient reported outcomes used in psoriasis: results from two randomized clinical trials. *Health and quality of life outcomes*, 1, 53.
- [76] Shikiar, R., Willian, M. K., Okun, M. M., et al. 2006. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health and quality of life outcomes*, 4, 71.
- [77] Skipka, G. & Bender, R. 2010. Intervention effects in the case of heterogeneity between three subgroups. Assessment within the framework of systematic reviews. *Methods of information in medicine*, 49, 613-7.
- [78] Sohn, S., Schoeffski, O., Prinz, J., et al. 2006. Cost of moderate to severe plaque psoriasis in Germany: a multicenter cost-of-illness study. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 212, 137-44.
- [79] Spuls, P. I., Lecluse, L. L., Poulsen, M. L., et al. 2010. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *The Journal of investigative dermatology*, 130, 933-43.
- [80] Strand, V., Fiorentino, D., Hu, C., et al. 2013. Improvements in patient-reported outcomes with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of moderate to severe psoriasis: results from a phase IIb randomized, controlled study. *Health and quality of life outcomes*, 11, 82.
- [81] Testa, M. A. & Simonson, D. C. 1996. Assessment of quality-of-life outcomes. *The New England journal of medicine*, 334, 835-40.
- [82] Ware, J. E., Jr. & Sherbourne, C. D. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*, 30, 473-83.
- [83] Weisman, S., Pollack, C. R. & Gottschalk, R. W. 2003. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *The Journal of dermatological treatment*, 14, 158-65.
- [84] Wozel, G. & Aringer, M. 2008. Psoriasis: Konzepte, Strategien und Therapieziele. *Ärzteblatt Sachsen*, 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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ 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

Tabelle 4-66 (Anhang): Ovid: Suchstrategie MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13.01.2015
Zeitsegment	1946 bis heute (13.01.2015)
Suchfilter	Keine

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	30143
2	psoriasis arthritis.mp.	110
3	psoriasis*.mp.	34511
4	psoriati*.mp.	12466
5	1 or 2 or 3 or 4	38158
6	apremilast*.mp.	75
7	otezla.mp.	3
8	608141-41-9.rn.	0
9	L04AA32.af.	0
10	CC-10004*.mp.	5
11	CC10004*.mp.	0
12	CC-1004*.mp.	0
13	CC1004*.mp.	0
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	78
15	5 and 14	49

Tabelle 4-67 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Embase

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13.01.2015
Zeitsegment	1947 bis 13.01.2015
Suchfilter	Keine

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp psoriasis/ or exp psoriasis vulgaris/	56048
2	exp psoriatic arthritis/	12219
3	psoriasis arthritis.mp.	263
4	psoriasis*.mp.	59582
5	psoriati*.mp.	22960
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	68533
7	exp apremilast/	284
8	apremilast*.mp.	296
9	otezla.mp.	5
10	608141-41-9.rn.	188
11	L04AA32.af.	0
12	CC-10004*.mp.	46
13	CC10004*.mp.	1
14	CC-1004*.mp.	2
15	CC1004*.mp.	0
16	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	317
17	6 and 16	232

Tabelle 4-68 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane-Datenbanken

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13.01.2015
Zeitsegment	Variiert zwischen den Datenbanken. Maximal 1948 bis Januar 2015

Suchfilter Keine

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	1793
2	psoriasis arthritis.mp.	11
3	psoriasis*.mp.	3466
4	psoriati*.mp.	872
5	1 or 2 or 3 or 4	3732
6	apremilast*.mp.	43
7	otezla.mp.	0
8	608141-41-9.af.	0
9	L04AA32.af.	0
10	CC-10004*.mp.	0
11	CC10004*.mp.	0
12	CC-1004*.mp.	0
13	CC1004*.mp.	0
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	43
15	5 and 14	34

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister Clinicaltrials.gov
Internetadresse <https://clinicaltrials.gov/ct2/search>
Datum der Suche 13.01.2015
Suchstrategie Psoriasis AND (Apremilast OR Otezla OR CC-10004)
Treffer 17

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 13.01.2015
Suchstrategie Psoriasis [Condition]
AND Apremilast OR Otezla [Intervention]
AND ALL [Recruitment Status]
Treffer 16

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.01.2015
Suchstrategie	Psoriasis AND (Apremilast OR Otezla OR CC-10004)
Treffer	9

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	13.01.2015
Suchstrategie	?Apremilast? [Active Substance] ODER ?CC-10004? [Active Substance] ODER ?Otezla? [Active Substance] ODER ?608141-41-9? [CAS-number] UND ?Psoriasis? [Medical Condition] (((ASUCASNR=?"608141-41-9"? OR (ASUINN=?"Apremilast"? OR ASUSUPPCODE=?"Apremilast"? OR ASUODESCNAME=?"Apremilast"?)) OR (ASUINN=?"Otezla"? OR ASUSUPPCODE=?"Otezla"? OR ASUODESCNAME=?"Otezla"?)) OR (ASUINN=?"CC-10004"? OR ASUSUPPCODE=?"CC-10004"? OR ASUODESCNAME=?"CC-10004"?)) AND (GIMEDCOND=?Psoriasis? OR GIMEDCONDLAY=?Psoriasis?)
Treffer	5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

Erklärung: Es wurden lediglich zwei Artikel im Volltext gesichtet. Diese Artikel wurden auf Volltextebene gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien als relevant erachtet. Alle anderen Artikel konnten bereits auf Grundlage des Titels/Abstracts ausgeschlossen werden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00456092	Phase II Study With CC-10004 in Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00456092	Falsche Patientenpopulation
2	NCT00521339	Apremilast Safety and PK Study in Recalcitrant Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521339	Falsche Dosierung von Apremilast
3	NCT00604682	Open-Label,Single-Arm Pilot Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of CC1004 in Subjects With Severe Plaque Type Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00604682	Studie war nicht randomisiert, falsche Dosierung von Apremilast, Studiendauer zu kurz
4	NCT00606450	Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Comparison of CC-10004 in Subjects With Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606450	Falsche Dosierung von Apremilast
5	NCT00773734	Efficacy and Safety Study of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis (Core Study). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00773734	Nach Sichtung des Studienberichts wurde festgestellt, dass das Titrations-schema für Apremilast nicht gemäß Fach-information durchgeführt wurde.

		<u>0773734</u>	
6	NCT00944658	Spondylitis Trial of Apremilast for Better Rheumatic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944658	Falsche Patientenpopulation
7	NCT01172938	Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172938	Falsche Patientenpopulation
8	NCT01200264	Apremilast for Chronic Plaque Psoriasis (CPP) Patients Who Have Failed One Course of Biologic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200264	Studie war nicht randomisiert
9	NCT01212757	PALACE 2: Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212757	Falsche Patientenpopulation
10	NCT01212770	PALACE 3: Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212770	Falsche Patientenpopulation
11	NCT01307423	Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis (PsA). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307423	Falsche Patientenpopulation

		<u>1307423</u>	
12	NCT01504113	The Impact of Targeted Therapy on Microorganism in Patients With Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504113	Studie war nicht randomisiert
13	NCT01925768	Safety and Efficacy Study of Apremilast to Treat Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925768	Falsche Patientenpopulation
14	NCT01988103	Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) In Japanese Subjects With Moderate-To-Severe Plaque-Type Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988103	Keine Ergebnisse verfügbar
EU-CTR			
15	2006-000057-22	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Comparison Study of CC-10004 in Subjects with Moderate-to-severe Plaque-Type Psoriasis. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000057-22	Falsche Dosierung von Apremilast
16	2010-018385-23	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter:	Falsche Patientenpopulation

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018385-23	
17	2010-018386-32	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with active Psoriatic Arthritis. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018386-32	Falsche Patientenpopulation
18	2010-019941-24	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019941-24	Falsche Patientenpopulation
19	2010-020324-22	A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis who.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020324-22	Falsche Patientenpopulation
20	2013-001590-25	A Phase 3B, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) Monotherapy in Subjects with Active	Falsche Patientenpopulation

		Psoriatic Arthritis. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001590-25	
WHO ICTRP			
21	EUCTR2006-000057-22-DE	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Comparison Study of CC-10004 in Subjects with Moderate-to-severe Plaque-Type Psoriasis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000057-22-DE	falsche Dosierung von Apremilast
22	EUCTR2010-018385-23-HU	Phase 3 study to evaluate safety and effectiveness of oral Apremilast (CC-10004) in patients with Psoriatic Arthritis. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018385-23-HU	Falsche Patientenpopulation
23	EUCTR2010-019941-24-LT	Phase 3 study to evaluate safety and effectiveness of oral Apremilast (CC-10004) in patients with Psoriatic Arthritis and a psoriasis lesion. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019941-24-LT	Falsche Patientenpopulation
24	NCT00521339	Apremilast Safety and PK Study in Recalcitrant Plaque Psoriasis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00521339	Falsche Dosierung von Apremilast
25	NCT00604682	Open-Label, Single-Arm Pilot Study to Evaluate the Pharmacodynamics,	Studie war nicht randomisiert;

		Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of CC1004 in Subjects With Severe Plaque Type Psoriasis. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00604682	falsche Dosierung von Apremilast; Studiendauer zu kurz
26	NCT00606450	Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Comparison of CC-10004 in Subjects With Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00606450	Falsche Dosierung von Apremilast
27	NCT00773734	Efficacy and Safety Study of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis (Core Study). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00773734	Nach Sichtung des Studienberichts wurde festgestellt, dass das Titrationsschema für Apremilast nicht gemäß Fachinformation durchgeführt wurde.
28	NCT00953875	Extension Study Of Apremilast To Evaluate Safety And Efficacy In Subjects With Psoriasis Who Completed The Treatment Phase Of The Core Study CC-10004-PSOR-005. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00953875	Nach Sichtung des Studienberichts wurde festgestellt, dass das Titrationsschema für Apremilast nicht gemäß Fachinformation durchgeführt wurde.
29	NCT01130116	Long-term Safety Extension Study of Apremilast (CC-10004) in Subjects Who Completed the Treatment Phase of the Extension Study CC-10004-PSOR-005E. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01130116	Nach Sichtung des Studienberichts wurde festgestellt, dass das Titrationsschema für Apremilast nicht gemäß Fachinformation durchgeführt wurde.
30	NCT01200264	Apremilast for Chronic Plaque Psoriasis (CPP) Patients Who Have Failed One Course of Biologic	Studie war nicht randomisiert

		Therapy. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01200264	
PharmNet.Bund			
32	2010-018385-23	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Patientenpopulation
33	2010-018386-32	A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Patientenpopulation
34	2010-019941-24	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-69 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 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSOR-008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von 30 mg Apremilast zweimal täglich im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, multizentrisch, international 16-wöchig mit anschließenden Verlängerungsphasen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>1.Amendment (3.8.2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Update der „Table of Events“ zu Woche 34 für das Prüfprodukt • Klarstellung der Prozeduren für Männer, die ihre Partnerin schwängern • Klarstellung, wie personenbezogene Daten erhoben werden • Einschluss des PHQ-8 • Unterschriften der Patienten für ICD, PK und Photo-Bewertungen werden separat benötigt <p>2.Amendment (4.1.2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Sprache bezogen auf die Verhütungsmethoden • Klarstellung der Prozeduren für Patienten, die in die randomisierte Absetzphase eingeschlossen werden • Klarstellung, dass Arthritis-VAS nur Patienten mit Psoriasis-Arthritis betrifft • Klargestellte Prozeduren für explorative VAS-Endpunkte • Löschung des jährlichen CXR • Korrektur der Reihenfolge des HRQoL- und des VAS-Bewertungen • Angepasste Ausschlusskriterien bezogen auf vergangene bösartige Tumore • Klarstellung der statistischen Wirksamkeitsanalyse (Löschung der Per-Protokoll-Analyse) • Veränderung der Gründe für den Abbruch der Studie • Klarstellung der Protokolldefinitionen für erlaubte Therapien für partielle oder Nicht-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ansprecher zu Woche 32</p> <p>3.Amendment (10.6.2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Verhütungsaufklärung • Veränderung des Einschlusskriteriums Nr. 9 (Geburtskontrolle) • Fußnote zum Einschlusskriterium Nr. 9 hinzugefügt • Veränderung des Einschlusskriteriums Nr 10 (Geburtskontrolle für Männer) <p>4. Amendment (19.4.2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Update der Kontaktinformationen des medizinischen Monitors • Klarstellung des Abschnitts 3.2.2 (VAS-Endpunkte: absolute Veränderung vom Ausgangswert anstatt prozentuale Veränderung) • Veränderung des Abschnitts 4.1 (topische Kortikosteroide, Retinoide oder Vitamin D-Analoga und / oder Phototherapien sind nach Woche 52 erlaubt) • Veränderung des Abschnitts 4.1. (Ersatz des Safety Review Panel mit einem unabhängigen DMC) • Hinzufügung der Fußnoten k und h in Tabelle 1 und 2 (Unerwünschte Ereignisse) • Klarstellung der Fußnoten l und i • Korrektur der Verhütungsaufklärung und Verlegung einer Fußnote in 7.2.zu 6.2 • Hinzufügung des Abschnitts 6.6.4.1 • Hinzufügung des Abschnitts 6.6.4.2 • Veränderung der Abschnitte 6.11.1 und 8.4 (IP-Pakete) • Veränderung des Abschnitts 9.1 und 9.2 (Erlaubte Begleitmedikamente) • Klarstellung der UE (behandlungsbezogene UE) • CRF wird im ganzen Dokument zu eCRF
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre bei der Einverständniserklärung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Fähigkeit, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start der Studienprozeduren eingeholt werden musste • Patient kann die Auflagen des Protokolls erfüllen und an den geplanten Studienbesuchen teilnehmen • Dokumentierte Diagnose von chronischer Plaque-Psoriasis ≥ 12 Monaten Dauer • Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis zu Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> - PASI-Wert ≥ 12 - BSA $\geq 10\%$ - sPGA ≥ 3 • Muss ein Kandidat für Phototherapie und / oder systemische Therapie sein • Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> - Leukozytenanzahl $\geq 3.000/\text{mm}^3$ ($\geq 3.0 \times 10^9/\text{L}$) und $< 14.000/\text{mm}^3$ ($< 14.0 \times 10^9/\text{L}$) - Thrombozyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \times 10^9/\text{L}$) - Serumkreatinin-Wert $\leq 1,5$ mg/dL ($\leq 132.6 \mu\text{mol}/\text{L}$) - Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 2 x Obergrenze des Normbereichs - Gesamt-Bilirubin ≤ 2 mg/dL ($\leq 132.6 \mu\text{mol}/\text{L}$) - Hämoglobin ≥ 9 g/dL (≥ 5.6 mmol/L) - Hämoglobin A1c $\leq 9,0\%$ • Frauen im gebärfähigen Alter hatten einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening und der Baseline. Die Patientinnen stimmen zu, folgende Verhütungsmethoden für die Dauer der Studienbehandlung und für 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu verwenden. <ul style="list-style-type: none"> - Eine sehr effektive Form (nicht-orale hormonelle, Hormonspiralen (Intrauterinsysteme), Ligatur der Eileiter, Vasektomie) - Eine orale hormonale Verhütungsmethode plus eine zusätzliche Barriere-Methode (männliches oder weibliches Latex- oder latexfreies Kondom, Diaphragma mit Spermizid-Gel,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Femidome mit Spermizide, Portiokappe mit Spermizide)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zwei Barriere-Methoden plus eine der folgenden: Diaphragma mit Spermizid-Gel, Femidome mit Spermizide, Portiokappe mit Spermizide <ul style="list-style-type: none"> • Männer (inklusive vasktomierte) mussten bereit sein für die Dauer der Studienbehandlung und für 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung Kondome als Verhütungsmittel zu verwenden (Latex- sowie latexfreie (z. B. Polyurethane) jedoch ausgenommen sind natürliche / tierische Membranen) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer relevanten (vom Prüfarzt festgelegt) Herz-, endokrinologischen, pulmonalen, neurologischen, psychiatrischen, Leber-, Nieren-, hämatologischen, immunologischen Erkrankung oder anderen wichtigen unkontrollierten Erkrankung • Jeder Zustand (einschließlich Laboranomalien) der für den Patienten ein inakzeptables Risiko darstellt wenn er an der Studie teilnimmt; • jeder Zustand, der die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigt • Schwangere oder stillende Patientinnen • Vorgeschichte einer Allergie gegen einen der Bestandteile des Prüfprodukts • Hepatitis B-Oberflächenprotein Nachweis beim Screening • Hepatitis C-Antikörper Nachweis beim Screening • AST-Werte und / oder ALT-Werte >1,5 mal die Obergrenze und Gesamt-Bilirubin oberhalb der Obergrenze oder Albumin unterhalb des Normalwertes • Aktive Tuberkulose oder Vorgeschichte einer unvollständig behandelten Tuberkulose • Relevante Anomalie bei dem 12-Kanal-EKG-Screening • Relevante Anomalie basierend auf der Röntgenaufnahme des Thorax (RT) mit mindestens posterior (PA) Ansicht (Röntgenaufnahme innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening oder während des Screening-Besuchs). Eine zusätzliche laterale Ansicht wird dringend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>empfohlen, ist aber nicht erforderlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von HIV oder einer anderen angeborenen oder erworbenen Immunschwäche (z. B. allgemeine variable Immundefizienz) • Aktueller Drogenkonsum oder ein vorangegangener Drogenmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Bakterielle Infektionen, welche eine Behandlung mit oralen oder injizierbaren Antibiotika erfordert oder eine erhebliche Virus-oder Pilzinfektion innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. Jede Behandlung einer solchen Infektion muss mindestens 4 Wochen vor dem Screening abgeschlossen worden sein • Vorgeschichte oder bestehende maligne Erkrankungen mit Ausnahme von behandeltem bzw. geheiltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom und zervikaler intraepithelialer Neoplasie oder lokal begrenztem Gebärmutterhalskarzinom • Psoriasis-Befall oder Rückfall innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn • Beleg einer Hauterkrankung, die behandelt werden muss • Topische Therapie innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung • Systemische Therapien für Psoriasis innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung • Phototherapie innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung • Verwendung von Adalimumab, Etanercept, Efalizumab, Infliximab oder Certolizumab Pegol innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung • Verwendung von Alefacept, Briakinumab oder Ustekinumab innerhalb von 24 Wochen vor der Randomisierung • Verwendung jedes Prüfpräparats innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung oder 5 pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Halbwertszeiten • Ausgedehnte Sonnenbäder oder Solariumbesuche oder Benutzung von anderen UV-Lichtquellen • Vorherige Behandlung mit Apremilast

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	72 Zentren in 8 Ländern (USA, Kanada, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, UK, Australien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Doppelblinde Phase (16 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apremilast 30 mg BID • Placebo <p>Erhaltungsphase (16–32 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apremilast 30 mg BID <p>Randomisierte Absetzphase (für die initial randomisierten Apremilast-Patienten mit PASI ≥ 75 zu Woche 32) (Woche 32-52)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apremilast 30 mg BID • Placebo <p>Patienten mit PASI < 75 zu Woche 2 konnten zusätzliche Therapie erhalten</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>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit PASI-75 zu Woche 16 <p>Sekundärer Hauptendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 mit mindestens einer Reduktion von 2 Punkten von Studienbeginn zu Woche 16 <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des BSA von Baseline zu Woche 16 • Prozentuale Veränderung des PASI von Baseline zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit PASI-50 zu Woche 16 • Veränderung des Pruritus-VAS von Baseline zu Woche 16 • Veränderung des DLQI von Baseline zu Woche 16 • Veränderung der SF-36-MCS von Baseline zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit PASI-75 und mit einem sPGA von 0 oder 1 mit mindestens einer Reduktion von 2 Punkten von Studienbeginn zu Woche 16 • Zeit bis zum Verlust der PASI-75-Response während der randomisierten Absetzungsphase <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ, Häufigkeit, Schweregrad, Bedeutung und Beziehung der unerwünschten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten, die das Prüfmedikament abbrechen • Häufigkeit der klinisch relevanten Veränderungen in den körperlichen Untersuchungen, Vitalwerten, EKG und / oder Laborergebnissen • Psoriasis-Befall oder Rückfall <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Erreichen des PASI-50 und PASI-75 während der placebo-kontrollierten Phase • Anteil der Patienten mit PASI-75 zu Woche 24, 32 und 52 • Anteil der Patienten mit PASI-50 zu Woche 24, 32 und 52 • Anteil der Patienten mit PASI-90 zu Woche 24, 32 und 52 • Prozentuale Veränderung des PASI von Baseline zu Woche 24, 32 und 52 • Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 mit mindestens einer Reduktion von 2 Punkten von Studienbeginn zu Woche 24,32 und 52 • Prozentuale Veränderung des BSA von Baseline zu Woche 24, 32 und 52 • Anzahl der Patienten mit einer Reduktion von 5 Punkten im DLQI in Woche 16, 24, 32 und 52 • Anteil der Patienten mit PASI-50 und mit einer Reduktion von 5 Punkten im DLQI zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung des DLQI von Baseline zu Woche 24, 32 und 52 • Veränderung der Pruritus-VAS von Baseline zu Woche 24, 32 und 52 • Anzahl der Patienten mit einer Reduzierung von mindestens 10 Punkten in der Pruritus-VAS in Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung in der Psoriasis-Arthritis Activity VAS von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung im Schmerz gemessen anhand der VAS von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung in der Subject's Global Assessment of Psoriasis Disease Activity VAS von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im SF-36 von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung im EQ-5D von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung im PHQ-8 von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung im WLQ-25 von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung im NAPSI von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Anzahl der Patienten mit einem NAPSI-50 zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung in der Anzahl der betroffenen Nägel gegenüber Baseline • Anzahl der Patienten mit ScPGA 0 oder 1 zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Anzahl der Patienten mit ScPGA 0, 1 oder 2 zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Anzahl der Patienten mit PPPGA 0 oder 1 zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Anzahl der Patienten mit PPPGA 0, 1 oder 2 zu Woche 16, 24, 32 und 52
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt 825 Patienten sollen randomisiert werden (550 Apremilast / 275 Placebo), um einen genügend großen Sicherheitsdatensatz zu haben. Nach Woche 16 werden alle Patienten mit Apremilast behandelt. Falls ein unerwünschtes Ereignis mit der Häufigkeit von 0,2% auftritt, so liegt die Chance auf mindestens auf eines bei über 80% bei einer Fallzahl von 825 Patienten.</p> <p>Die Berechnung der Fallzahl für den primären Endpunkt basiert auf dem primären Wirksamkeitsendpunkt der Phase-IIb-Studie PSOR-005 (Anzahl der Patienten mit einem PASI-75 zu Woche 16)</p> <p>Annahmen: 2-seitiger Chi-Quadrat-Test mit einem α von 0,05 und einer Power von 90% soll einen Unterschied von 20% nachweisen (30% versus 10% zwischen Apremilast und Placebo) → 189 Patienten mit einer 2:1 Randomisierung</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Zwischenanalysen geplant
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

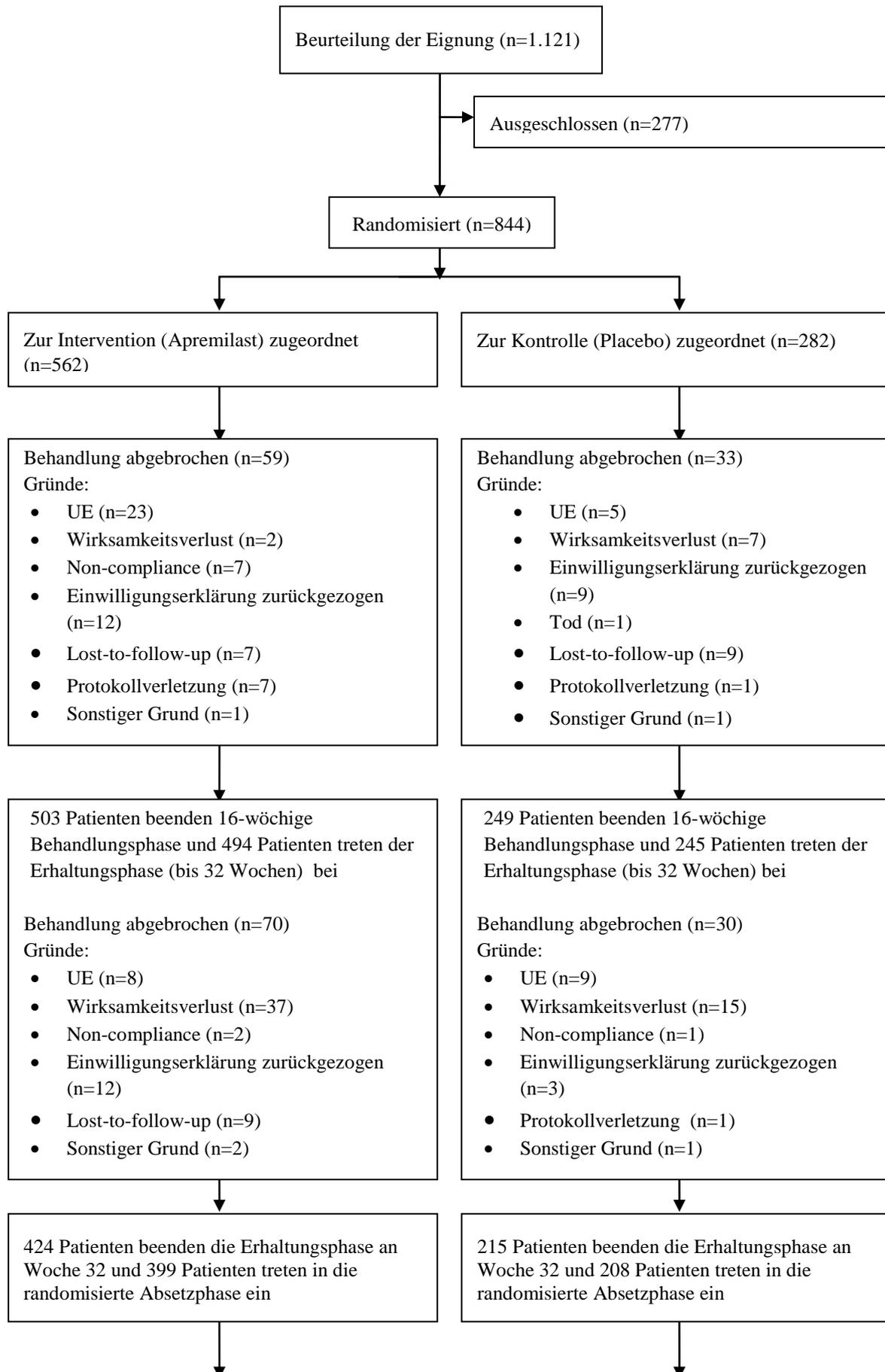
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit einem IVRS mit Zuteilungsverhältnis 2:1
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Blockrandomisierung oder Stratifizierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung einer individuellen Patientenummer nach Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS. Zu Woche 32 fand für die initial zu Apremilast zugeteilten Patienten mit PASI-75 eine Re-Randomisierung zu Placebo oder Apremilast statt, um die Zeit bis zum Wirkverlust oder Rückfall zu untersuchen
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?	Randomisierung durch den Prüfarzt bzw. den von ihm Bevollmächtigten
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Populationen für die Wirksamkeitsanalyse</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u> Der FAS bestand aus allen Patienten, die wie im Protokoll angegeben randomisiert wurden. Patienten, welche fehlerhaft randomisiert wurden und keine Dosis Apremilast oder Placebo erhielten, wurden aus dem FAS ausgeschlossen; Patienten welche fehlerhaft randomisiert wurden, aber mindestens 1 Dosis Apremilast oder Placebo erhielten, wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, in welche sie randomisiert wurden.</p> <p><u>Per Protokoll Set (PPS)</u> Die PP-Population umfasste alle Patienten, welche in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten, mindestens einen Wert im PASI oder sPGA nach einer Behandlung mit der Prüfmedikation hatten und keine Protokollverletzung hatten.</p> <p>Populationen für die Sicherheitsanalyse</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Safety-Population</p> <p>Die Safety-Population wurde für die Sicherheitsanalyse in der placebo-kontrollierten Phase verwendet. Sie beinhaltete alle Patienten, welche mindestens eine Dosis Placebo oder Apremilast eingenommen hatten. Für die Erhaltungsphase wurden nur die Patienten analysiert, die in dieser Phase mindestens eine Dosis von Apremilast bekommen hatten. Für Woche 32 und 52 (randomisierte Absetzphase) wurde die Population geteilt, in diese die umgestellt wurden und die, die nicht umgestellt wurden. Es gab auch noch ein Datensatz, der alle Patienten, die in der Studie eine Dosis von Apremilast erhalten haben, enthält.</p> <p>Multiplizität:</p> <p>Für den primären, den sekundären Haupt-, den 8 sekundären und den 3 zusätzlichen Endpunkten wurde eine schrittweise Prozedur vorgenommen, um eine statistische Signifikanz zu behaupten. Falls der p-Wert die Analyse des primären Endpunkts (PASI-75 zu Woche 16) unter 0,05 ist, dann ist es statistisch signifikant und Apremilast wirksam. Die Analyse bezüglich des sekundären Hauptendpunktes wurde nur durchgeführt, falls die Analyse des primären Endpunktes signifikant war. Für alle anderen sekundären Endpunkte wurde ebenfalls diese schrittweise Testprozedur durchgeführt.</p> <p>Analyse des primären Endpunktes PASI-75 zu Woche 16 2-seitiger Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05, fehlende Werte werden mittels LOCF imputiert</p> <p>Analyse des sekundären Hauptendpunktes sPGA-Ansprechen zu Woche 16 2-seitiger Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05, fehlende Werte werden mittels LOCF imputiert</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte Stetige Endpunkte wurden mittels einer ANCOVA mit Behandlung und Ausgangswert als abhängige Variable. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert (SAS Proc Mixed wurde für diese Analyse benutzt) Dichotome Variablen wurden mittels 2-seitigem Chi-Quadrat-Test analysiert, fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	Subgruppenanalyse für PASI-75, PASI-50 und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	sPGA-Ansprechen zu Woche 16. <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: (Männlich; Weiblich) • Rasse: (weiß; nicht-weiß) • Alter (<65; ≥65) • Baseline Gewicht (<70, ≥70 bis <85, ≥85 bis <100, ≥100kg) • Baseline BMI (<25, ≥25 bis <30, ≥30 bis <35, ≥35 bis <40, ≥40kg/m²) • Region (USA, Kanada, Europa, Rest der Welt) • Baseline PASI-Wert (≤20; >20) • Baseline sPGA.Wert 3,4 • Vorangegangene Psoriasis-Arthritis (ja; nein) • Erkrankungsdauer (<10; 10 bis 20; ≥20 Jahre) • Nagel-Psoriasis (ja; nein) • Kopfhaut-Psoriasis (ja; nein) • Handflächen-Psoriasis (ja; nein) • Alkoholkonsum (ja; nein) • Raucher (ja; nein) • Anzahl vorangegangener Phototherapien • Anzahl vorangegangener konventioneller systemischer Therapien • Anzahl gescheiterter konventioneller systemischer Therapien • Anzahl vorangegangener biologischer Therapien • Anzahl gescheiterter biologischer Therapien • Anzahl vorangegangener Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor • Anzahl gescheiterter Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor • Anzahl vorangegangener systemischer Therapien • Anzahl gescheiterter systemischer Therapien
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,	Apremilast vs. Placebo: a.) 562 vs. 282 b.) 560 vs. 282 c.) 562 vs. 282

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	09/2010 – 12/2012 (Cut-off-Datum: Woche 52)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



<p>Behandlung abgebrochen (n=69)</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none">• UE (n=7)• Wirksamkeitsverlust (n=37)• Non-compliance (n=3)• Einwilligungserklärung zurückgezogen (n=13)• Lost-to-follow-up (n=8)• Sonstiger Grund (n=1) <p>330 Patienten beenden die randomisierte Absetzphase an Woche 52.</p>	<p>Behandlung abgebrochen (n=45)</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none">• UE (n=5)• Wirksamkeitsverlust (n=33)• Einwilligungserklärung zurückgezogen (n=6)• Protokollverletzung (n=1) <p>163 Patienten beenden die randomisierte Absetzphase an Woche 52.</p>
--	--

Abbildung 39: Flow-Chart zu Studie PSOR-008

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSOR-009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von 30 mg Apremilast zweimal täglich im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, multizentrisch, international 16-wöchig mit anschließenden Verlängerungsphasen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>1.Amendment (5.1.2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Prozeduren für Patienten, die in die randomisierte Absetzphase eintreten • Klarstellung, dass Arthritis-VAS nur Patienten mit Psoriasis-Arthritis betrifft • Klarstellung der Sprache bezogen auf die Verhütungsmethoden • Begrenzung der Studienzentren auf Nord-Amerika und Europa • Korrektur der Reihenfolge des HRQoL- und des VAS-Bewertungen • Anpassung des Ausschlusskriterium bezogen auf die vergangenen bösartigen Tumore • Klarstellung der statistischen Wirksamkeitsanalyse (Löschung der Per-Protokoll-Analyse) • Veränderung der Gründe für den Abbruch der Studie <p>2.Amendment (10.6.2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Update der Kontaktinformationen des medizinischen Monitors • Korrektur des Therapeutic Area Head von der Studie • Klarstellung der Verhütungsaufklärung • Veränderung des Einschlusskriteriums Nr. 9 (Geburtskontrolle) • Fußnote zum Einschlusskriterium Nr. 9 hinzugefügt • Veränderung des Einschlusskriteriums Nr 10 (Geburtskontrolle für Männer) • Löschung des beschriebenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abschnitts über die Berichterstattung der SUE im CRF 3.Amendment (19.4.2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Update der Kontaktinformationen des medizinischen Monitors • Klarstellung des Abschnitts 3.2.2 (VAS-Endpunkte: absolute Veränderung vom Ausgangswert anstatt prozentuale Veränderung) • Veränderung des Abschnitts 4.1 (topische Kortikosteroide, Retinoide oder Vitamin D Analoga und / oder Phototherapien sind nach Woche 52 erlaubt) • Hinzufügung von Fußnoten (Tabellen der Unerwünschten Ereignissen) • Korrektur der Verhütungsaufklärung und Verlegung Fußnote in 7.2.zu 6.2 • Hinzufügung des Abschnitts 6.6.4.1 • Hinzufügung des Abschnitts 6.6.4.2 • Veränderung der Abschnitte 6.10.1 und 8.4 (IP-Pakete) • Veränderung des Abschnitts 9.1 und 9.2 (Erlaubte Begleitmedikamente) • Klarstellung der UE (behandlungsbezogene UE) • CRF wird im ganzen Dokument zu eCRF
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre bei der Einverständniserklärung • Fähigkeit, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start der Studienprozeduren eingeholt werden musste • Patient kann die Auflagen des Protokolls erfüllen und an den geplanten Studienbesuchen teilnehmen • Dokumentierte Diagnose von chronischer Plaque-Psoriasis ≥ 12 Monaten Dauer • Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis zu Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> - PASI-Wert ≥ 12 - BSA $\geq 10\%$ - sPGA ≥ 3 • Muss ein Kandidat für Phototherapie und/

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder systemische Therapie sein</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> – Leukozytenanzahl $\geq 3.000/\text{mm}^3$ ($\geq 3.0 \times 10^9/\text{L}$) und $< 14.000/\text{mm}^3$ ($< 14.0 \times 10^9/\text{L}$) – Thrombozyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \times 10^9/\text{L}$) – Serumkreatinin-Wert $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$ ($\leq 132.6 \mu\text{mol/L}$) – Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2 \times$ Obergrenze des Normbereichs – Gesamt-Bilirubin $\leq 2 \text{ mg/dL}$ ($\leq 132.6 \mu\text{mol/L}$) – Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dL}$ ($\geq 5.6 \text{ mmol/L}$) – Hämoglobin A1c $\leq 9,0\%$ • Frauen im gebärfähigen Alter hatten einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening und der Baseline. Die Patientinnen stimmen zu, folgende Verhütungsmethoden für die Dauer der Studienbehandlung und für 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu verwenden. <ul style="list-style-type: none"> – Eine sehr effektive Form (nicht-orale hormonelle, Hormonspiralen (Intrauterinsysteme), Ligatur der Eileiter, Vasektomie) – Eine orale hormonale Verhütungsmethode plus eine zusätzliche Barriere-Methode (männliches oder weibliches Latex- oder latexfreies Kondom, Diaphragma mit Spermizid-Gel, Femidome mit Spermizide, Portiokappe mit Spermizide) – Zwei Barriere-Methoden plus eine der folgenden: Diaphragma mit Spermizid-Gel, Femidome mit Spermizide, Portiokappe mit Spermizide • Männer (inklusive vasektomierte) mussten bereit sein für die Dauer der Studienbehandlung und für 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung Kondome als Verhütungsmittel zu verwenden (Latex- sowie latexfreie (z. B. Polyurethane), jedoch ausgenommen sind natürliche/ tierische Membranen) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer relevanten (vom Prüfarzt festgelegt) Herz-, endokrinolo-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gischen, pulmonalen, neurologischen, psychiatrischen, Leber-, Nieren-, hämatologischen, immunologischen Erkrankung oder anderen wichtigen unkontrollierten Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeder Zustand (einschließlich Laboranomalien) der für den Patienten ein inakzeptables Risiko darstellt, wenn er an der Studie teilnimmt; • jeder Zustand, der die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigt • Schwangere oder stillende Patientinnen • Vorgeschichte einer Allergie gegen einen der Bestandteile des Prüfprodukts • Hepatitis B-Oberflächenprotein Nachweis beim Screening • Hepatitis C-Antikörper Nachweis beim Screening • AST-Werte und / oder ALT-Werte >1,5 mal der Obergrenze und Gesamt-Bilirubin oberhalb der Obergrenze oder Albumin unterhalb des Normalwerts • Aktive Tuberkulose oder Vorgeschichte einer unvollständig behandelten Tuberkulose • Relevante Anomalie bei dem 12-Kanal-EKG-Screening • Relevante Anomalie basierend auf der Röntgenaufnahme des Thorax (RT) mit mindestens posterior (PA) Ansicht (Röntgenaufnahme innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening oder während des Screening-Besuchs). Eine zusätzliche laterale Ansicht wird dringend empfohlen, ist aber nicht erforderlich • Nachweis von HIV oder einer anderen angeborenen oder erworbenen Immunschwäche (z. B. allgemeine variable Immundefizienz) • Aktueller Drogenkonsum oder eine vorangegangener Drogenmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Bakterielle Infektionen welche eine Behandlung mit oralen oder injizierbaren Antibiotika erfordert oder eine erhebliche Virus- oder Pilzinfektion innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. Jede Behandlung einer solchen Infektion muss mindestens 4 Wochen vor dem Screening abgeschlossen worden sein • Vorgeschichte oder bestehende maligne

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankungen mit Ausnahme von behandeltem bzw. geheiltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom und zervikaler intraepithelialer Neoplasie oder lokal begrenztem Gebärmutterhalskarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis-Befall oder Rückfall innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn • Beleg einer Hauterkrankung, die behandelt werden muss • Topische Therapie innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung • Systemische Therapien für Psoriasis innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung • Phototherapie innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung • Verwendung von Adalimumab, Etanercept, Infliximab oder Certolizumab Pegol innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung • Verwendung von Alefacept, Briakinumab oder Ustekinumab innerhalb von 24 Wochen vor der Randomisierung • Verwendung jedes Prüfpräparats innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung oder 5 pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Halbwertszeiten • Ausgedehnte Sonnenbäder oder Solariumbesuche oder Benutzung von anderen UV-Lichtquellen • Vorherige Behandlung mit Apremilast
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	40 Zentren in 9 Ländern (USA, Kanada, Österreich, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweiz)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Doppelblinde Phase (16 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apremilast 30 mg BID • Placebo <p>Erhaltungsphase (16–32 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apremilast 30 mg BID <p>Randomisierte Absetzphase (für die initial randomisierten Apremilast-Patienten mit PASI ≥ 50 zu Woche 32) (Woche 32-52)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apremilast 30 mg BID • Placebo <p>Patienten mit PASI < 50 zu Woche 2 konnten zusätzliche Therapie erhalten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit PASI-75 zu Woche 16 <p>Sekundärer Hauptendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 mit mindestens einer Reduktion von 2 Punkten von Studienbeginn zu Woche 16 <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des BSA von Baseline zu Woche 16 • Prozentuale Veränderung des PASI von Baseline zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit PASI-50 zu Woche 16 • Veränderung des Pruritus-VAS von Baseline zu Woche 16 • Veränderung des DLQI von Baseline zu Woche 16 • Veränderung der SF-36-MCS von Baseline zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit PASI-75 und mit einem sPGA von 0 oder 1 mit mindestens einer Reduktion von 2 Punkten von Studienbeginn zu Woche 16 • Zeit bis zum Verlust der PASI-75-Response während der randomisierten Absetzungsphase <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ, Häufigkeit, Schweregrad, Bedeutung und Beziehung der unerwünschten Ereignisse • Anzahl der Patienten die das Prüfmedikament abbrechen • Häufigkeit der klinisch relevanten Veränderungen in den körperlichen Untersuchungen, Vitalwerten, EKG und / oder Laborergebnissen • Psoriasis-Befall oder Rückfall <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Erreichen des PASI-50 und PASI-75 während der placebo-kontrollierten Phase • Anteil der Patienten mit PASI-75 zu Woche 24, 32 und 52 • Anteil der Patienten mit PASI-50 zu Woche 24, 32 und 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit PASI-90 zu Woche 24, 32 und 52 • Prozentuale Veränderung des PASI von Baseline zu Woche 24, 32 und 52 • Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 mit mindestens einer Reduktion von 2 Punkten von Studienbeginn zu Woche 24,32 und 52 • Prozentuale Veränderung des BSA von Baseline zu Woche 24, 32 und 52 • Anzahl der Patienten mit einer Reduktion von 5 Punkten im DLQI in Woche 16, 24, 32 und 52 • Anteil der Patienten mit PASI-50 und mit einer Reduktion von 5 Punkten im DLQI zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung des DLQI von Baseline zu Woche 24, 32 und 52 • Veränderung der Pruritus-VAS von Baseline zu Woche 24, 32 und 52 • Anzahl der Patienten mit einer Reduzierung von mindestens 10 Punkten in der Pruritus-VAS in Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung in der Psoriasis-Arthritis Activity VAS von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung im Schmerz gemessen anhand der VAS von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung in der Subject's Global Assessment of Psoriasis Disease Activity VAS von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung im SF-36 von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung im EQ-5D von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung im PHQ-8 von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung im WLQ-25 von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung im NAPSI von Baseline zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Anzahl der Patienten mit einem NAPSI-50 zu Woche 16, 24, 32 und 52 • Veränderung in der Anzahl der betroffenen Nägel gegenüber Baseline • Anzahl der Patienten mit ScPGA 0 oder 1 zu Woche 16, 24, 32 und 52

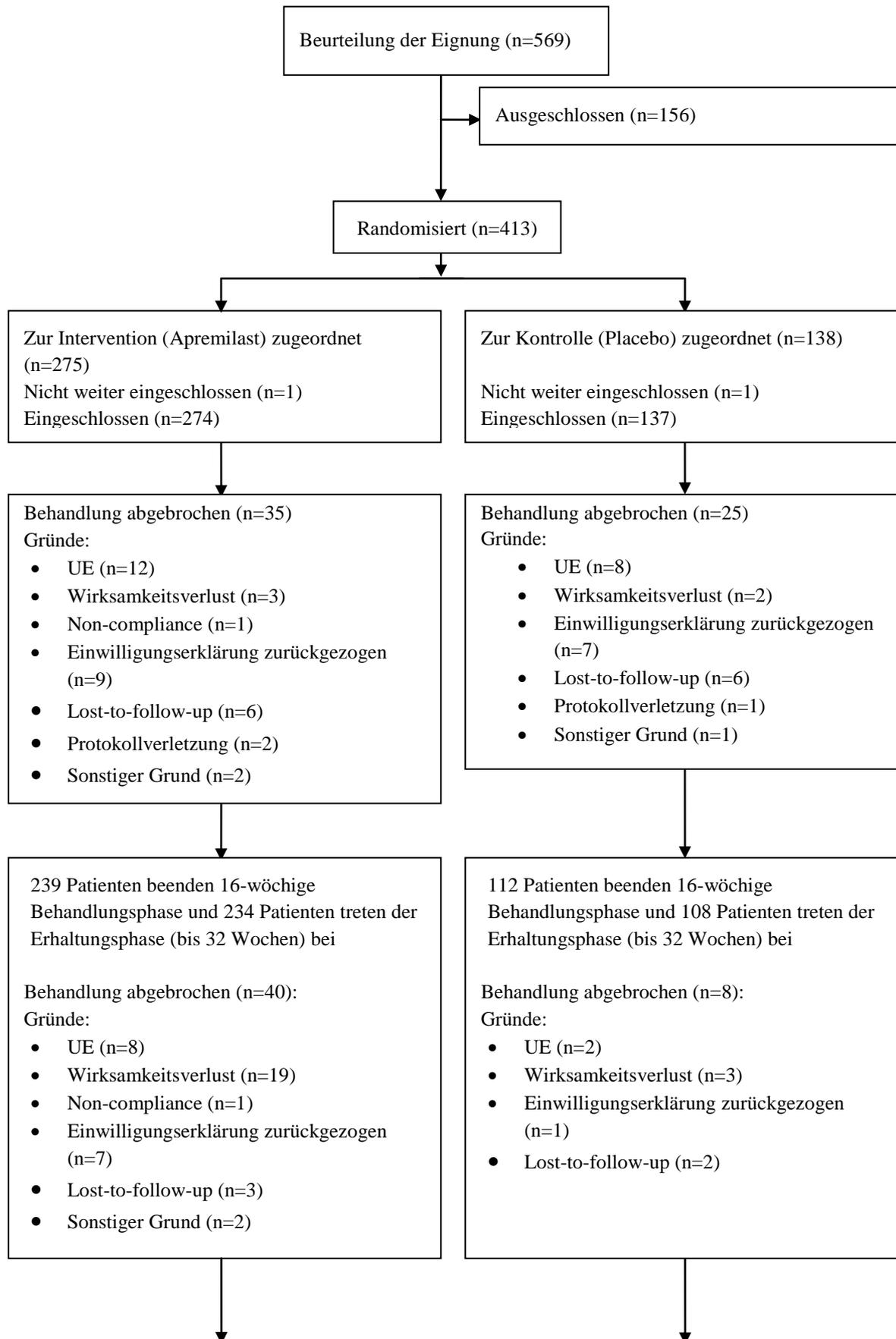
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten mit ScPGA 0, 1 oder 2 zu Woche 16, 24, 32 und 52 Anzahl der Patienten mit PPPGA 0 oder 1 zu Woche 16, 24, 32 und 52 Anzahl der Patienten mit PPPGA 0, 1 oder 2 zu Woche 16, 24, 32 und 52
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt 405 Patienten sollen randomisiert werden (270 Apremilast / 135 Placebo), um einen genügend großen Sicherheitsdatensatz zu haben. Nach Woche 16 werden alle Patienten mit Apremilast behandelt. Falls ein unerwünschtes Ereignis mit der Häufigkeit von 0,5% auftritt, so liegt die Chance auf mindestens auf eines bei über 85% bei einer Fallzahl von 405 Patienten.</p> <p>Die Berechnung der Fallzahl für den primären Endpunkt basiert auf dem primären Wirksamkeitsendpunkt der Phase -IIb-Studie PSOR-005 (Anzahl der Patienten mit einem PASI-75 zu Woche 16)</p> <p>Annahmen: 2-seitiger Chi-Quadrat-Test mit einem α von 0,05 und einer Power von 90% soll einen Unterschied von 20% nachweisen (30% versus 10% zwischen Apremilast und Placebo) → 189 Patienten mit einer 2:1 Randomisierung</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Zwischenanalysen geplant
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit einem IVRS mit Zuteilungsverhältnis 2:1
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Blockrandomisierung oder Stratifizierung
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	<p>Zuteilung einer individuellen Patientenummer nach Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS.</p> <p>Zu Woche 32 fand für die initial zu Apremilast zugeteilten Patienten mit PASI-50 eine Re-Randomisierung zu Placebo oder Apremilast statt, um die Zeit bis zum Wirkverlust oder Rückfall zu untersuchen</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	Randomisierung durch den Prüfarzt bzw. den von ihm Bevollmächtigten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Populationen für die Wirksamkeitsanalyse</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u> Der FAS bestand aus allen Patienten die randomisiert wurden, wie im Protokoll angegeben. Patienten, welche fehlerhaft randomisiert wurden und keine Dosis Apremilast oder Placebo erhielten, wurden aus dem FAS ausgeschlossen; Patienten, welche fehlerhaft randomisiert wurden, aber mindestens 1 Dosis Apremilast oder Placebo erhielten wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen, in welche sie randomisiert wurden.</p> <p><u>Per Protokoll Set (PPS)</u> Die PP-Population umfasste alle Patienten, welche in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten, mindestens einen Wert im PASI oder sPGA nach einer Behandlung mit der Prüfmedikation hatten und keine Protokollverletzung hatten</p> <p>Populationen für die Sicherheitsanalyse</p> <p><u>Safety Population</u> Die Safety Population wurde für die Sicherheitsanalyse in der placebo-kontrollierten Phase verwendet. Sie beinhaltet alle Patienten, welche mindestens eine Dosis Placebo oder Apremilast eingenommen haben. Für die Erhaltungsphase wurden nur die Patienten analysiert, die in dieser Phase mindestens eine Dosis von Apremilast bekommen haben. Für Woche 32 und 52 (randomisierte Absetzphase) wurde die Population geteilt, in diese die umgestellt wurden und die, die nicht umgestellt wurden. Es gab auch noch ein Datensatz, der alle Patienten, die in der Studie eine Dosis von Apremilast erhalten haben, enthält.</p> <p>Multiplizität:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für den primären, den sekundären Haupt-, den 8 sekundären und den 3 zusätzlichen Endpunkten wurde eine schrittweise Prozedur vorgenommen, um eine statistische Signifikanz zu behaupten. Falls der p-Wert die Analyse des primären Endpunkts (PASI-75 zu Woche 16) unter 0,05 ist, dann ist es statistisch signifikant und Apremilast wirksam. Die Analyse bezüglich des sekundären Hauptendpunktes wurde nur durchgeführt, falls die Analyse des primären Endpunktes signifikant war. Für alle anderen sekundären Endpunkte wurde ebenfalls diese schrittweise Testprozedur durchgeführt.</p> <p>Analyse des primären Endpunktes PASI-75 zu Woche 16 2-seitiger Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05, fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert</p> <p>Analyse des sekundären Hauptendpunktes sPGA-Ansprechen zu Woche 16 2-seitiger Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05, fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte Stetige Endpunkte wurden mittels einer ANCOVA mit Behandlung und Ausgangswert als abhängige Variable. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert (SAS Proc Mixed wurde für diese Analyse benutzt) Dichotome Variablen wurden mittels 2-seitigem Chi-Quadrat-Test analysiert, fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalyse für PASI-75, PASI-50 und sPGA-Ansprechen zu Woche 16.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: (Männlich; Weiblich) • Rasse: (weiß; nicht-weiß) • Alter (<65; ≥65) • Baseline Gewicht (<70, ≥70 bis <85, ≥85 bis <100, ≥100kg)) • Baseline BMI (<25, ≥25 bis <30, ≥30 bis <35, ≥35 bis <40, ≥40kg/m²) • Region (USA, Kanada, Europa, Rest der Welt) • Baseline PASI-Wert (≤20; >20) • Baseline sPGA-Wert 3,4 • Vorangegangene Psoriasis-Arthritis (ja; nein) • Erkrankungsdauer (<10; 10 bis 20; ≥20)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Jahre) <ul style="list-style-type: none"> • Nagel-Psoriasis (ja; nein) • Kopfhaut-Psoriasis (ja; nein) • Handflächen-Psoriasis (ja; nein) • Alkoholkonsum (ja; nein) • Raucher (ja; nein) • Anzahl vorangegangener Phototherapien • Anzahl vorangegangener konventioneller systemischer Therapien • Anzahl gescheiterter konventioneller systemischer Therapien • Anzahl vorangegangener biologischer Therapien • Anzahl gescheiterter biologischer Therapien • Anzahl vorangegangener Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor • Anzahl gescheiterter Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor • Anzahl vorangegangener systemischer Therapien • Anzahl gescheiterter systemischer Therapien
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	Apremilast vs. Placebo: a.) 275 vs.138 b.) 272 vs. 136 c.) 274 vs. 137
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	11/2010 – 12/2012 (Cut-off-Datum: Woche 52)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



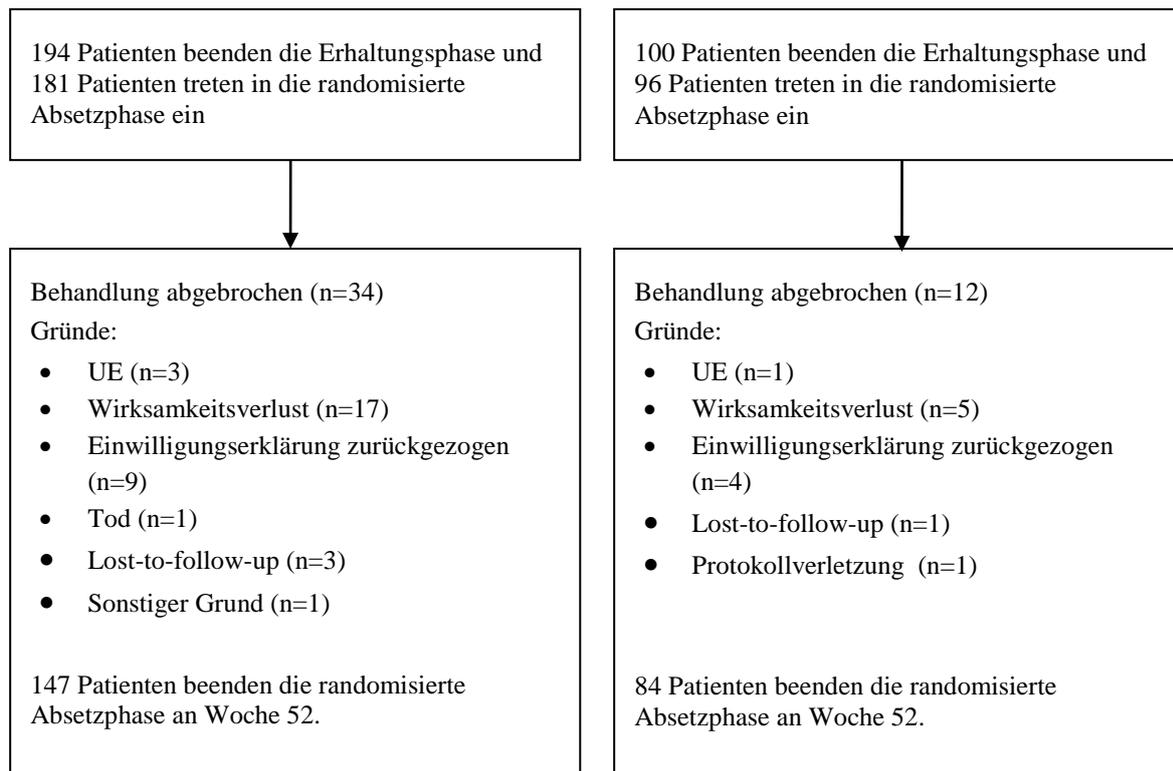


Abbildung 40: Flow-Chart zu Studie PSOR-009

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSOR-010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von 30 mg Apremilast zweimal täglich im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, multizentrisch, international, 16-wöchig mit anschließenden Verlängerungsphasen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre bei der Einverständniserklärung • Fähigkeit, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start der Studienprozeduren eingeholt werden musste • Patient kann die Auflagen des Protokolls erfüllen und an den geplanten Studienbesuchen teilnehmen • Dokumentierte Diagnose von chronischer Plaque-Psoriasis ≥ 12 Monaten Dauer • Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis zu Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> - PASI-Wert ≥ 12 - BSA $\geq 10\%$ - sPGA ≥ 3 • Muss ein Kandidat für Phototherapie und/oder systemische Therapie sein • Guter allgemeiner Gesundheitszustand (ausgenommen Psoriasis), durch den Prüfarzt beurteilt, basierend auf Anamnese, körperlicher Untersuchung, 12-Kanal-EKG, klinische Laborwerte und Urinanalyse. • Unzureichende Response, Intoleranz oder Kontraindikation für mindestens einen konventionellen systemischen Wirkstoff für die Behandlung von Psoriasis • Keine frühere Exposition gegenüber Biologika zur Behandlung von Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis • Die folgenden Kriterien für Tuberkulose

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Keine Vorgeschichte einer latenten oder aktiven Tuberkulose vor der Screening Visite – Keine Anzeichen oder Symptome einer aktiven Tuberkulose in der Anamnese oder bei der physischen Untersuchung – Tuberkulose-Tests sollten gemäß den Richtlinien der örtlichen Gesundheitsbehörde durchgeführt werden, innerhalb eines Monats vor der ersten Verabreichung des Prüfpräparats. (entweder ein negativer Tuberkulin-Hauttest oder eine negative QuantiFERON®-TB Gold Test). Der QuantiFERON®-TB Gold Test sollte anstelle des TST (PPD)-Test verwendet werden, wenn möglich <ul style="list-style-type: none"> • Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> – Leukozytenanzahl $\geq 3.000/\text{mm}^3$ ($\geq 3,0 \times 10^9/\text{L}$) und $< 14.000/\text{mm}^3$ ($< 14 \times 10^9/\text{L}$) – Thrombozyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \times 10^9/\text{L}$) – Serumkreatinin-Wert $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/L}$) – Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2 \times$ Obergrenze des Normbereichs – Gesamt-Bilirubin $\leq 2 \text{ mg/dL}$ ($\leq 34 \mu\text{mol/L}$) – Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dL}$ ($\geq 5,6 \text{ mmol/L}$) – Hämoglobin A1c $\leq 9,0\%$ • Männer (inklusive vasktomierte) mussten bereit sein, für die Dauer der Studienbehandlung und für 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung Kondome als Verhütungsmittel zu verwenden (Latex- sowie latexfreie (z. B. Polyurethane) jedoch ausgenommen sind natürliche/ tierische Membranen) • Frauen im gebärfähigen Alter hatten einen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>negativen Schwangerschaftstest beim Screening und der Baseline. Die Patientinnen stimmen zu, folgende Verhütungsmethoden für die Dauer der Studienbehandlung und für 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu verwenden.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Eine sehr effektive Form (hormonelle, Ligatur der Eileiter, Vasektomie) – männliches oder weibliches Latex- oder latexfreies Kondom und zusätzlich eine Barriere-Method (Diaphragma mit Spermizid-Gel, Femidome mit Spermizide, Portiokappe mit Spermizide) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer relevanten (vom Prüfarzt festgelegt) Herz-, endokrinologischen, pulmonalen, neurologischen, psychiatrischen, Leber-, Nieren-, hämatologischen, immunologischen Erkrankung oder anderen wichtigen unkontrollierten Erkrankung • Jeder Zustand (einschließlich Laboranomalien), der für den Patienten ein inakzeptables Risiko darstellt, wenn er an der Studie teilnimmt; • Jeder Zustand, der die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigt • Jeglicher Selbstmordversuch oder schwere psychische Erkrankungen innerhalb der letzten drei Jahre • Vorgeschichte von Selbstmordversuch oder schweren psychische Erkrankung, die eine stationäre Behandlung innerhalb der letzten 3 Jahre erforderte • Schwangere oder stillende Patientinnen • Mehr als drei fehlgeschlagene Behandlungen für Psoriasis • Vorgeschichte einer Allergie gegen einen der Bestandteile des Prüfprodukts (einschließlich Immunglobulin und Etanercept) • Hepatitis B- Oberflächenprotein Nachweis beim Screening • Hepatitis C-Antikörper-Nachweis beim Screening • AST-Werte und / oder ALT-Werte >1,5 mal die Obergrenze und Gesamt-Bilirubin oberhalb der Obergrenze oder Albumin unterhalb des Normalwertes • Latente und aktive Tuberkulose oder Vorgeschichte einer unvollständig

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>behandelten Tuberkulose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relevante Anomalie bei dem 12-Kanal-EKG-Screening • Relevante Anomalie basierend auf der Röntgenaufnahme des Thorax (RT) mit mindestens posterior (PA) Ansicht • Vorgeschichte einer nichttuberkulösen Mykobakterieninfektion oder opportunistische Infektionen (z. B. Cytomegalovirus, Pneumocystis carinii, Aspergillose, Clostridium difficile) • Bakterielle Infektionen, welche eine Behandlung mit oralen oder injizierbaren Antibiotika erfordert oder eine erhebliche Virus-oder Pilzinfektion innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. Jede Behandlung einer solchen Infektion muss mindestens 4 Wochen vor dem Screening abgeschlossen worden sein • Schwere Infektion (einschließlich, aber nicht eingeschränkt auf Hepatitis, Lungenentzündung, Sepsis, Cellulitis, Meningitis, Nierenbeckenentzündung oder eine stationäre Behandlung aufgrund einer Infektion). Die Infektion muss >4 Wochen vor dem Screening geheilt sein • Vorgeschichte oder fortbestehende chronische oder wiederkehrende Infektionskrankheit (einschließlich, aber nicht eingeschränkt auf chronische Niereninfektion, chronische Lungenentzündung (z. B. Bronchiektasen), Sinusitis, rezidivierende Harnwegsinfekte, z. B. wiederkehrende Nierenbeckenentzündung, chronische nicht nachlassende Zystitis, eine offene, nässende oder infizierte Hautwunde oder Geschwür) • Erhaltene oder geplante Impfung mit Lebendviren oder bakterielle Impfung innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Verabreichung des Prüfpräparats oder bis zu Woche 20 während der Studie. • Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Impfung innerhalb von einem Jahr vor dem Screening • Nachweis von HIV oder einer anderen angeborenen oder erworbenen Immunschwäche (z. B. allgemeine variable Immundefizienz) • Demyelinisierende Erkrankungen, wie Multiple Sklerose oder optische Neuritis • Vorgeschichte oder bestehende Herzinsuffizienz (einschließlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>medizinisch kontrollierter asymptotischer)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer lymphoproliferativen Erkrankung, einschließlich Lymphome, oder Anzeichen für suggestive lymphoproliferative Erkrankung, wie Lymphadenopathie von ungewöhnlicher Größe oder Lage, oder klinisch signifikanter Splenomegalie • Aktueller Drogenkonsum oder ein vorangegangener Drogenmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Bakterielle Infektionen, welche eine Behandlung mit oralen oder injizierbaren Antibiotika erfordert oder eine erhebliche Virus-oder Pilzinfektion innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. Jede Behandlung einer solchen Infektion muss mindestens 4 Wochen vor dem Screening abgeschlossen worden sein • Vorgeschichte oder bestehende maligne Erkrankungen mit Ausnahme von behandeltem bzw. geheiltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom und zervikaler intraepithelialer Neoplasie oder lokal begrenztem Gebärmutterhalskarzinom (keine Hinweise auf Rezidiv innerhalb von den letzten 5 Jahren) • Psoriasis-Befall oder Rückfall innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn • Topische Therapie innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung • Systemische Therapien für Psoriasis innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung • Phototherapie innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung • Verwendung jedes Prüfpräparats innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung oder 5 pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Halbwertszeiten • Ausgedehnte Sonnenbäder oder Solariumbesuche oder Benutzung von anderen UV-Lichtquellen • Vorherige Behandlung mit Apremilast oder Etanercept
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Doppelblinde Phase (16 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> • Apremilast 30 mg BID + Placebo oral • Etanercept 50 mg QW + Placebo Injektion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Placebo oral + Placebo Injektion <p>Erhaltungsphase (16–104 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apremilast 30 mg BID <p>Patienten mit <PASI-50 zu Woche 32 konnten zusätzliche Therapie erhalten</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>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der mit Apremilast oder Placebo behandelten Patienten, welche PASI-75 zu Woche 16 erreichen <p>Sekundärer Hauptendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der mit Etanercept oder Placebo behandelten Patienten, welche PASI-75 zu Woche 16 erreichen <p>Wirksamkeitsendpunkte zum Vergleich von Apremilast, Etanercept und Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 mit mindestens einer Reduktion von 2 Punkten von Studienbeginn zu Woche 16 • Prozentuale Veränderung des BSA von Baseline zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit PASI-50 zu Woche 16 • Veränderung des DLQI von Baseline zu Woche 16 • Veränderung der SF-36-MCS von Baseline zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem LS-PGA-Score von clear (0) oder almost clear (1) zu Woche 16 <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ, Häufigkeit, Schweregrad, Bedeutung und Beziehung der unerwünschten Ereignisse • Anzahl der Patienten, die das Prüfmedikament abbrechen • Häufigkeit der klinisch relevanten Veränderungen in den körperlichen Untersuchungen, Vitalwerten, EKG und / oder Laborergebnissen • Psoriasis-Befall oder Rückfall <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit PASI-75 • Prozentuale Veränderung des PASI-Score von der Baseline • Zeit bis zum Erreichen des PASI-50 und PASI-75 während der placebo-kontrollierten Phase • Anzahl der Patienten mit einer Reduktion von 5 Punkten im DLQI und mindestens einer 50%igen Verbesserung des PASI • Anteil der Patienten welche PASI-50,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> PASI-90 oder PASI-100 erreichen • Differenz zwischen dem PASI-Score zu Woche 16 und später • Anteil der Patienten mit einem LS-PGA-Score von clear (0) oder almost clear (1) • Prozentuale Veränderung des BSA • Veränderung des DLQI-Gesamtscore von der Baseline • Anzahl der Patienten mit einer Reduktion von 5 Punkten im DLQI • Veränderung der SF-36 von der Baseline (Version 2) • Veränderung des HAQ-DI-Score von der Baseline • Veränderung des EQ-5D-Score von der Baseline • Veränderung des WPAI: PSO-Score von der Baseline • Veränderung der Pruritus-VAS von Baseline • Veränderung Hautreizung/Schmerz gemessen anhand der VAS von der Baseline • Veränderung in der Subject's Global Assessment of Psoriasis gemessen anhand der VAS • Veränderung des Gelenkschmerzes gemessen anhand der VAS von der Baseline • Veränderung in der Subject's Global Assessment of Psoriasis Disease Activity VAS von der Baseline • Veränderung des NAPSI-Score von der Baseline • Anteil der Patienten welche NAPSI-50 erreichen • Anteil der Patienten mit einer Reduzierung von Psoriasis amFingernagel • Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0 oder 1 mit mindestens einer Reduktion von 2 Punkten • Anteil der Patienten mit einem sPGA von 0,1 oder 2 • Anzahl der Patienten mit PPPGA 0 oder 1 • Anzahl der Patienten mit PPPGA 0, 1 oder 2
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt 240 Patienten sollen in einem 1:1:1-Verhältnis randomisiert werden. Fallzahl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Berechnung der Fallzahl für den primären Endpunkt basiert auf dem primären Wirksamkeitsendpunkt der Phase -IIb-Studie PSOR-005 (Anzahl der Patienten mit einem PASI-75 zu Woche 16) Annahmen: 2-seitiger Chi-Quadrat-Test mit einem α von 0,05 und einer Power von 90% soll einen Unterschied von 20% nachweisen (30% versus 10% zwischen Apremilast und Placebo) →240 Patienten
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Zwischenanalysen geplant
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit einem IVRS mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung wurde stratifiziert nach BMI-Kategorien (<30 kg/m ² und ≥ 30 kg/m ²)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung einer individuellen Patientenummer nach Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS.
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?	Randomisierung durch den Prüfarzt bzw. den von ihm Bevollmächtigten
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	d) Ja e) Ja f) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten (Apremilast) / Placebo-Spritze (Etanercept)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Populationen für die Wirksamkeitsanalyse <u>Modified Intention-To-Treat-Population (mITT)</u> Diese bestand aus allen Patienten, die randomisiert wurden und eine Dosis von Apremilast erhielten sowie einen PASI-Wert zu Studienbeginn als auch einen Wert danach hatten. Patienten waren in den Behandlungsgruppen, in welche sie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>randomisiert wurden.</p> <p><u>Per Protokoll Set (PPS)</u></p> <p>Die PP-Population umfasste alle Patienten aus der mITT-Population, welche keine Protokollverletzung hatten</p> <p>Populationen für die Sicherheitssanalyse</p> <p><u>Safety-Population</u></p> <p>Die Safety-Population wurde für die Sicherheitsanalyse in der placebo-kontrollierten Phase verwendet. Sie beinhaltet alle Patienten, welche randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Placebo oder Apremilast eingenommen haben. Die Behandlungsgruppe der Patienten entsprach der tatsächlichen Medikation.</p> <p>Analyse des primären Endpunktes</p> <p>PASI-75 zu Woche 16</p> <p>2-seitiger Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05, fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p>Stetige Endpunkte wurden mittels einer ANCOVA mit Behandlung, Stratifizierungsfaktor und Ausgangswert als abhängige Variable. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert (SAS Proc Mixed wurde für diese Analyse benutzt)</p> <p>Dichotome Variablen wurden mittels 2-seitigem Chi-Quadrat-Test analysiert, fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalyse für PASI-75, PASI-50 und sPGA-Ansprechen zu Woche 16.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: (Männlich; Weiblich) • Rasse: (weiß; nicht-weiß) • Alter (<65; ≥65) • Baseline Gewicht (<70, ≥70 bis <85, ≥85 bis <100, ≥100kg) • Baseline BMI (<25, ≥25 bis <30, ≥30 bis <35, ≥35 bis <40, ≥40kg/m²) • Region (USA, Kanada, Europa, Rest der Welt) • Baseline PASI-Wert (≤20; >20) • Baseline sPGA-Wert 3,4 • Vorangegangene Psoriasis-Arthritis (ja; nein) • Erkrankungsdauer (<10; 10 bis 20; ≥20 Jahre) • Nagel-Psoriasis (ja; nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kopfhaut-Psoriasis (ja; nein) • Handflächen-Psoriasis (ja; nein) • Alkoholkonsum (ja; nein) • Raucher (ja; nein) • Anzahl vorangegangener Phototherapien • Anzahl vorangegangener konventioneller systemischer Therapien • Anzahl gescheiterter konventioneller systemischer Therapien •
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	Placebo vs. Apremilast vs. Etanercept d.) 84 vs. 83 vs. 83 e.) 84 vs. 83 vs. 83 f.) 84 vs. 83 vs. 83
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	10/2012 – 7/2014 (Cut-off-Datum: Woche 16)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

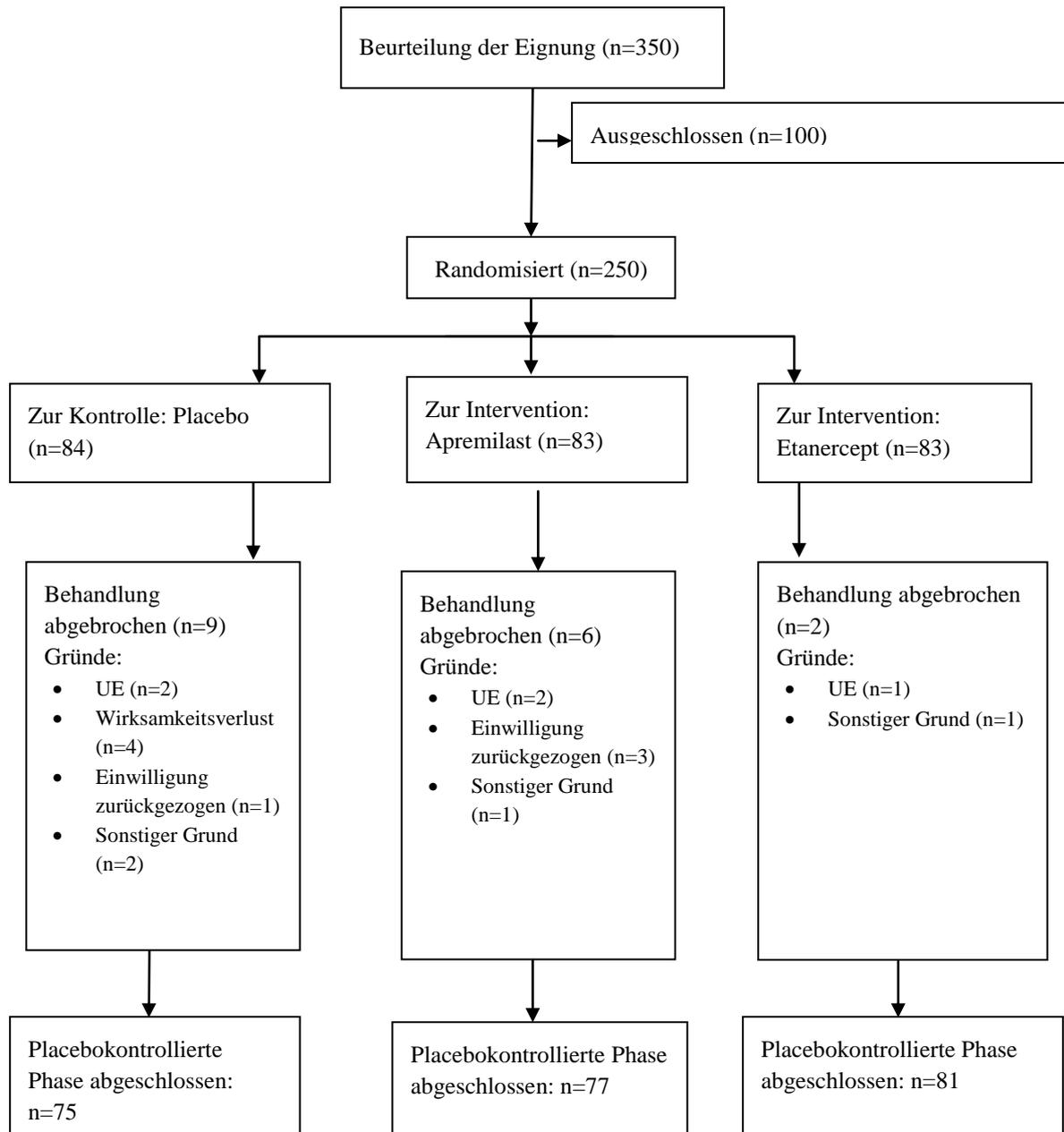


Abbildung 41: Flow-Chart zu Studie PSOR-010

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 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PSOR-008

Studie: PSOR-008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht / Protokoll	CSR_PSOR-008

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (CSR_PSOR-008)

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:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_PSOR-008)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_PSOR-008)

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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: PASI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-008)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Pruritus-VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-008)

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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: ScPGA****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-008)

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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: NAPSI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-008)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: DLQI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-008)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SF-36-MCS und SF-36-PCS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-008)

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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-008)

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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PSOR-009

Studie: PSOR-009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht / Protokoll	CSR_PSOR-009

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (CSR_PSOR-009)

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:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_PSOR-009)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_PSOR-009)

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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: PASI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-009)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Pruritus-VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-009)

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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: ScPGA****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-009)

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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: NAPSI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-009)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: DLQI****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-009)

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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SF-36-MCS und SF-36-PCS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-009)

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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-009)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PSOR-010

Studie: PSOR-010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht / Protokoll	CSR_PSOR-010

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (CSR_PSOR-010)

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:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_PSOR-010)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_PSOR-010)

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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: PASI****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-010)

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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Pruritus-VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-010)

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:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: ScPGA****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-010)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: NAPSI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-010)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: DLQI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-010)

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:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SF-36-MCS und SF-36-PCS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-010)

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:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSOR-010)

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:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

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 zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:
