



IQWiG-Berichte – Nr. 811

Risankizumab (Plaque-Psoriasis) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-41
Version: 1.0
Stand: 29.08.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Risankizumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.05.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-41

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Alexander Nast, Charité Universitätsmedizin, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Virginia Seiffart
- Lars Beckmann
- Judith Gibbert
- Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Risankizumab, Psoriasis, Nutzenbewertung, NCT02684357, NCT02684370, NCT03255382

Keywords: Risankizumab, Psoriasis, Benefit Assessment, NCT02684357, NCT02684370, NCT03255382

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen	13
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	15
2.4 Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben	15
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	15
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	16
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	24
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	24
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	26
2.4.2.3 Ergebnisse.....	28
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	39
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	44
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	49
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	51
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	53
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	54

2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1)	54
2.6.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)	56
2.6.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)	58
2.6.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	58
2.6.3.2	Studienpool	59
2.6.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)	60
2.6.4.1	Studiendesign und Population	60
2.6.4.2	Verzerrungspotenzial	64
2.6.4.3	Ergebnisse	66
2.6.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	66
2.6.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	67
2.6.4.3.3	Studienergebnisse	75
2.6.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	75
2.6.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A und 4 B)	76
2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A und 4 B)	76
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A und 4 B)	76
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)	76
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	76
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	77
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A und 4 B)	79
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	79
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	79
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	79
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	79
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	80
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2)	80
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	80
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	80

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	80
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	82
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3).....	82
3.2.1	Behandlungsdauer	82
3.2.2	Verbrauch	83
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	83
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	83
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	83
3.2.6	Versorgungsanteile	84
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	84
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	85
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	85
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	85
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	86
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	87
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
5	Literatur	90
Anhang A – Ergänzende Darstellung und Auswertung der vom pU für Fragestellung A eingeschlossenen Studie M16-178.....		
96		
A.1	– Studiencharakteristika	96
A.2	– Ergebnisse.....	101
A.2.1	– Eingeschlossene Endpunkte.....	101
A.2.2	– Verzerrungspotenzial	103
A.2.3	– Ergebnisse	105
A.2.4	– Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	116
A.2.5	– Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse.....	117
A.2.6	– Verlaufskurven.....	118
A.2.7	– Nebenwirkungen	122
Anhang B – Ergebnisse Fragestellung B (Woche 52).....		
125		
B.1	– Verlaufskurven (dichotome Endpunkte).....	125
B.2	– Forest Plots der Metaanalysen	128
B.3	– Nebenwirkungen	128
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		
132		

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab.....	3
Tabelle 3: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab.....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B).....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B).....	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B).....	19
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B).....	22
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B).....	24
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B).....	26
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B).....	27
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab, (Fragestellung B).....	29
Tabelle 13: Ergänzende Darstellung der Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidität [NAPSI], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B).....	34
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B).....	35
Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab, (Fragestellung B).....	40
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab, (Fragestellung B).....	42
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B).....	46
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung B).....	50
Tabelle 19: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	53
Tabelle 20: Überblick über ersetzte Werte bei einzelnen Endpunkten der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zur Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.....	66
Tabelle 21: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	85

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	86
Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	87
Tabelle 24: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester	97
Tabelle 25: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester	98
Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester	100
Tabelle 27: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester	101
Tabelle 28: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester	103
Tabelle 29: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester	104
Tabelle 30: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester	110
Tabelle 31: Ergänzende Darstellung der Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidität [NAPSI], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester	112
Tabelle 32: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester	113
Tabelle 33: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Studie M16-178)	123
Tabelle 34: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Studie M16-178)	124
Tabelle 35: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B, Studie UltIMMa-1)	129
Tabelle 36: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B, Studie UltIMMa-1)	130
Tabelle 37: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B, Studie UltIMMa-2)	131
Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B, Studie UltIMMa-2)	131

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Verlaufskurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der RCT M16-178 über 24 Wochen.	118
Abbildung 2: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Juckreiz 0 aus der RCT M16-178 über 24 Wochen.	119
Abbildung 3: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Schmerz 0 aus der RCT M16-178 über 24 Wochen.	119
Abbildung 4: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Rötung 0 aus der RCT M16-178 über 24 Wochen.....	120
Abbildung 5: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Brennen 0 aus der RCT M16-178 über 24 Wochen.	120
Abbildung 6: Verlaufskurve für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI 0) aus der RCT M16-178 über 24 Wochen.	121
Abbildung 7: Verlaufskurve für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) aus der RCT M16-178 über 24 Wochen.....	121
Abbildung 8: Verlaufskurve für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) aus der RCT M16-178 über 24 Wochen.	122
Abbildung 9: Verlaufskurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen.	125
Abbildung 10: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Juckreiz 0 aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen.....	125
Abbildung 11: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Schmerz 0 aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen.....	126
Abbildung 12: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Rötung 0 aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen.....	126
Abbildung 13: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Brennen 0 aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen.....	127
Abbildung 14: Verlaufskurve für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen.	127
Abbildung 15: Verlaufskurve für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen.....	128
Abbildung 16: Ergebnisse für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Fragestellung B.	128

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CMQ	Customized MedDRA Query
DLQI	Dermatology Life Quality Index
eCRF	Electronic Case Report Forms (elektronischer Prüfbogen)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation carried forward
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MI	Multiple Imputation
MID	Minimal important Difference
NAPPA-CLIN	Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Psoriasis Clinical Assessment of Severity
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NB-UV-B	Narrowband Ultraviolet B (Schmalband-Ultraviolett-B-Licht)
NRI	Non-Responder Imputation
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PPASI	Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index
PSS	Psoriasis Symptom Scale
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
SF-36	Short Form-36 Health Survey

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
sPGA	Static Physician's Global Assessment
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Risankizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Risankizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Es ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen
- Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für Fragestellung A bezieht sich der pU abweichend vom G-BA auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen als relevante Population und schließt damit auch Patientinnen und Patienten ein, die für eine systemische Therapie mit konventionellen Wirkstoffen in Frage kommen. Zudem benennt er basierend auf dem Stand der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 12.09.2018 Adalimumab oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Ixekizumab oder Fototherapie (Schmalband-Ultraviolett-B-Licht [NB-UV-B], Fotosoletherapie) oder Secukinumab als Vergleichstherapien. Zusätzlich nennt der pU mit Bezug auf das letzte Beratungsgespräch beim G-BA am 12.04.2018 Fumarsäureester als Vergleichstherapie und wählt auch Fumarsäureester aus diesen Optionen aus. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin und Fototherapie (NB-UV-B, Fotosoletherapie) sind keine Optionen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem umfasst diese zusätzlich die Option Guselkumab, die vom pU nicht genannt wird.

Für Fragestellung B wählt der pU aus den Optionen Ustekinumab, dieses Vorgehen ist sachgerecht. Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA erwähnt der pU Guselkumab jedoch nicht als weitere Option.

Für beide Fragestellungen wird die Population und die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse für Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen

Der pU legt für Fragestellung A Ergebnisse der RCT M16-178 vor. Bei der Studie M16-178 handelt es sich um eine offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Risankizumab mit Fumarsäureester bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollen systemtherapienaiv und für eine systemische Therapie geeignet sein. Zudem sollen sie für eine Behandlung mit Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat oder Fototherapie infrage kommen.

Die vom pU vorgelegten Daten sind aus den folgenden Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten:

- Die vom pU gewählte Vergleichsintervention Fumarsäureester ist keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Fragestellung A. Im Rahmen einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse

hat der G-BA den pU am 12.09.2018 über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert. Gemäß dieser Änderung wie auch der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 02.05.2019 ist Fumarsäureester keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr. Der Vergleich von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ist daher für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

- Im Rahmen der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA am 02.05.2019 hat sich auch eine Änderung der Zusammensetzung der Patientenpopulation für Fragestellung A ergeben. Demnach sind nur solche Patientinnen und Patienten von Fragestellung A umfasst, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. Die Studie M16-178 schließt aber explizit Patientinnen und Patienten ein, die für eine erstmalige systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff (z. B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) geeignet sind. Die eingeschlossene Patientenpopulation entspricht demnach auch nicht den Patientinnen und Patienten, die für die Fragestellung A des G-BA infrage kommen und ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

Der G-BA hat dem pU jedoch die Möglichkeit gegeben, die Ergebnisse seiner Studie M16-178 zum direkten Vergleich von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester im Dossier ergänzend darzustellen, damit der Sachverhalt im Nutzenbewertungsdossier wie auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens diskutiert werden kann. Der G-BA hat das IQWiG zudem beauftragt, die Ergebnisse der Studie M16-178 im Rahmen der Nutzenbewertung ergänzend auszuwerten und darzustellen. Diese Darstellung findet sich in Anhang A der vorliegenden Bewertung.

Ergebnisse für Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden dem pU folgend die RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 eingeschlossen.

Studiendesign

Bei den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien zum Vergleich von Risankizumab mit Ustekinumab und Placebo.

In die Studie UltIMMa-1 wurden insgesamt 506 und in der Studie UltIMMa-2 491 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 3:1:1 auf die Studienarme Risankizumab (UltIMMa-1: N = 304; UltIMMa-2: N = 294), Placebo (UltIMMa-1: N = 102; UltIMMa-2: N = 98) und Ustekinumab (UltIMMa-1: N = 100; UltIMMa-2: N = 99) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach dem Körpergewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und der Vorbehandlung mit Tumornekrosefaktor(TNF)-Antagonisten (0 vs. ≥ 1).

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die nach Einschätzung des Prüfarztes eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und für die eine Therapie mit Ustekinumab gemäß lokaler Fachinformation geeignet ist. Die Einschlusskriterien waren demnach in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B eingeschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben. Der pU legt deshalb die Ergebnisse einer Teilpopulation vor. Die für die Beantwortung der Fragestellung B der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene Teilpopulation entspricht für beide Studien etwa einem Drittel der ursprünglich auf die Studienarme randomisierten Patientinnen und Patienten. Sie umfasst n = 100 (UltIMMa-1) bzw. n = 90 (UltIMMa-2) Patientinnen und Patienten im Risankizumab-Arm und n = 34 (UltIMMa-1) bzw. n = 36 (UltIMMa-2) Patientinnen und Patienten im Ustekinumab-Arm.

Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand folgender Kriterien definiert: Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) ≥ 10 % und Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 und Static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3 .

Das Design der beiden Studien umfasste eine Screeningphase (1 bis 6 Wochen), der sich eine 52-wöchige, verblindete Behandlungsphase (letzte Dosis der Studienmedikation in Woche 40) anschloss.

Die Behandlung mit Risankizumab und Ustekinumab erfolgte in beiden Studien im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation.

Die primären Endpunkte beider Studien waren PASI 90 und ein sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 16. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Für die Nutzenbewertung werden die metaanalytischen Auswertungen zu Woche 52 herangezogen.

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Für die Gesamtmortalität und die Endpunkte zu Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs], Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse [UEs] sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen) wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Aus der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 können daher für diese Endpunkte Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle anderen Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, sodass sich eine reduzierte Aussagesicherheit ergibt (maximal Hinweis). Diese kann allerdings durch entsprechende Sensitivitätsanalysen adressiert und bei robusten statistisch signifikanten Ergebnissen zu einem Beleg aufgewertet werden.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

Bis Woche 52 traten in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab.

Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund des hohen und unterschiedlichen Anteils an ersetzten Werten potenziell hoch verzerrt. Aus diesem Grund werden für die Responderanalysen zu Woche 52 zusätzlich die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen (Last Observation carried forward [LOCF] und Multiple Imputation [MI]) betrachtet. Die Ergebnisse dieser Analysen sind von vergleichbarer Größenordnung und zeigen weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Risankizumab. Das Ergebnis ist somit robust, sodass trotz des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen wird.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Remission ein Beleg für einen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

- Patientenberichtete Symptomfreiheit (Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz und PSS-Brennen)

Für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz und PSS-Brennen der patientenberichteten Symptomfreiheit zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab. Allerdings liegt für alle 3 Endpunkte jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten unter 40 Jahren und ab 65 Jahren jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten zwischen 40 und 64 Jahren ergibt sich für diese Endpunkte unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

- Patientenberichtete Symptomfreiheit (PSS-Rötung)

Für den Endpunkt PSS-Rötung zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab. Allerdings liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorbehandlung mit Biologika vor. Daraus ergibt sich für nicht mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten ergibt sich für diesen Endpunkt unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

- Weitere patientenberichtete Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen)

Für weitere Endpunkte der patientenberichteten Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen) liegen im Dossier des pU keine Daten vor.

- Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index [PPASI] 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0) liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU zieht für seine Auswertungen jeweils die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die zu Studienbeginn eine palmoplantare Psoriasis (PPASI > 0) hatten. Diese Auswertungen berücksichtigen einen bedeutenden Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht und sind daher für die Ableitung des Zusatznutzens ungeeignet.

Es ergibt sich für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI] 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab. Es ergibt sich für diesen Endpunkt unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

- Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]-Finger 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0) liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU zieht für seine Auswertungen jeweils die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die zu Studienbeginn eine Nagelpsoriasis (NAPSI-Finger > 0) hatten. Diese Auswertungen berücksichtigen einen bedeutenden Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht und sind daher für die Ableitung des Zusatznutzens ungeeignet.

Es ergibt sich für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab. Zudem liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für Frauen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt. Für Männer ergibt sich für diesen Endpunkt unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Dermatology Life Quality Index (DLQI) (0 oder 1)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab. Es ergibt sich für diesen Endpunkt unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Nebenwirkungen

- SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigen sich in der Metaanalyse der Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Risankizumab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte – teilweise nur in Subgruppen – mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Beleg oder Hinweis) für Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Ausmaß reicht dabei von beträchtlich bis gering bzw. nicht quantifizierbar. Für die Remission (PASI 100) ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusammenfassend ergibt sich daher für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Risankizumab.

Tabelle 3: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab	Zusatznutzen nicht belegt
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Es ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Festlegung der in Tabelle 4 genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA (Stand Mai 2019) erfolgte zeitgleich mit der Einreichung des Dossiers durch den pU. Abweichend von der Festlegung des G-BA bearbeitet der pU in seinem Dossier die Fragestellungen A und B für die nachfolgend dargestellten Populationen und Vergleichstherapien:

- Fragestellung A:
 - erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen
 - Vergleichstherapie (basierend auf dem Stand 12.09.2018): Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Fototherapie (Schmalband-Ultraviolett-B-Licht [NB-UV-B]), Fotosoletherapie) oder Secukinumab. Zusätzlich benennt der pU mit Bezug auf die finale Dossierberatung am 12.04.2018 Fumarsäureester als Vergleichstherapie und wählt auch Fumarsäureester aus diesen Optionen aus.

- Fragestellung B:
 - erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben
 - Vergleichstherapie: Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab. Aus den Optionen wählt der pU Ustekinumab.

Für die vorliegende Fragestellung A wird abweichend vom pU sowohl die Patientenpopulation als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA wie in Tabelle 4 angegeben berücksichtigt [3]. Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin und Fototherapie (NB-UV-B, Fotosoletherapie) sind keine Optionen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr. Zudem umfasst diese zusätzlich die Option Guselkumab, die vom pU nicht genannt wird. Die Festlegung des G-BA basiert dabei für Fumarsäureester auf einer Neubewertung des allgemeinen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse (siehe Abschnitte 2.3 und 2.6.1). Der G-BA hat den pU hierüber am 12.09.2018 informiert. Mit der erneuten Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA am 02.05.2019 hat sich zusätzlich eine Anpassung bezüglich der Zusammensetzung der Patientenpopulation ergeben. Demnach sind nur solche Patientinnen und Patienten von Fragestellung A umfasst, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. Der pU untersucht in seiner Fragestellung eine breitere Patientenpopulation, die aus Patientinnen und Patienten besteht, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen (siehe Abschnitte 2.3 und 2.6.2).

Der G-BA hat dem pU jedoch die Möglichkeit gegeben, die Ergebnisse seiner Studie M16-178 zum direkten Vergleich von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester im Dossier ergänzend darzustellen, damit der Sachverhalt im Nutzenbewertungsdossier wie auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens diskutiert werden kann. Der G-BA hat das IQWiG zudem beauftragt, die Ergebnisse der Studie M16-178 im Rahmen der Nutzenbewertung ergänzend auszuwerten und darzustellen (siehe Anhang A).

Für Fragestellung B wählt der pU aus den Optionen Ustekinumab, dieses Vorgehen ist sachgerecht. Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA erwähnt der pU Guselkumab jedoch nicht als weitere Option. Zudem fehlt bei der Beschreibung der Patientenpopulation der Zusatz „oder diese nicht vertragen haben“. Auch für Fragestellung B wird sowohl die Patientenpopulation als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen (siehe Abschnitte 2.6.1 und 2.6.2).

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen

- Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Risankizumab (Stand zum 15.03.2019)
- bibliografische Recherche zu Risankizumab (letzte Suche am 15.02.2019)
- Suche in Studienregistern zu Risankizumab (letzte Suche am 15.02.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Risankizumab (letzte Suche am 16.05.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Mit den genannten Schritten der Informationsbeschaffung für die von ihm formulierte Fragestellung A hat der pU die RCT M16-178 [4-9] identifiziert, die er als relevant für die Nutzenbewertung einschätzt und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Bei der Studie M16-178 handelt es sich um eine offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Risankizumab mit Fumarsäureester bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollen systemtherapienaiv und für eine systemische Therapie geeignet sein. Zudem sollen sie für eine Behandlung mit Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat oder Fototherapie infrage kommen. Das Design der Studie und die Charakterisierung der Interventionen sind in Anhang A.1 (Tabelle 24 und Tabelle 25) der vorliegenden Bewertung dargestellt.

Die vom pU vorgelegten Daten sind aus den folgenden Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten:

- Die vom pU gewählte Vergleichsintervention Fumarsäureester ist keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Fragestellung A (siehe Abschnitt 2.2). Im Rahmen einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse hat der G-BA den pU am 12.09.2018 über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert. Gemäß dieser Änderung wie auch der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 02.05.2019 ist Fumarsäureester keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr. Der Vergleich von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ist daher für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.
- Im Rahmen der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA am 02.05.2019 hat sich zudem eine Änderung der Zusammensetzung der Patientenpopulation für Fragestellung A ergeben. Demnach sind nur solche Patientinnen und Patienten von Fragestellung A umfasst, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. Die Studie M16-178 schließt aber explizit Patientinnen und Patienten ein, die für eine erstmalige systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff (z. B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) geeignet sind. Die eingeschlossene Patientenpopulation entspricht demnach auch nicht den Patientinnen und Patienten, die für die Fragestellung A des G-BA infrage kommen und ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

Wie bereits in Abschnitt 2.2 dargestellt, hat der G-BA das IQWiG beauftragt, die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie M16-178 im Rahmen der Nutzenbewertung ergänzend auszuwerten und darzustellen. Eine entsprechende Darstellung findet sich in Anhang A der vorliegenden Bewertung.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Risankizumab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der vorgelegten Daten insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die von ihm formulierte Fragestellung A ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Risankizumab (Stand zum 15.03.2019)
- bibliografische Recherche zu Risankizumab (letzte Suche am 15.02.2019)
- Suche in Studienregistern zu Risankizumab (letzte Suche am 15.02.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Risankizumab (letzte Suche am 16.05.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
M16-008 (UltIMMa-1 ^b)	ja	ja	nein
M15-995 (UltIMMa-2 ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
UltIMMa-1	RCT, parallel, doppelblind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10, PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3) ▪ Diagnose der Erkrankung mindestens 6 Monate vor 1. Dosis der Studienmedikation ▪ geeignet für eine systemische Therapie oder eine Fototherapie ▪ geeignet für eine Therapie mit Ustekinumab^b 	<p>Risankizumab (N = 304) Ustekinumab (N = 100) Placebo (N = 102)^c</p> <p>davon relevante Teilpopulation^d: Risankizumab (n = 100) Ustekinumab (n = 34)</p>	<p>Screening: 1–6 Wochen</p> <p>Behandlung: 52 Wochen^e</p> <p>Nachbeobachtung: in Woche 56^f</p>	<p>79 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Japan, Kanada, Südkorea, Tschechische Republik, USA</p> <p>02/2016–09/2017</p>	<p>primär: PASI 90 zu Woche 16; sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16</p> <p>sekundär: Gesamt-mortalität, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>
UltIMMa-2	RCT, parallel, doppelblind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10, PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3) ▪ Diagnose der Erkrankung mindestens 6 Monate vor 1. Dosis der Studienmedikation ▪ geeignet für eine systemische Therapie oder eine Fototherapie ▪ geeignet für eine Therapie mit Ustekinumab^b 	<p>Risankizumab (N = 294) Ustekinumab (N = 99) Placebo (N = 98)^c</p> <p>davon relevante Teilpopulation^d: Risankizumab (n = 90) Ustekinumab (n = 36)</p>	<p>Screening: 1–6 Wochen</p> <p>Behandlung: 52 Wochen^e</p> <p>Nachbeobachtung: in Woche 56^f</p>	<p>64 Zentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Mexiko, Österreich, Polen, Portugal, Spanien, USA</p> <p>03/2016–09/2017</p>	<p>primär: PASI 90 zu Woche 16; sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16</p> <p>sekundär: Gesamt-mortalität, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B)
(Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: entsprechend der lokalen Fachinformation
c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
d: Die Teilpopulation beinhaltet laut Ausführungen des pU in Modul 4 A Patientinnen und Patienten, bei denen andere systemische Therapien nicht angesprochen haben, kontraindiziert waren oder nicht vertragen wurden (Details zur Zusammensetzung der Teilpopulation finden sich in Abschnitt 2.4.1.2 der vorliegenden Bewertung).
e: letzte Dosis der Studienmedikation in Woche 40
f: Nach Woche 52 hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an einer offenen Extensionsstudie (Studie M15-997) teilzunehmen (diese hatten keine Nachbeobachtungsvisite). Patientinnen und Patienten, die nicht an dieser Extensionsstudie teilnahmen, hatten die letzte Visite zur Nachbeobachtung in Woche 56.
BSA: Body Surface Area (Körperoberfläche); MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sPGA: Static Physician's Global Assessment; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B)

Studie	Intervention	Vergleich
UltIMMa-1	Risankizumab 150 mg (2-mal 75 mg) s. c. in Woche 0, 4, 16, 28 und 40 + Ustekinumab-Placebo in Woche 0, 4, 16, 28 und 40	Ustekinumab s. c. gewichtsabhängig in Woche 0, 4, 16, 28 und 40: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 100 kg = 45 mg ▪ > 100 kg = 90 mg + Risankizumab-Placebo in Woche 0, 4, 16, 28 und 40
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> □ Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab □ Secukinumab: ≤ 6 Monate vor Randomisierung □ Brodalumab, Ixekizumab: ≤ 4 Monate vor Randomisierung □ Adalimumab, Infliximab, experimentelle Wirkstoffe zur Behandlung der Psoriasis: ≤ 12 Wochen vor Randomisierung □ Etanercept: ≤ 6 Wochen vor Randomisierung ▪ Lebendvakzine: ≤ 6 Wochen vor Randomisierung ▪ weitere experimentelle Wirkstoffe, systemische Immunmodulatoren (z. B. MTX, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Tofacitinib, Apremilast), andere systemische Therapien für Psoriasis (z. B. Retinoide, Fumarate), ▪ Fotochemotherapie (PUVA): ≤ 30 Tage vor Randomisierung ▪ Fototherapie (z. B. UVA, UVB): ≤ 14 Tage vor Randomisierung ▪ topische Hautbehandlung (z. B. Kortikosteroide^a, Vitamin-D-Analoga, Pimecrolimus, Retinoide, Salizylsäure, Salizylvaseline, Milchsäure, Tacrolimus, Teer, Urea, Anthralin, α-Hydroxylsäure, Fruchtsäure): ≤ 14 Tage vor Randomisierung 		
UltIMMa-2	siehe UltIMMa-1	
a: Topische Kortikosteroide der US-Klasse 7 (mild, z. B. Desonid) oder der deutschen Klasse 1 (am wenigsten wirksam, z. B. Hydrokortison 0,5–2,5 %) dürfen an Gesicht, Achseln und / oder im Genitalbereich angewendet werden. Ausnahme: 24 Stunden vor einer Studienvisite, in der der PASI erhoben wird. MTX: Methotrexat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UVA: Ultraviolett-A-Licht; UVB: Ultraviolett-B-Licht; vs.: versus		

Beschreibung des Studiendesigns

Bei den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien mit identischem Protokoll (Zwillingsstudien), die weltweit in 79 bzw. 64 Studienzentren durchgeführt wurden. In den Studien wird Risankizumab im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand folgender Kriterien definiert: Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) ≥ 10 % und Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 und Static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird diese Schweregraddefinition als eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Psoriasis gewertet (siehe Abschnitt 2.6.4.1).

In die Studie UltIMMa-1 wurden insgesamt 506 und in der Studie UltIMMa-2 491 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 3:1:1 auf die Studienarme Risankizumab (UltIMMa-1: N = 304; UltIMMa-2: N = 294), Placebo (UltIMMa-1: N = 102; UltIMMa-2: N = 98) und Ustekinumab (UltIMMa-1: N = 100; UltIMMa-2: N = 99) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach den Faktoren Körpergewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und Vorbehandlung mit TNF-Antagonisten (0 vs. ≥ 1). Der jeweilige Placeboarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die nach Einschätzung des Prüfarztes eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und für die eine Therapie mit Ustekinumab gemäß lokaler Fachinformation geeignet ist. Die Einschlusskriterien waren demnach in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B eingeschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben. Der pU legt deshalb die Ergebnisse einer Teilpopulation vor (siehe unten).

Das Design der beiden Studien umfasste eine Screeningphase (1 bis 6 Wochen), der sich eine 52-wöchige, verblindete Behandlungsphase (letzte Dosis der Studienmedikation in Woche 40) anschloss. Die Patientinnen und Patienten konnten im Anschluss entweder die Studienteilnahme beenden oder an einer offenen Extensionsstudie (Studie M15-997) teilnehmen. Patientinnen und Patienten, die nicht an dieser Extensionsstudie teilnahmen, hatten die letzte Visite zur Nachbeobachtung in Woche 56. Patientinnen und Patienten, die an der Extensionsstudie teilnahmen, hatten keine Nachbeobachtungsvisite. Unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten an der Extensionsstudie teilgenommen haben, liegen Daten zum Behandlungsende nach 52 Wochen vor, auf denen die vorliegende Bewertung basiert.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studien sowohl im Risankizumab- als auch im Ustekinumab-Arm gemäß dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation [10,11]. Gemäß der Fachinformation von Risankizumab bzw. Ustekinumab sollte jedoch bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Behandlung nach 16 bzw. 28 Wochen nicht angesprochen hat, ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Letzteres wird vom pU weder in den Studienunterlagen noch im Dossier adressiert. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass diese Abweichung keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Die primären Endpunkte beider Studien waren PASI 90 und ein sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 16. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Die Einschlusskriterien waren in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B eingeschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben.

Der pU gibt bei der Beschreibung des Studiendesigns der UltIMMa-Studien in Modul 4 B an, eine entsprechende Teilpopulation für Fragestellung B zu bilden. Er beruft sich dafür auf die länderspezifisch unterschiedliche Zulassung von Ustekinumab und schließt nur solche Patientinnen und Patienten ein, die gemäß der deutschen Zulassung für eine Therapie mit Ustekinumab geeignet sind (eine ausführliche Erläuterung findet sich in Abschnitt 2.6.4.1). Dem Vorgehen des pU wird unter der Annahme, dass die lokalen Zulassungen von Ustekinumab bei Einschluss konsequent eingehalten wurden, gefolgt.

Die vom pU gebildete Teilpopulation umfasst trotz dieses Vorgehens auch Patientinnen und Patienten, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (UltIMMa-1: n = 15; UltIMMa-2: n = 13) und somit nicht der vorliegenden Fragestellung B zuzuordnen sind. Der Anteil dieser therapienaiven Patientinnen und Patienten (10,8 %) macht jedoch weniger als 20 % der Teilpopulation aus und stellt die Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht infrage. Die vom pU gebildete Teilpopulation kann daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die für die Beantwortung der Fragestellung B herangezogene Teilpopulation entspricht für beide Studien etwa einem Drittel der ursprünglich auf die Studienarme randomisierten Patientinnen und Patienten. Sie umfasst n = 100 (UltIMMa-1) bzw. n = 90 (UltIMMa-2) Patientinnen und Patienten im Risankizumab-Arm und n = 34 (UltIMMa-1) bzw. n = 36 (UltIMMa-2) Patientinnen und Patienten im Ustekinumab-Arm.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B)

Studie Charakteristika Kategorie	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Ustekinumab
	N ^a = 100	N ^a = 34	N ^a = 90	N ^a = 36
Alter [Jahre], MW (SD)	50 (12)	47 (14)	45 (12)	47 (14)
Geschlecht [w / m], %	28 / 72	26 / 74	36 / 64	31 / 69
Gewicht, n (%)				
≤ 100 kg	81 (81,0)	28 (82,4)	67 (74,4)	27 (75,0)
> 100 kg	19 (19,0)	6 (17,6)	23 (25,6)	9 (25,0)
Ethnie, n (%)				
weiß	62 (62,0)	21 (61,8)	83 (92,2)	35 (97,2)
nicht weiß	38 (38,0)	13 (38,2)	7 (7,8)	1 (2,8)
geografische Region, n (%)				
USA	26 (26,0)	7 (20,6)	19 (21,1)	9 (25,0)
Asien	31 (31,0)	10 (29,4)	–	–
andere	43 (43,0)	17 (50,0)	71 (78,9)	27 (75,0)
Dauer der Erkrankung [Jahre], MW (SD)	19,2 (12,2)	16,6 (9,5)	20,6 (11,2)	21,7 (12,6)
bekannte PsA (diagnostiziert oder im Verdacht), n (%)	35 (35,0)	7 (20,6)	24 (26,7)	8 (22,2)
Nagelpsoriasis (NAPSI > 0), n (%)	68 (68,0)	25 (73,5)	50 (55,6)	22 (61,1)
Palmoplantare Psoriasis (PPASI > 0), n (%)	36 (36,0)	11 (32,4)	32 (35,6)	13 (36,1)
Kopfhautpsoriasis (PSSI > 0), n (%)	91 (91,0)	29 (85,3)	80 (88,9)	28 (77,8)
Gesicht- und Halspsoriasis, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Genitalpsoriasis, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
sPGA, n (%)				
moderat (3)	80 (80,0)	27 (79,4)	69 (76,7)	32 (88,9)
schwer (4)	20 (20,0)	7 (20,6)	21 (23,3)	4 (11,1)
PASI, MW (SD)	22,5 (9,1)	21,9 (8,1)	21,5 (7,8)	18,4 (6,9)
PASI ≥ 20, n (%)	k. A. ^b	k. A. ^b	k. A. ^b	k. A. ^b
DLQI, MW (SD)	12,2 (6,6)	12,6 (7,0)	13,7 (7,7)	11,5 (6,3)
DLQI > 10, n (%)	58 (58,0)	20 (58,8)	56 (62,2)	19 (52,8)
Vorbehandlung, n (%) ^c				
topische Therapie	30 (30,0)	12 (35,3)	8 (8,9)	3 (8,3)
Fototherapie / Fotochemotherapie	55 (55,0)	17 (50,0)	41 (45,6)	20 (55,6)
nicht biologische systemischer Therapie	63 (63,0)	20 (58,8)	63 (70,0)	26 (72,2)
Biologikatherapie	51 (51,0)	15 (44,1)	47 (52,2)	16 (44,4)
TNF-Antagonist	39 (39,0)	15 (44,1)	36 (40,0)	11 (30,6)
naiv zu systemischer Therapie, n (%)	10 (10,0)	5 (14,7)	11 (12,2)	2 (5,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekizumab	Risankizumab	Ustekizumab
	N ^a = 100	N ^a = 34	N ^a = 90	N ^a = 36
Therapieabbruch, n (%)	3 (3,0) ^d	2 (5,9) ^d	1 (1,1) ^d	5 (11,7) ^d
Studienabbruch, n (%)	2 (2,0) ^d	3 (8,8) ^d	2 (2,2) ^d	4 (11,1) ^d

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: Anteil Patientinnen und Patienten mit PASI \geq 19,4 (Median der gepoolten Populationen von UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zu Studienbeginn): 54 (54,0 %) vs. 17 (50,0 %) im Risankizumab- bzw. Ustekinumab-Arm der Studie UltIMMa-1 und 49 (54,4 %) vs. 11 (30,6 %) im Risankizumab- bzw. Ustekinumab-Arm der Studie UltIMMa-2
c: Mehrfachbenennung möglich
d: eigene Berechnung
BSA: Body Surface Area (Körperoberfläche); DLQI: Dermatology Life Quality Index; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; sPGA: Static Physician's Global Assessment; vs.: versus; w: weiblich

Die Patientencharakteristika der Teilpopulationen sind sowohl zwischen den Studien als auch den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. In beiden Studien waren die Teilnehmenden im Mittel etwa 47 Jahre alt, mehrheitlich männlich und weiß. Bei den Krankheitsmerkmalen zeigten sich Unterschiede bei dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit bekannter Psoriasis-Arthritis. Dabei lag der Anteil im Risankizumab-Arm der UltIMMa-1 Studie höher als im Ustekinumab-Arm. In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn eingeschlossen, wobei der mittlere Anteil in der Studie UltIMMa-1 höher war als in der Studie UltIMMa-2. Bezüglich der Vorbehandlung zeigen sich sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den jeweiligen Studienarmen leichte Imbalancen. So wurden in der Studie UltIMMa-1 mehr Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor bereits eine topische Therapie (UltIMMa-1: etwa 33 % vs. UltIMMa-2 etwa 9 %) erhalten hatten. Eine nicht biologische systemische Therapie haben in der Studie UltIMMa-1 im Mittel ca. 60 % der Patientinnen und Patienten erhalten, in der Studie UltIMMa-2 im Mittel ca. 70 % der Patientinnen und Patienten.

In Bezug auf die Anzahl der Therapie- und Studienabbrecher lag der Anteil im Risankizumab-Arm in beiden Studien jeweils bei ca. 2 %, im Ustekinumab-Arm bei 6 bis 9 % in der Studie UltIMMa-1 und etwa 11 % in der Studie UltIMMa-2.

Zusammenfassend sind die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulationen trotz der genannten Imbalancen sowohl zwischen den einzelnen Studienarmen als auch zwischen den Studien hinreichend ausgewogen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
UltIMMa-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
UltIMMa-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission (PASI 100)
 - patientenberichtete Symptomfreiheit
 - Juckreiz (Psoriasis-Symptom-Scale[PSS]-Juckreiz 0)
 - Schmerzen (PSS-Schmerz 0)
 - Rötung (PSS-Rötung 0)
 - Brennen (PSS-Brennen 0)
 - weitere patientenberichtete Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung, Blutungen)
 - Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI 0])

- Erscheinungsfreiheit der Nägel (Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI 0])
- Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index [PPASI 0])
- Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Dermatology Life Quality Index (DLQI 0 oder 1)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Für die Nutzenbewertung werden Ergebnisse zu Woche 52 herangezogen. Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte betrachtet (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B)

Studie	Endpunkte														
	Gesamt mortalität	Remission (PASI 100) ^a	Juckreiz (PSS-Juckreiz 0)	Schmerz (PSS-Schmerz 0)	Rötung (PSS-Rötung 0)	Brennen (PSS-Brennen 0)	Weitere patientenberichtete Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung, Blutungen)	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)	Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0)	Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)
UltIMMa-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	nein ^{c, d}	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja
UltIMMa-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	nein ^{c, d}	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja

a: Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn
b: keine Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
d: Die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn werden ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 13).

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B)

Studie	Studienebene	Endpunkte														
		Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Juckreiz (PSS-Juckreiz 0)	Schmerz (PSS-Schmerz 0)	Rötung (PSS-Rötung 0)	Brennen (PSS-Brennen 0)	Weitere patientenberichtete Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung, Blutungen)	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)	Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0)	Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)
UltIMMa-1	N	N	H ^b	H ^b	H ^b	H ^b	H ^b	– ^c	H ^d	– ^e	– ^e	H ^f	H ^f	N	N	N
UltIMMa-2	N	N	H ^b	H ^b	H ^b	H ^b	H ^b	– ^c	H ^{b, d}	– ^e	– ^e	H ^f	H ^f	N	N	N

a: Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn
b: hohe und differenzielle Anteile an Patientinnen und Patienten, die mittels NRI ersetzt wurden (siehe Abschnitt 2.6.4.2 und Tabelle 20)
c: keine Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
d: Die Auswertung umfasst nur Patientinnen und Patienten mit PSSI > 0 zu Baseline. Es ergeben sich hohe und differenzielle Anteile an fehlenden Patientinnen und Patienten (Risankizumab vs. Ustekinumab: UltIMMa-1 9 % vs. 14,7 %; UltIMMa-2 11,1 % vs. 22,2 %).
e: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
f: differenzielle Anteile an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 (siehe Abschnitt 2.6.4.2 und Tabelle 20)

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PSSI Psoriasis Scalp Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Gesamtmortalität und den Endpunkten zu Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen) als hoch eingestuft. Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten beider Studien als niedrig bewertet.

Für die Endpunkte der patientenberichteten Symptomfreiheit (PSS-Juckreiz 0, PSS-Schmerz 0, PSS-Rötung 0 und PSS-Brennen 0) und der Remission (PASI 100) in beiden Studien sowie der

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) in der Studie UltIMMa-2 ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen und differenziellen Anteils an Patientinnen und Patienten, die mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt wurden. Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial in der Studie UltIMMa-1 und zusätzlich in der Studie UltIMMa-2 durch den hohen und differenziellen Anteil an fehlenden Patientinnen und Patienten. Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen über die EQ-5D VAS sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen über den DLQI ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial in beiden Studien aufgrund der differenziellen Anteile an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52. Für Endpunkte zur weiteren patientenberichteten Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen) liegen keine Daten vor. Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0) liegen keine verwertbaren Daten vor. Eine ausführliche Kommentierung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.6.4.2.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 bis Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zu Woche 52 zum Vergleich von Risankizumab mit Ustekinumab bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Endpunkte zum PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt, für die Ableitung des Zusatznutzens wird primär die Remission (PASI 100) herangezogen. Zudem werden die Ergebnisse zur Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0) für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis an den Fingernägeln zu Studienbeginn (NAPSI-Finger > 0) ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Forest Plots zu selbstberechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang B.2. Tabellen zu häufigen UEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang B.3 dargestellt. Da die Häufigkeit der in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 aufgetretenen SUEs gering war und keine Ereignisse vorliegen, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind, wird auf die Darstellung der Häufigkeiten der SUEs verzichtet.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab, (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Woche 52					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
UltIMMa-1	100	0 (0)	34	0 (0)	n. b.
UltIMMa-2	90	0 (0)	36	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
Morbidität					
Hautsymptomatik					
Remission (PASI 100) ^b					
UltIMMa-1	100	64 (64,0)	34	5 (14,7)	4,47 [1,97; 10,14]; < 0,001
UltIMMa-2	90	56 (62,2)	36	11 (30,6)	2,07 [1,24; 3,47]; 0,006
Gesamt ^c					2,80 [1,80; 4,36]; < 0,001
<i>Remission (PASI 100) – Sensitivitätsanalyse (LOCF), ergänzend dargestellt^d</i>					
UltIMMa-1	100	64 (64,0)	34	6 (17,6)	3,71 [1,78; 7,76]; < 0,001
UltIMMa-2	90	58 (64,4)	35	12 (34,3)	1,92 [1,19; 3,10]; 0,007
Gesamt ^c					2,49 [1,66; 3,75]; < 0,001
<i>Remission (PASI 100) – Sensitivitätsanalyse (MI), ergänzend dargestellt^e</i>					
UltIMMa-1	100	64 (64,0)	34	5 (14,7)	4,46 [1,97; 10,12]; < 0,001
UltIMMa-2	90	56,2 (62,4)	36	11 (30,6)	2,08 [1,24; 3,48]; 0,005
Gesamt ^c					2,81 [1,80; 4,36]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab, (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
<i>PASI 90 (ergänzend dargestellt)^b</i>					
<i>UltIMMa-1</i>	100	86 (86,0)	34	13 (38,2)	2,27 [1,47; 3,50]; < 0,001
<i>UltIMMa-2</i>	90	74 (82,2)	36	17 (47,2)	1,74 [1,21; 2,48]; 0,003
<i>Gesamt^c</i>					1,97 [1,49; 2,60]; < 0,001
<i>PASI 75 (ergänzend dargestellt)^b</i>					
<i>UltIMMa-1</i>	100	92 (92,0)	34	25 (73,5)	1,25 [1,01; 1,54] 0,036 ^f
<i>UltIMMa-2</i>	90	85 (94,4)	36	28 (77,8)	1,21 [0,96; 1,53]; 0,110
<i>Gesamt^c</i>					1,24 [1,08; 1,43]; 0,002
patientenberichtete Symptombefreiheit					
PSS-Juckreiz 0 ^b					
<i>UltIMMa-1</i>	100	69 (69,0)	34	13 (38,2)	1,76 [1,13; 2,75]; 0,013
<i>UltIMMa-2</i>	90	67 (74,4)	36	14 (38,9)	1,90 [1,25; 2,90]; 0,003
<i>Gesamt</i>					1,85 [1,36; 2,51]; < 0,001
PSS-Schmerz 0 ^b					
<i>UltIMMa-1</i>	100	82 (82,0)	34	17 (50,0)	1,59 [1,13; 2,25]; 0,008
<i>UltIMMa-2</i>	90	75 (83,3)	36	21 (58,3)	1,41 [1,06; 1,88]; 0,018
<i>Gesamt</i>					1,49 [1,20; 1,86]; < 0,001
PSS-Rötung 0 ^b					
<i>UltIMMa-1</i>	100	68 (68,0)	34	12 (35,3)	1,97 [1,23; 3,16]; 0,005
<i>UltIMMa-2</i>	90	68 (75,6)	36	15 (41,7)	1,82 [1,22; 2,71] 0,003
<i>Gesamt</i>					1,85 [1,37; 2,52]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab, (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
PSS-Brennen 0 ^b					
UltIMMa-1	100	85 (85,0)	34	23 (67,6)	1,26 [0,98; 1,61]; 0,070 ^f
UltIMMa-2	90	77 (85,6)	36	21 (58,3)	1,47 [1,10; 1,96]; 0,009
Gesamt					1,34 [1,11; 1,63]; 0,002
weitere patientenberichtete Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung, Blutungen)			keine Daten erhoben ^g		
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0)			keine verwertbaren Daten ^h		
Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0)			keine verwertbaren Daten ⁱ		
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) ^{b,j}					
UltIMMa-1	91	77 (84,6)	29	15 (51,7)	1,60 [1,11; 2,31]; 0,011
UltIMMa-2	80	66 (82,5)	28	17 (60,7)	1,37 [1,00; 1,87]; 0,052
Gesamt ^c					1,48 [1,17; 1,88]; 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1) ^b					
UltIMMa-1	100	75 (75,0)	34	19 (55,9)	1,30 [0,96; 1,75]; 0,089
UltIMMa-2	90	69 (76,7)	36	17 (47,2)	1,63 [1,14; 2,34]; 0,008
Gesamt ^c					1,47 [1,16; 1,86]; 0,001
Nebenwirkungen					
<i>UEs (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>UltIMMa-1</i>	<i>100</i>	<i>71 (71,0)</i>	<i>34</i>	<i>28 (82,4)</i>	–
<i>UltIMMa-2</i>	<i>90</i>	<i>63 (70,0)</i>	<i>36</i>	<i>28 (77,8)</i>	–

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab, (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Nebenwirkungen					
SUEs					
UltIMMa-1	100	8 (8,0)	34	3 (8,8)	0,91 [0,25; 3,22]; 0,880
UltIMMa-2	90	6 (6,7)	36	3 (8,3)	0,80 [0,21; 3,03]; 0,742
Gesamt ^c					0,85 [0,34; 2,14]; 0,738
Abbruch wegen UEs					
UltIMMa-1	100	1 (1,0)	34	1 (2,9)	0,34 [0,02; 5,29]; 0,441
UltIMMa-2	90	0 (0,0)	36	1 (2,8)	0,14 [0,01; 3,25]; 0,218
Gesamt ^c					0,18 [0,02; 1,95]; 0,159
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)					
UltIMMa-1	100	47 (47,0)	34	16 (47,1)	1,00 [0,66; 1,51]; > 0,999 ^k
UltIMMa-2	90	43 (47,8)	36	17 (47,2)	1,01 [0,67; 1,52]; 0,978 ^k
Gesamt					1,01 [0,75; 1,34]; 0,971 ^l

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab, (Fragestellung B) (Fortsetzung)

<p>a: RR und KI aus generalisiertem linearem Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Log-Link für die Berechnung des RR. Für die Metaanalyse wurde noch zusätzlich die Variable Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.</p> <p>b: fehlende Werte mittels NRI ersetzt</p> <p>c: berechnet aus IPD-Metaanalyse mit festem Effekt</p> <p>d: fehlende Werte mittels LOCF ersetzt</p> <p>e: fehlende Werte mittels MI ersetzt</p> <p>f: Das Modell hat nicht konvergiert, daher wurde das Modell ohne Stratifizierungsvariablen berechnet.</p> <p>g: Für weitere Endpunkte zur patientenberichteten Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen) liegen im Dossier des pU keine Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).</p> <p>h: Ausgewertet wurden nur die Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie eine palmoplantare Beteiligung hatten (PPASI > 0). Das entsprach nur etwa einem Drittel der ITT-Population (siehe Tabelle 8).</p> <p>i: Ausgewertet wurden nur die Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Fingernägel hatten (NAPSI-Finger > 0). Das entsprach nur etwa 64 % der ITT-Population (siehe Tabelle 8). Die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn werden ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 13).</p> <p>j: Ausgewertet wurden nur die Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Kopfhaut hatten (PSSI > 0). Das entsprach > 80 % der ITT-Population (UltIMMa-1: 91,0 % im Risankizumab-Arm und 85,3 % im Ustekinumab-Arm; UltIMMa-2: 88,9 % im Risankizumab-Arm und 77,8 % im Ustekinumab-Arm).</p> <p>k: eigene Berechnung; asymptotisches 95 %-KI; p-Wert aus unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode nach [12])</p> <p>l: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel und Haenszel</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; IPD: individuelle Patientendaten; ITT: Intention to treat; LOCF: Last Observation carried forward; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Tabelle 13: Ergänzende Darstellung der Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidität [NAPSI], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Woche 52					
Morbidität					
<i>Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0^b, ergänzend dargestellt</i>					
<i>UltIMMa-1</i>	68	34 (50,0)	25	10 (40,0)	1,22 [0,72; 2,06]; 0,454
<i>UltIMMa-2</i>	50	31 (62,0)	22	9 (40,9)	1,52 [0,89; 2,60]; 0,124
<i>Gesamt^c</i>					1,38 [0,95; 2,01]; 0,090
<p>a: RR und KI aus generalisiertem linearem Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Log-Link für die Berechnung des RR. Für die Metaanalyse wurde noch zusätzlich die Variable Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.</p> <p>b: fehlende Werte mittels NRI ersetzt</p> <p>c: berechnet aus Metaanalyse</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^c)							
UltIMMa-1	99	65,95 (23,07)	12,12 (1,63)	33	70,67 (18,16)	6,14 (2,45)	5,98 [0,84; 11,13] 0,023
UltIMMa-2	90	66,46 (21,72)	15,80 (1,58)	34	70,50 (21,81)	13,82 (2,48)	1,97 [-3,37; 7,32] 0,466
Gesamt ^d							4,30 [0,56; 8,04] 0,025 Hedges' g: 0,32 [0,04; 0,60]
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Effektschätzung basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Metaanalyse ist zusätzlich noch die Variable Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt. c: positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; positiver Gruppenunterschied bedeutet Vorteil für Risankizumab d: berechnet aus Metaanalyse ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können bei metaanalytischer Zusammenfassung der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 für die Endpunkte Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für alle anderen Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und fehlender Sensitivitätsanalysen maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitte 2.4.2.2 und 2.6.4.3.1).

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis Woche 52 traten in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU beschreibt ebenfalls, dass in den beiden UltIMMa-Studien in der relevanten Teilpopulation keine Todesfälle aufgetreten sind. Der pU beansprucht keinen Zusatznutzen.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab.

Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund des hohen und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteils an ersetzten Werten potenziell hoch verzerrt. Aus diesem Grund werden für die Responderanalysen zu Woche 52 zusätzlich die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen (Last Observation carried forward [LOCF] und Multiple Imputation [MI]) betrachtet (siehe Abschnitt 2.6.4.3.1). Die Ergebnisse dieser Analysen sind von vergleichbarer Größenordnung und zeigen weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Risankizumab. Das Ergebnis ist somit robust, sodass trotz des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen wird.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Remission ein Beleg für einen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der dabei sowohl Analysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Remission als auch zur Zeit bis zum Erreichen einer Remission heranzieht.

Patientenberichtete Symptombefreiheit (Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz und PSS-Brennen)

Für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz und PSS-Brennen der patientenberichteten Symptombefreiheit zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab. Allerdings liegt für alle 3 Endpunkte jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten unter 40 Jahren und ab 65 Jahren jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten zwischen 40 und 64 Jahren ergibt sich für diese Endpunkte unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der Effektmodifikationen bei der Ableitung des Zusatznutzens unberücksichtigt lässt. Der pU leitet aus der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz und PSS-Brennen der patientenberichteten Symptombefreiheit jeweils Belege für einen Zusatznutzen für die gesamte Teilpopulation ab. Bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt er dabei die Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Symptombefreiheit sowie für den Endpunkt PSS-Juckreiz zusätzlich die Zeit bis zum Erreichen einer Symptombefreiheit.

Patientenberichtete Symptomfreiheit (PSS-Rötung)

Für den Endpunkt PSS-Rötung zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab. Allerdings liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorbehandlung mit Biologika vor (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Daraus ergibt sich für nicht mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten ergibt sich für diesen Endpunkt unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der Effektmodifikationen bei der Ableitung des Zusatznutzens unberücksichtigt lässt. Der pU leitet aus der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 für den Endpunkt PSS-Rötung einen Beleg für einen Zusatznutzen für die gesamte Teilpopulation ab.

Weitere patientenberichtete Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen)

Für weitere Endpunkte der patientenberichteten Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen) liegen im Dossier des pU keine Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Es ergibt sich für weitere Endpunkte der patientenberichteten Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU hat keine Daten zur weiteren patientenberichteten Symptomatik erhoben und äußert sich im Dossier daher nicht dazu.

Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0) liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU zieht für seine Auswertungen jeweils die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die zu Studienbeginn eine palmoplantare Psoriasis (PPASI > 0) hatten. Diese Auswertungen berücksichtigen einen bedeutenden Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht und sind daher für die Ableitung des Zusatznutzens ungeeignet (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Es ergibt sich für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser die Ergebnisse aus der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit PPASI 0 zwar betrachtet, den Endpunkt dann aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab. Es ergibt sich für diesen Endpunkt unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aus der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0) liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU zieht für seine Auswertungen jeweils die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die zu Studienbeginn eine Nagelpsoriasis (NAPSI-Finger > 0) hatten. Diese Auswertungen berücksichtigen einen bedeutenden Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht und sind daher für die Ableitung des Zusatznutzens ungeeignet (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Es ergibt sich für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser die Ergebnisse aus der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zum NAPSI-Finger 0 zwar betrachtet, den Endpunkt dann aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab. Zudem liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Daraus ergibt sich für Frauen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt. Für Männer ergibt sich für diesen Endpunkt unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der Effektmodifikationen bei der Ableitung des Zusatznutzens unberücksichtigt lässt. Der pU betrachtet zwar die Ergebnisse aus der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zum Gesundheitszustand, zieht den Endpunkt aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI (0 oder 1)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von

Risankizumab. Es ergibt sich für diesen Endpunkt unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aus der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet. Bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt er dabei neben den Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI (0 oder 1) auch die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI (0 oder 1).

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigen sich in der Metaanalyse der Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies entspricht für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs der Einschätzung des pU, der aus der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 für diese Endpunkte keinen Zusatznutzen ableitet. Der Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen wird vom pU nicht in seine Bewertung eingeschlossen.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.6.4.3.4):

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 40 / ≥ 40 bis < 65 / ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (weiß / nicht weiß)
- Krankheitsschwere (sPGA 3 / 4)
- Vorbehandlung mit Biologika (ja / nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten und relevanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab, (Fragestellung B)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Morbidität						
Patientenberichtete Symptombefreiheit – PSS-Juckreiz 0						
Alter						
UltIMMa-1						
< 40 Jahre	22	17 (77,3)	12	7 (58,3)	1,32 [0,78; 2,25]	0,298
≥ 40 – < 65 Jahre	70	47 (67,1)	19	4 (21,1)	3,19 [1,31; 7,74]	0,010
≥ 65 Jahre	8	5 (62,5)	3	2 (66,7)	0,94 [0,36; 2,46]	0,896
UltIMMa-2						
< 40 Jahre	34	27 (79,4)	10	8 (80,0)	0,99 [0,70; 1,41]	0,967
≥ 40 – < 65 Jahre	51	35 (68,6)	21	4 (19,0)	3,60 [1,46; 8,87]	0,005
≥ 65 Jahre	5	5 (100,0)	5	2 (40,0)	k. A.	
Gesamt ^b					Interaktion:	0,004
< 40 Jahre					1,12 [0,81; 1,55]	0,501
≥ 40 – < 65 Jahre					3,40 [1,80; 6,39]	< 0,001
≥ 65 Jahre					1,83 [0,24; 14,04]	0,561
Patientenberichtete Symptombefreiheit – PSS-Schmerz 0						
Alter						
UltIMMa-1						
< 40 Jahre	22	19 (86,4)	12	8 (66,7)	1,30 [0,84; 2,00]	0,241
≥ 40 – < 65 Jahre	70	57 (81,4)	19	7 (36,8)	2,21 [1,21; 4,02]	0,009
≥ 65 Jahre	8	6 (75,0)	3	2 (66,7)	1,12 [0,46; 2,75]	0,796
UltIMMa-2						
< 40 Jahre	34	28 (82,4)	10	9 (90,0)	0,92 [0,71; 1,19]	0,501
≥ 40 – < 65 Jahre	51	42 (82,4)	21	8 (38,1)	2,16 [1,24; 3,78]	0,007
≥ 65 Jahre	5	5 (100,0)	5	4 (80,0)	k. A.	
Gesamt ^b					Interaktion:	0,008
< 40 Jahre					1,07 [0,81; 1,41]	0,633
≥ 40 – < 65 Jahre					2,18 [1,45; 3,29]	< 0,001
≥ 65 Jahre					1,23 [0,44; 3,40]	0,692

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab, (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Morbidität						
Patientenberichtete Symptombefreiung – PSS-Brennen 0						
Alter						
UltIMMa-1						
< 40 Jahre	22	19 (86,4)	12	9 (75,0)	1,15 [0,80; 1,66]	0,450
≥ 40 – < 65 Jahre	70	59 (84,3)	19	11 (57,9)	1,46 [0,98; 2,16]	0,063
≥ 65 Jahre	8	7 (87,5)	3	3 (100,0)	k. A.	
UltIMMa-2						
< 40 Jahre	34	28 (82,4)	10	9 (90,0)	0,92 [0,71; 1,19]	0,501
≥ 40 – < 65 Jahre	51	44 (86,3)	21	9 (42,9)	2,01 [1,21; 3,34]	0,007
≥ 65 Jahre	5	5 (100,0)	5	3 (60,0)	k. A.	
Gesamt ^b					Interaktion:	0,040
< 40 Jahre					1,02 [0,80; 1,30]	0,876
≥ 40 – < 65 Jahre					1,70 [1,24; 2,35]	0,001
≥ 65 Jahre					1,23 [0,80; 1,89] ^c	0,344
Patientenberichtete Symptombefreiung – PSS-Rötung 0						
Vorbehandlung mit Biologika						
UltIMMa-1						
ja	51	35 (68,6)	15	4 (26,7)	2,57 [1,09; 6,08]	0,031
nein	49	33 (67,3)	19	8 (42,1)	1,60 [0,91; 2,81]	0,102
UltIMMa-2						
ja	47	33 (70,2)	16	3 (18,8)	3,74 [1,33; 10,56]	0,013
nein	43	35 (81,4)	20	12 (60,0)	1,36 [0,92; 1,99]	0,121
Gesamt ^b					Interaktion:	0,029
ja					3,07 [1,58; 5,98]	< 0,001
nein					1,44 [1,04; 1,99]	0,027
a: aus generalisiertem linearem Modell mit Behandlung und Studie als Kovariablen mit einem, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR						
b: berechnet aus Metaanalyse						
c: Modell hat nicht konvergiert, daher wurde das Modell ohne Studie als Kovariable berechnet						
ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab, (Fragestellung B)

Endpunkt Merkmal	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab	
	Studie Subgruppe	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidität								
Gesundheitszustand (EQ-5D)^c								
Geschlecht								
UltIMMa-1								
Frauen	28	62,00 (23,39)	16,69 (2,56)	8	70,38 (24,47)	11,45 (4,82)	5,24 [-5,92; 16,39]; 0,347	
Männer	71	67,51 (22,92)	14,62 (1,54)	25	70,76 (16,28)	8,13 (2,61)	6,48 [0,46; 12,50]; 0,035	
UltIMMa-2								
Frauen	32	64,94 (21,95)	13,34 (2,66)	11	73,18 (24,45)	20,93 (4,56)	-7,59 [-18,32; 3,14]; 0,161	
Männer	58	67,29 (21,74)	17,83 (1,55)	23	69,22 (20,89)	10,05 (2,46)	7,78 [1,99; 13,56]; 0,009	
Gesamt ^d							Interaktion:	p-Wert = 0,020
Frauen								-1,94 [-9,82; 5,94]; 0,625
Männer								7,04 [2,84; 11,24]; 0,001
							Hedges' g: 0,55 [0,22; 0,89]	
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.								
b: Effektschätzung basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Metaanalyse ist zusätzlich noch die Variable Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt.								
c: positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; positiver Gruppenunterschied bedeutet Vorteil für Risankizumab								
d: berechnet aus Metaanalyse								
ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus								

Morbidität

Patientenberichtete Symptomfreiheit (Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz und PSS-Brennen)

Für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz und PSS-Brennen der patientenberichteten Symptomfreiheit liegt in der Metaanalyse der Studien jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahren und ≥ 65 Jahren zeigt sich

dabei jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz und PSS-Brennen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten zwischen 40 und 64 Jahren zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Daraus ergibt sich für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz und PSS-Brennen unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens Effektmodifikationen unberücksichtigt lässt.

Patientenberichtete Symptomfreiheit (PSS-Rötung)

Für den Endpunkt PSS-Rötung liegt in der Metaanalyse der Studien eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorbehandlung mit Biologika vor. Für Patientinnen und Patienten, die nicht mit Biologika vorbehandelt wurden, zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieser ist allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens Effektmodifikationen unberücksichtigt lässt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS liegt in der Metaanalyse der Studien eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für Frauen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Da das Konfidenzintervall für Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$ liegt, wird dies als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für Männer ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens Effektmodifikationen unberücksichtigt lässt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Remission (PASI 100)

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die für Patientinnen und Patienten aufgrund der Lokalisation der Läsionen und der Ausprägung der Symptomatik sehr belastend und schwerwiegend sein kann. Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei der Remission (PASI 100) handelt, hängt daher von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab, insbesondere der Schwere und des Grads der Beeinträchtigung durch ihre Symptome, die mit PASI gemessen werden (Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Plaques).

Für die Einschätzung der Schwere der Symptome wird auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen. Dabei liegt der mediane PASI-Wert zu Studienbeginn in allen Studienarmen unterhalb von 20 (UltIMMa-1: 18,05 in beiden Studienarmen; UltIMMa-2: 18,50 im Risankizumab-Arm versus 16,40 im Ustekinumab-Arm). Die PASI-Werte liegen damit für die Mehrheit der Teilnehmenden eher in einem nicht schwerwiegenden Bereich [14,15]. Daher wird der Endpunkt Remission (PASI 100) für diese Patientinnen und Patienten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Diese Einordnung weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für den Endpunkt Remission keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vornimmt.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur patientenberichteten Symptomfreiheit (Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Rötung, PSS-Schmerz und PSS-Brennen)

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei den Endpunkten PSS-Juckreiz, PSS-Rötung, PSS-Schmerz und PSS-Brennen handelt, hängt ebenso wie für den Endpunkt Remission (PASI 100) bereits beschrieben von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab. Die jeweiligen Symptome (Juckreiz, Rötung, Schmerz und Brennen) werden anhand einer 5-Punkte-Skala bewertet, wobei 0 für keine Symptome und 4 für sehr schwere Symptome steht. Da jedoch nicht genügend Informationen über die Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn vorliegen und der pU ebenfalls keine Informationen zu der Einordnung des Schweregrads der einzelnen Symptome vorlegt, werden die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Rötung, PSS-Schmerz und PSS-Brennen in die Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Diese Einordnung weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Rötung, PSS-Schmerz und PSS-Brennen keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vornimmt.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei dem Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut handelt, hängt ebenso wie für den Endpunkt Remission (PASI 100) bereits beschrieben von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab. Der PSSI ist ein Instrument zur Beurteilung der Kopfhautpsoriasis, wobei die Symptome Rötung, Induration und Schuppung beurteilt und der Anteil der betroffenen Kopfhaut ermittelt wird. Der PSSI kann dabei Werte zwischen 0 und 72 annehmen.

Für die Einschätzung der Schwere der Kopfhautpsoriasis gibt es für den PSSI jedoch keine Informationen, ab wann dieser als schwer einzuordnen ist. Da der pU ebenfalls keine Informationen zu der Einordnung des Schweregrads vorlegt, wird der Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut ermittelt über den PSSI 0 in die Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Diese Einordnung weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vornimmt.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ermittelt über die VAS des EQ-5D gibt es im Dossier keinen Hinweis, dass es sich um schwere oder schwerwiegende Symptome handelt. Da der pU ebenfalls keine Informationen zu der Einordnung des Schweregrads vorlegt, wird der Endpunkt Gesundheitszustand in die Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Diese Einordnung weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für den Endpunkt Gesundheitszustand ermittelt über die EQ-5D VAS keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vornimmt.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Risankizumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD zu Woche 52 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (PASI 100) Hauptanalyse – NRI	62,2–64,0 % vs. 14,7–30,6 % ^c RR: 2,80 [1,80; 4,36]; RR: 0,36 [0,23; 0,56] ^d p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Sensitivitätsanalyse – LOCF	64,0–64,4 % vs. 17,6–34,3 % ^c RR: 2,49 [1,66; 3,75]; RR: 0,40 [0,27; 0,60] ^d p < 0,001	
Sensitivitätsanalyse – MI	62,4–64,0 % vs. 14,7–30,6 % ^c RR: 2,81 [1,8; 4,36]; RR: 0,36 [0,23; 0,56] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	
PSS-Juckreiz 0 Alter < 40 Jahre	77,3–79,4 % vs. 58,3–80,0 % ^c RR: 1,12 [0,81; 1,55]; p = 0,501	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 40 – < 65 Jahre	67,1–68,6 % vs. 19,0–21,1 % ^c RR: 3,40 [1,80; 6,39]; RR: 0,29 [0,16; 0,56] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	62,5–100,0 % vs. 40,0–66,7 % ^c RR: 1,83 [0,24; 14,04]; p = 0,561	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Risankizumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD zu Woche 52 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
PSS-Schmerz 0 Alter < 40 Jahre	82,4–86,4 % vs. 66,7–90,0 % ^c RR: 1,07 [0,81; 1,41]; p = 0,633	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 40 – < 65 Jahre	81,4–82,4 % vs. 36,8–38,1 % ^c RR: 2,18 [1,45; 3,29]; RR: 0,46 [0,30; 0,69] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	75,0–100,0 % vs. 66,7–80,0 % ^c RR: 1,23 [0,44; 3,40]; p = 0,692	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PSS-Rötung 0 Vorbehandlung mit Biologika ja	68,6–70,2 % vs. 18,8–26,7 % ^c RR: 3,07 [1,58; 5,98]; RR: 0,33 [0,17; 0,63] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
nein	67,3–81,4 % vs. 42,1–60,0 % ^c RR: 1,44 [1,04; 1,99]; RR: 0,69 [0,50; 0,96] ^d p = 0,027	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Risankizumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD zu Woche 52 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
PSS-Brennen 0 Alter < 40 Jahre	82,4–86,4 % vs. 75,0–90,0 % ^c RR: 1,02 [0,80; 1,30]; p = 0,876	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 40 – < 65 Jahre	84,3–86,3 % vs. 42,9–57,9 % ^c RR: 1,70 [1,24; 2,35]; RR: 0,59 [0,43; 0,81] ^d p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	87,5–100,0 % vs. 60,0–100,0 % ^c RR: 1,23 [0,80; 1,89]; p = 0,344	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
weitere patientenberichtete Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen)	keine Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)	82,5–84,6 % vs. 51,7–60,7 % ^c RR: 1,48 [1,17; 1,88]; RR: 0,68 [0,53; 0,85] ^d p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Geschlecht Frauen	62,00–64,94 vs. 70,38–73,18 ^c MD: -1,94 [-9,82; 5,94]; p = 0,625	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Männer	67,29–67,51 vs. 69,22–70,76 ^c MD: 7,04 [2,84; 11,24]; p = 0,001 Hedges' g: 0,55 [0,22; 0,89] ^f Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Risankizumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD zu Woche 52 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI (0 oder 1)	75,0–76,7 % vs. 47,2–55,9 % ^c RR: 1,47 [1,16; 1,86]; RR: 0,68 [0,54; 0,86] ^d p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Nebenwirkungen		
SUEs	6,7–8,0 % vs. 8,3–8,8 % ^c RR: 0,85 [0,34; 2,14]; p = 0,738	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0–1,0 % vs. 2,8–2,9 % ^c RR: 0,18 [0,02; 1,95]; p = 0,159	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	47,0–47,8 % vs. 47,1–47,2 % ^c RR: 1,01 [0,75; 1,34]; p = 0,971	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. f: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [–0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; NAPS: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab (Fragestellung B)

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität - nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Remission (PASI 100): Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ patientenberichtete Symptommfreiheit (PSS-Juckreiz 0) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter $\geq 40 - < 65$ Jahre: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ patientenberichtete Symptommfreiheit (PSS-Schmerz 0) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter $\geq 40 - < 65$ Jahre: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ patientenberichtete Symptommfreiheit (PSS-Brennen 0) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter $\geq 40 - < 65$ Jahre: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ patientenberichtete Symptommfreiheit (PSS-Rötung 0) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Vorbehandlung mit Biologika (ja): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Männer: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLQI (0 oder 1): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte – teilweise nur in Subgruppen – mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Beleg oder Hinweis) für Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Ausmaß reicht dabei von beträchtlich bis gering bzw. ist nicht quantifizierbar. Für die Remission (PASI 100) ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusammenfassend ergibt sich daher für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

UltIMMa-1

AbbVie. BI 655066 (risankizumab) compared to placebo and active comparator (ustekinumab) in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.06.2019 [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684370>.

AbbVie. BI 655066 (risankizumab) compared to placebo and active comparator (ustekinumab) in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.06.2019 [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02684370?view=results>.

AbbVie. ABBV-066 (risankizumab) versus ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for maintenance use in moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1): study UltIMMa-1; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

AbbVie. BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for maintenance use in moderate to severe plaque type psoriasis: study UltIMMa-1; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

AbbVie. BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for maintenance use in moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1): study UltIMMa-1; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Boehringer Ingelheim. BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for maintenance use in moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005117-23.

Boehringer Ingelheim. BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for maintenance use in moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.06.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005117-23/results>.

Boehringer Ingelheim. BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for maintenance use in moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1): study UltIMMa-1; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet 2018; 392(10148): 650-661.

UltIMMa-2

AbbVie. BI 655066 compared to placebo & active comparator (ustekinumab) in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.07.2019 [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684357>.

AbbVie. BI 655066 compared to placebo & active comparator (ustekinumab) in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.07.2019 [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02684357>.

AbbVie. BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for maintenance use in moderate to severe plaque type psoriasis-2: study UltIMMa-2; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

AbbVie. ABBV-066 (risankizumab) versus ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for maintenance use in moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2): study UltIMMa-2; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

AbbVie. BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for maintenance use in moderate to severe plaque type psoriasis-2: study UltIMMa-2; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Boehringer Ingelheim. BI 655066 versus ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for maintenance use in moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003622-13.

Boehringer Ingelheim. BI 655066 versus ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for maintenance use in moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.06.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003622-13/results>.

Boehringer Ingelheim. BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for maintenance use in moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2): study UltIMMa-2; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet 2018; 392(10148): 650-661.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab	Zusatznutzen nicht belegt
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen

Der pU benennt für die von ihm formulierte Fragestellung A (erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen) Fumarsäureester oder Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Fototherapie (NB-UV-B, Fotoletherapie) oder Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapien. Aus den Optionen wählt er Fumarsäureester aus.

Dies entspricht allerdings nicht der Festlegung des G-BA, der für Fragestellung A (erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen) als zweckmäßige Vergleichstherapien Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab festgelegt hat.

Der pU untersucht damit insgesamt eine andere Fragestellung als der G-BA und benennt Fumarsäureester als Vergleichstherapie für eine andere Patientenpopulation. Die Abweichungen werden im Folgenden für die Vergleichstherapie und in Abschnitt 2.6.2 für die Patientenpopulation näher erläutert.

Der pU beschreibt in Modul 3 A seines Dossiers, dass der G-BA ihn im Rahmen einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse am 12.09.2018 über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert habe. Gemäß dieser Information ist Fumarsäureester nicht mehr Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen. Der pU argumentiert hierzu, dass diese Entscheidung mit Blick auf die Versorgungsrealität und unter dem Gesichtspunkt des Vertrauensschutzes nicht nachvollzogen werden könne. Aus seiner Sicht sollte Fumarsäureester weiterhin eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die genannte Patientenpopulation sein.

Die weiteren Abweichungen des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sind offensichtlich darauf zurückzuführen, dass eine erneute Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeitgleich mit der Einreichung des Dossiers durch den pU stattgefunden hat (Mai 2019, siehe auch Tragende Gründe zum Beschluss der Nutzenbewertung von Tildrakizumab [16] sowie Evidenzsynopse zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Risankizumab [3]). Mit dieser Anpassung sind die Wirkstoffe Methotrexat und Ciclosporin, wie auch die Fototherapie (NB-UV-B, Fotoletherapie) nicht länger Bestandteil

der zweckmäßigen Vergleichstherapie, während Guselkumab zusätzlich aufgenommen wurde. Zudem hat der G-BA im Rahmen der erneuten Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Mai 2019 auch eine andere Patientenpopulation definiert für die diese Therapien infrage kommen, nämlich Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. Der pU bezieht sich hingegen auf die Mitteilung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 12.09.2018, sodass sich im Dossier folglich auch keine Begründung zu den weiteren Abweichungen von der Vergleichstherapie als auch von der Patientenpopulation findet. Dies hat aber keine Konsequenzen für die Vollständigkeit des Studienpools der vorliegenden Nutzenbewertung.

Da sich die Argumentation des pU im Dossier zur Eignung von Fumarsäureester als Vergleichstherapie auf eine andere Patientenpopulation bezieht und damit für die vorliegende Fragestellung A irrelevant ist, wird diese nicht weiter kommentiert. Abweichend vom pU wird in der vorliegenden Bewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Der pU benennt für Fragestellung B Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapien. Aus den Optionen wählt er Ustekinumab aus.

Der G-BA hat für Fragestellung B als zweckmäßige Vergleichstherapien Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab festgelegt.

Für Fragestellung B weicht der pU insofern von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab, als er Guselkumab als weitere Option nicht erwähnt. Hinsichtlich der weiteren Therapieoptionen folgt der pU dem G-BA und wählt aus den Optionen Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Da die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeitgleich mit der Einreichung des Dossiers beim G-BA im Mai 2019 erfolgte (siehe Fragestellung A), findet sich im Dossier keine Begründung zur Abweichung zwischen den Vergleichstherapien des pU und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Abweichung des pU hat für die Bewertung keine Konsequenz, da der pU aus den genannten Optionen Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie auswählt, das auch eine Option der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA darstellt. Unabhängig davon wurden bei der Prüfung des Studienpools des pU auch keine direkt vergleichenden Studien von Risankizumab gegenüber Guselkumab identifiziert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für Fragestellung B der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA gefolgt.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU unterscheidet in seinem Dossier zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Risankizumab zwischen den folgenden 2 Fragestellungen:

- Fragestellung A (vom pU als Teilanwendungsgebiet A benannt): Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen.
- Fragestellung B (vom pU als Teilanwendungsgebiet B benannt): Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber Ustekinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben.

Für beide Fragestellungen untersucht der pU patientenrelevante Endpunkte auf Basis von RCTs bzw., wenn diese nicht vorliegen, auf Basis der bestverfügbaren Evidenz. Zusätzlich legt er in seinen Einschlusskriterien eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen fest.

Fragestellung und Einschlusskriterien werden im Folgenden getrennt für die Fragestellungen A und B kommentiert.

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen

Fragestellung

Der Fragestellung des pU wird nicht gefolgt. Dies liegt hauptsächlich daran, dass die vom pU benannte Vergleichstherapie Fumarsäureester keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA darstellt und der pU eine andere Patientenpopulation (Patientinnen und Patienten, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen) als der G-BA benennt (siehe Abschnitte 2.2 und 2.3). Eine Kommentierung der Abweichungen in Bezug auf die zweckmäßige Vergleichstherapie findet sich in Abschnitt 2.6.1. Die Abweichungen bezüglich der Benennung der Patientenpopulation werden im Folgenden näher erläutert.

Der G-BA schränkt in seiner Fragestellung A die Patientenpopulation auf jene Patientinnen und Patienten ein, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie geeignet sind. Die Einschränkung wurde im Rahmen der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Mai 2019 durch den G-BA vorgenommen [3]. Eine Begründung hierzu findet sich in den Tragenden Gründen zum Beschluss der Nutzenbewertung von Tildrakizumab [16]. Demnach habe sich gezeigt, dass die konventionellen und die biologischen Therapien unterschiedliche Patientenkollektive adressieren. Diese würden in

Anlehnung an die deutsche S3-Leitlinie [14] zum einen Patientinnen und Patienten umfassen, bei denen die systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird und zum anderen Patientinnen und Patienten, bei denen konventionelle Erstlinientherapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen. Bei Letzteren würde daher die systemische Erstlinientherapie nicht mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen werden. Als nicht konventionelle Wirkstoffe seien in dieser Therapielinie derzeit ausschließlich Biologika zugelassen.

In Bezug auf das Biologikum Risankizumab bedeutet dies, dass für die Behandlung in der systemischen Erstlinientherapie nur jene Patientinnen und Patienten infrage kommen, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie keine konventionelle Therapie, sondern die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist. Entsprechend sind nur diese Patientinnen und Patienten von der Fragestellung A umfasst.

Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf die Mitteilung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 12.09.2018, sodass sich im Dossier folglich auch keine Begründung zu der Abweichung der Patientenpopulation findet. Dies hat letztendlich für die vorliegende Bewertung keine Konsequenz, da für Fragestellung A unabhängig von der Definition der Patientenpopulation bereits aufgrund der Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3).

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Fragestellung A orientiert sich an der Festlegung und Formulierung des G-BA zur Patientenpopulation und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitte 2.2 und 2.3).

Einschlusskriterien

Die vom pU definierten Einschlusskriterien für Fragestellung A sind folglich nur in Teilen sachgerecht. Dies wird nachfolgend erläutert:

Population

Der pU schränkt aus den oben angegebenen Gründen die Patientenpopulation nicht auf Patientinnen und Patienten ein, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt und schließt damit eine breitere Population ein.

Vergleichstherapie

Die vom pU definierte Vergleichstherapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Abschnitte 2.3 und 2.6.1).

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Fragestellung

Die Fragestellung des pU für Fragestellung B ist bis auf folgenden Punkt sachgerecht:

Die vom G-BA benannte Patientenpopulation für Fragestellung B umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Der pU weicht in seiner Fragestellung insofern von der Formulierung des G-BA ab, als dass der Zusatz „oder die diese nicht vertragen haben“ nicht benannt wird. Die vom pU vorgelegten Studien werden daher darauf geprüft, ob dieses Kriterium für die eingeschlossene Population berücksichtigt wurde.

Einschlusskriterien

Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU für Fragestellung B wird bis auf folgende Punkte gefolgt:

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU für beide Fragestellungen solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.6.4.3.2 zu finden.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in den Modulen 4 A und 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienlisten des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Ergänzend sei jedoch darauf hingewiesen, dass der pU 1 derzeit noch laufende Studie (M16-766) zum Vergleich von Risankizumab mit Secukinumab bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis durchführt. Der pU benennt diese Studie auch in seiner Studienliste und schließt sie für beide Fragestellungen mit der Begründung, dass noch keine Ergebnisse vorlägen und der Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester (Fragestellung A) bzw. Ustekinumab (Fragestellung B) erbracht werde, aus. Die Studie M16-766 wird als potenziell relevant angesehen, wird jedoch dem pU folgend von der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen, da die Studie laufend ist und noch keine Ergebnisse zur Verfügung stehen (voraussichtliches Studienende 29.11.2019).

2.6.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens für erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, umfasst die RCT M16-178, die Risankizumab mit Fumarsäureester vergleicht (siehe Anhang A).

Die vom pU vorgelegte Studie M16-178 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet und wird nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie weder die Population der vorliegenden Fragestellung adressiert noch die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umsetzt (siehe Abschnitt 2.3).

Der G-BA hat jedoch dem pU die Möglichkeit gegeben, die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie im Dossier ergänzend darzustellen. Der G-BA hat das IQWiG zudem beauftragt, die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie M16-178 (Risankizumab vs. Fumarsäureester) im Rahmen der Nutzenbewertung ergänzend auszuwerten und darzustellen (siehe Anhang A).

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens für erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben, umfasst die RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2. Beide Studien untersuchen den Vergleich von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Die Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab geeignet und werden, dem pU folgend, für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.1.1).

Ergänzend ist anzumerken, dass in beiden Studien Patientinnen und Patienten von der Teilnahme ausgeschlossen waren, die zuvor bereits mit Tildrakizumab oder Guselkumab (beides Interleukin-23-Inhibitoren) behandelt wurden. Diese Patientinnen und Patienten wären jedoch von der Zulassung von Risankizumab umfasst.

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)

Da für Fragestellung A keine relevanten Daten vorliegen, beziehen sich die nachfolgenden Kommentare – sofern nicht anders gekennzeichnet – ausschließlich auf Fragestellung B (erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben).

2.6.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Das Design und die Studienpopulationen der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sind in den Abschnitten 2.4.1.1 und 2.4.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Studiendesign

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ein. Er gibt an, die Beschreibung von Methodik und Design der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements durchzuführen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Studienpopulation

In die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Nachfolgend werden 2 Aspekte zur Studienpopulation aufgrund besonderer Relevanz näher erläutert.

Definition des Schweregrads der Erkrankung in den Studien

In den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurde der untersuchte Schweregrad der Erkrankung definiert als $PASI \geq 12$ und $BSA \geq 10$ und $sPGA \geq 3$. Der Europäische Konsensus [17], auf den sich auch die deutsche S3-Leitlinie bezieht, definiert eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als „(BSA > 10 oder PASI > 10) und DLQI > 10“. Der DLQI, als weiteres mögliches Kriterium für den Schweregrad einer Plaque-Psoriasis, war kein Einschlusskriterium in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2. Insgesamt ist die Definition der Schweregrade der Plaque-Psoriasis jedoch nicht eindeutig. So sieht beispielsweise die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) einen $PASI > 10$ oder eine $BSA > 10\%$ als geeignete Operationalisierung für eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis [15]. Bei den Therapieempfehlungen der deutschen S3-Leitlinie wird eine mittelschwere bis schwere Psoriasis als $BSA > 10\%$ und / oder $PASI > 10$ definiert [14].

Vor diesem Hintergrund stellt die Schweregraddefinition des pU auch ohne Berücksichtigung des DLQI eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis dar. In Bezug auf den PASI wurden in den Studien Patientinnen und Patienten mit PASI-Werten zwischen 10 und 12, die ebenfalls eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen können, nicht untersucht.

Bildung der Teilpopulation durch den pU

Die Einschlusskriterien waren in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B eingeschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben. Der pU legt deshalb die Ergebnisse einer Teilpopulation vor.

In beide UltIMMa-Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die nach Einschätzung des Prüfarztes eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und für die eine Therapie mit Ustekinumab gemäß lokaler Fachinformation geeignet ist. Die Zulassung von Ustekinumab ist jedoch länderspezifisch unterschiedlich. Gemäß den Angaben des pU im Dossier ist Ustekinumab in Europa und Japan für Patientinnen und Patienten, bei denen andere systemische Therapien nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, zugelassen. In den Ländern USA, Kanada, Australien, Mexiko und Südkorea sei Ustekinumab zusätzlich auch für Patientinnen und Patienten, die noch keine systemische Therapie erhalten haben und für eine solche geeignet sind, zugelassen. Entsprechende Quellen für die unterschiedlichen Zulassungen von Ustekinumab in den Ländern legt der pU jedoch nicht vor.

Die Bildung einer geeigneten Teilpopulation für Fragestellung B basiert gemäß den Angaben des pU maßgeblich auf der Zulassung von Ustekinumab in den Ländern. Um eine geeignete Teilpopulation zu bilden, hat der pU zunächst alle Patientinnen und Patienten aus Europa und Japan eingeschlossen, da diese gemäß den genannten Einschlusskriterien und der Zulassung von Ustekinumab der vorliegenden Fragestellung B zuzuordnen seien. Von den Patientinnen und Patienten, die in den Studienzentren der Länder USA, Kanada, Australien, Mexiko und Südkorea eingeschlossen wurden, gibt der pU an, nur solche Patientinnen und Patienten für die Bildung der Teilpopulation zu berücksichtigen, bei denen ein unzureichendes Ansprechen auf andere systemische Therapien oder eine Kontraindikation oder eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien im Rahmen der Studie dokumentiert wurden.

Die Eignung der vom pU vorgenommenen Operationalisierung der relevanten Teilpopulation wird nachfolgend getrennt nach Ländern erläutert:

Europa und Japan

Hierbei handelt es sich in der Teilpopulation basierend auf der Eignung für Ustekinumab um Patientinnen und Patienten, bei denen andere systemische Therapien nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden. Ausgehend von der Annahme, dass die Zulassung von Ustekinumab beim Studieneinschluss konsequent berücksichtigt wurde, ist die Operationalisierung der Teilpopulation bis auf folgende Punkte sachgerecht:

- Patientinnen und Patienten aus Europa und Japan, bei denen andere systemische Therapien kontraindiziert waren und die folglich bei Studieneinschluss systemtherapie-naiv waren, sind nicht von der vorliegenden Fragestellung B (Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) umfasst, aber von der Zulassung für Ustekinumab. In der vom pU gebildeten Teilpopulation sind Patientinnen und Patienten enthalten, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (UltIMMa-1: n = 15; UltIMMa-2: n = 13). Der Anteil dieser therapienaiven Patientinnen und Patienten (10,8 %) macht jedoch weniger als 20 % der gesamten Teilpopulation aus und stellt daher die Relevanz der Studienpopulation nicht infrage.
- Der pU macht im Dossier keine Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten aus Europa und Japan in die Teilpopulation eingeschlossen wurden.

USA, Kanada, Australien, Mexiko und Südkorea

Hierbei handelt es sich gemäß Angaben des pU in der Teilpopulation um Patientinnen und Patienten, bei denen ein unzureichendes Ansprechen auf andere systemische Therapien oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien dokumentiert wurden. Diese Operationalisierung der Teilpopulation ist sachgerecht, führt aber aus dem folgenden Grund dazu, dass nicht alle geeigneten Patientinnen und Patienten identifiziert werden können:

- Der pU macht keine Angaben dazu, bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Abbruchgründe der Vortherapie bekannt waren. Die Abbruchgründe der Vortherapien wurden in den Studien für eine vorherige Behandlung mit TNF-Inhibitoren und anderen Biologika über den elektronischen Prüfbogen (eCRF) dokumentiert, nicht jedoch für vorherige konventionelle systemische Therapien (Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat und Fototherapie). Der pU schließt nur Patientinnen und Patienten in die Teilpopulation ein, bei denen die Abbruchgründe der Vortherapie über den eCRF dokumentiert wurden. Folglich können unter den ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten auch solche sein, die grundsätzlich der Fragestellung B zuzuordnen wären, nämlich diejenigen, bei denen eine konventionelle Therapie nicht angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben. Da die entsprechenden Abbruchgründe jedoch nicht dokumentiert wurden, war es dem pU auch nicht möglich diese Patientinnen und Patienten in die Teilpopulation aufzunehmen.

Da alle Patientinnen und Patienten gemäß den Einschlusskriterien der Studien für eine Behandlung mit Ustekinumab geeignet sein sollten, wurde zudem geprüft, wie hoch der Anteil an Protokollverletzern in den Studien war, um auszuschließen, dass die Operationalisierung aufgrund von Protokollverletzungen nicht hinreichend sicher die richtige Teilpopulation erfasst.

In Bezug auf die Einschlusskriterien gab es 6 (UltIMMa-1) bzw. 11 (UltIMMa-2) Protokollverletzungen in der Gesamtpopulation, die jedoch die Eignung der Teilpopulation (n = 270) nicht infrage stellen. Selbst wenn alle Protokollverletzer in der Teilpopulation enthalten wären und die Protokollverletzung gleichzeitig das Zulassungskriterium von Ustekinumab betroffen hätte (Worst Case), würden diese lediglich 6,5 % der Teilpopulation ausmachen. Zusammen mit dem Anteil der therapienaiven Patientinnen und Patienten (10,8 %, siehe oben) würde der Anteil der nicht zur Teilpopulation gehörenden Patientinnen und Patienten im ungünstigsten Fall maximal 17,3 % ausmachen. Da dies weniger als 20 % der gesamten Teilpopulation ausmacht, wird die Relevanz der Studienpopulation dadurch jedoch nicht infrage gestellt.

Die für die Beantwortung der Fragestellung B herangezogene Teilpopulation entspricht für die Studie UltIMMa-1 bzw. UltIMMa-2 etwa 33 % bzw. 31 % der zum Risankizumab-Arm und 34 % bzw. 36 % der zum Ustekinumab-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten. Sie umfasst n = 100 (UltIMMa-1) bzw. n = 90 (UltIMMa-2) Patientinnen und Patienten im Risankizumab-Arm und n = 34 (UltIMMa-1) bzw. n = 36 (UltIMMa-2) Patientinnen und Patienten im Ustekinumab-Arm.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.2.1, warum die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Der pU gibt dabei an, dass die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der für Fragestellung B relevanten Teilpopulation aus beiden Studien erfolge. Dadurch sei sichergestellt, dass die

eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß dem deutschen Zulassungsstatus der Arzneimittel und dem von der S3-Leitlinie empfohlenen Behandlungsalgorithmus eindeutig zum Anwendungsgebiet B zu zählen seien. Bei der Bildung der Teilpopulation seien außerdem die gemäß Zulassung vorausgesetzten Vortherapien bei den Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt worden. Die Diagnose- und Behandlungskriterien in den Studien entsprächen den Empfehlungen der deutschen Leitlinie. Risankizumab und Ustekinumab seien in den Studien zulassungsgemäß dosiert und verabreicht worden.

Des Weiteren gibt der pU an, dass die beiden Studien vorwiegend in Industrieländern durchgeführt worden seien und in Deutschland in 7 (UltIMMa-1) und 4 (UltIMMa-2) Studienzentren. Der überwiegende Teil (77,3 %) der Teilpopulation B sei weiß und Subgruppenanalysen nach Region hätten nicht auf eine fazitrelevante Effektmodifikation hingedeutet. Auch in der Literatur gäbe es keine Hinweise auf pharmakokinetische Unterschiede in der Psoriasisstherapie bei einzelnen Bevölkerungsgruppen, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Bevölkerung einschränken würde.

Zusätzlich nimmt der pU einen Abgleich der Patientencharakteristika der Teilpopulation für Fragestellung B mit denen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest [18] vor und beschreibt, dass es bis auf das Merkmal Geschlecht keine wesentlichen Unterschiede im Hinblick auf Alter, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Raucherstatus und Dauer der Erkrankung geben würde. Die Unterschiede beim Geschlecht sieht er als nicht relevant an.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.4.2 Verzerrungspotenzial

Methodik

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten und der Ergebnissicherheit befindet sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Ergebnisse

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist für beide Studien (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig ein. Diese Bewertung ist sachgerecht.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität wird für alle Studien in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität gemessen mit den Skalen PASI und PSS werden in allen Studien als hoch verzerrt eingestuft. Der Grund dafür sind die hohen und differenziellen Anteile an Patientinnen und Patienten, die mittels NRI ersetzt wurden (siehe Tabelle 20). Bei der Non-Responder Imputation (NRI) werden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten ungeachtet möglicherweise aufgetretener Ereignisse als Nichtansprecher gewertet. Für die Ergebnisse zum PSSI ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für alle Studien aufgrund der Tatsache, dass die Auswertungen nur Patientinnen und Patienten mit PSSI > 0 zu Baseline umfassen und sich dadurch hohe und differenzielle Anteile an fehlenden Patientinnen und Patienten ergeben (Risankizumab vs. Ustekinumab: UltIMMa-1 10 % vs. 14,7 %; UltIMMa-2 11,1 % vs. 22,2 %). In der Studie UltIMMa-2 tragen zudem hohe und differenzielle Anteile an Patientinnen und Patienten, die mittels NRI ersetzt wurden, zum hohen Verzerrungspotenzial bei.

Die Bewertung der Endpunkte zur Morbidität weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse für diese Endpunkte in allen Studien als niedrig verzerrt einstuft.

Für den PASI 100 liegen verschiedene Sensitivitätsanalysen vor, die für unterschiedliche Ersetzungsstrategien konsistente Ergebnisse mit deutlichen Effekten liefern (siehe Tabelle 12). Für diesen Endpunkt wird daher trotz hohem Verzerrungspotenzial die Ergebnissicherheit nicht herabgestuft.

Die Ergebnisse der Endpunkte zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur Lebensqualität (DLQI) werden – abweichend von der Einschätzung des pU – aufgrund der hohen und differenziellen Anteile an Patientinnen und Patienten, die mittels NRI ersetzt wurden (Tabelle 20) als hoch verzerrt eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte zu Nebenwirkungen wird als niedrig bewertet. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Tabelle 20: Überblick über ersetzte Werte bei einzelnen Endpunkten der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zur Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials

Endpunkt Zeitpunkt (Ersetzungsstrategie)	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab (N = 100)	Ustekinumab (N = 34)	Risankizumab (N = 90)	Ustekinumab (N = 36)
PASI 100 ersetzte Werte zu Woche 52 (NRI), n (%)	2 (2,0)	3 (8,8)	2 (2,2)	5 (13,9)
PSS 0 (alle Endpunkte ^a) ersetzte Werte zu Woche 52 (NRI), n (%)	4 (4,0)	4 (11,8)	4 (4,4)	7 (19,4)
PSSI 0 Baseline, N (%) ^b ersetzte Werte zu Woche 52 (NRI), n (%)	91 (91,0) 5 (5,5)	29 (85,3) 3 (10,3)	80 (88,9) 5 (6,3)	28 (77,8) 6 (21,4)
EQ-5D VAS Woche 52 (beobachtet), N (%) ersetzte Werte zu Woche 52 (LOCF), n (%)	94 (94,0) 5 (5,0)	30 (88,2) 3 (8,8)	86 (95,6) 4 (4,4)	29 (80,6) 6 (16,7)
DLQI 0 der 1 Woche 52 (beobachtet), N (%) ersetzte Werte zu Woche 52 (NRI), n (%)	95 (95,0) 5 (5,0)	30 (88,2) 4 (11,8)	86 (95,6) 4 (4,4)	29 (80,6) 6 (16,7)

a: betrifft die Endpunkte PSS-Juckreiz 0, PSS-Schmerz 0, PSS-Rötung 0 und PSS-Brennen 0
b: Ausgewertet wurden nur Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Kopfhaut hatten (PSSI > 0), siehe Abschnitt 2.6.4.3.2.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; LOCF: Last Observation carried forward; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; VAS: visuelle Analogskala

2.6.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.6.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Zur Auswertung stetiger Variablen verwendet der pU Kovarianzanalysen (ANCOVA) adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Zur Bewertung der klinischen Relevanz zieht der pU bei Endpunkten, die auf Basis von Skalen ohne natürliche Einheit (EQ-5D VAS) gemessen werden, standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) heran.

Zur Analyse dichotomer Variablen (Responderanalysen) verwendet der pU generalisierte lineare Modelle mit den Effektmaßen relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD). Die Analysen sind – mit Ausnahme der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen – jeweils adjustiert nach den Stratifizierungsvariablen. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Für die Nutzenbewertung wird für dichotome Endpunkte das RR als relevantes Effektmaß herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.2.3).

Metaanalysen

Bei den beiden eingeschlossenen Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um Zwillingsstudien mit identischem Protokoll. Der pU nimmt daher einen gemeinsamen Effekt an und verwendet zur metaanalytischen Auswertung ein Modell mit festem Effekt. Der pU führt die Metaanalysen basierend auf den individuellen Patientendaten (IPD) und den ursprünglich verwendeten Modellen durch (IPD-Metaanalyse). Zur Beurteilung der Heterogenität zwischen den Studien berechnet der pU einen Interaktionstest, wozu er einen entsprechenden Interaktionsterm Behandlung * Studie in die entsprechenden Modelle aufnimmt. Bei einer statistisch signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) werden nur Einzelergebnisse der Studien ohne die gepoolten Analysen interpretiert. Zur Visualisierung der Ergebnisse stellt der pU für die einzelnen Endpunkte die Effektschätzer und die dazugehörigen Konfidenzintervalle in Form von Forest Plots dar. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Sofern notwendig wurden eigene Metaanalysen basierend auf Modellen mit festem Effekt nach Mantel und Haenszel durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit stellt der pU die primären Responderanalysen mittels Non-Responder Imputation (NRI) für die Endpunkte zum PASI, PSS und DLQI dar. Bei der NRI werden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Nichtansprecher gewertet. Für PASI wurden auch die in den Studien geplanten Sensitivitätsanalysen mit Ersetzung fehlender Werte durch Last Observation carried forward (LOCF) sowie Multiple Imputation (MI) dargestellt. Entsprechende Sensitivitätsanalysen für die weiteren relevanten Responderanalysen legt der pU jedoch nicht vor.

2.6.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität (erfasst als tödliche UEs): eingeschlossen

Morbidität

- Psoriasis Area Severity Index (PASI): teilweise eingeschlossen
 - Remission (PASI 100): eingeschlossen
 - Ansprechen (PASI 90, PASI 75): nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt

- Mittlere Veränderung des PASI-Werts von Studienbeginn zu Woche 52: nicht eingeschlossen

Der PASI wird in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrads der Psoriasis herangezogen [14]. Mit dem PASI-Wert werden durch den Arzt Ausmaß und Ausbreitung der Symptome Rötung, Dicke und Schuppung von psoriatischen Plaques geschätzt [19]. Die relevanten Symptome werden dabei getrennt betrachtet und nach betroffener Körperregion (Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten) bewertet. Die Einschätzung der Ausprägung der Symptome durch den Arzt wird mit einem Wert von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (sehr schwer) erfasst. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird ebenfalls durch den Arzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Aus den Bewertungen der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtwert gebildet, der zwischen 0 (keine Psoriasis) und 72 (sehr schwere Psoriasis) liegen kann. Bei der Bildung des Gesamtwerts werden die verschiedenen Körperregionen unterschiedlich gewichtet.

Bei PASI 100 handelt es sich um eine 100%ige Reduktion des PASI-Ausgangswerts (Remission der Erkrankung), und bei PASI 90 und PASI 75 dementsprechend um eine 90%ige beziehungsweise 75%ige Reduktion des PASI-Ausgangswerts.

Der pU legt im Modul 4 B für die Operationalisierungen PASI 100, PASI 90 und PASI 75 verschiedene Auswertungen vor:

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ansprechen zu Woche 52
- Zeit bis zum 1. Ereignis

Der pU begründet die Patientenrelevanz des PASI damit, dass für die Patientinnen und Patienten eine Verbesserung des PASI über die Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung spürbar werde. Er gibt an, dass das Erreichen einer vollständigen Erscheinungsfreiheit (PASI 100) das Ziel einer jeden Psoriasisbehandlung sei [14] und das Erreichen eines PASI 90 bzw. PASI 75 von europäischen und deutschen Leitlinien als Nachweis bzw. Parameter für das Ansprechen der Behandlung angesehen werde [14,15]. Weiterhin sei die Patientenrelevanz der Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen durch den G-BA bereits anerkannt [20-23], was auch im Beratungsgespräch mit dem G-BA bestätigt worden sei. Zudem gehe die Verbesserung des PASI mit einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen über den DLQI einher [24-29].

Auswahl der relevanten Operationalisierung für PASI

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird primär der Endpunkt PASI 100 herangezogen. Die Endpunkte PASI 75 und PASI 90 werden ergänzend dargestellt. Der Endpunkt zur mittleren Veränderung des PASI wird nicht eingeschlossen. Die Auswahl wird wie folgt begründet:

Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung, die in den PASI eingehen, sind patientenrelevant. Wie oben beschrieben, gehen in die Auswertung des PASI Informationen zu Ausmaß und zur Schwere dieser Symptome an verschiedenen Körperregionen ein [14]. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtwert zusammengefasst. Aufgrund der derartigen Integration der Werte gibt der finale PASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Therapieerfolgs einer Psoriasisbehandlung bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des PASI-Wertes möglicherweise Symptomausprägungen an verschiedenen Körperstellen wie zum Beispiel Kopf oder Genitalbereich verbleiben, deren Betroffenheit von Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu PASI 90 oder PASI 75 deshalb keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind. Auch die EMA beschreibt in ihrer Guideline die Schwierigkeit der Einschätzung der klinischen Relevanz der PASI-Änderung aufgrund der Gestaltung des Instruments [15]. Daher ist auch der Endpunkt zur mittleren Veränderung des PASI zu Woche 52 nicht relevant. Für die Nutzenbewertung wird der PASI 100 als sicher patientenrelevant eingeschätzt und herangezogen. Die Ergebnisse zum PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt.

Auswahl der relevanten Auswertungen für PASI

Der pU legt sowohl Analysen über die Zeit bis zum Ereignis als auch über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 52 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem PASI 100 betrachtet (zur Begründung siehe unten bei Auswahl der relevanten Analysen für die Responderanalysen). Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt.

Vergleich der Ergebnisse zu PASI 100, PASI 90 und PASI 75

Unabhängig davon sind die Ergebnisse zu PASI 90 und PASI 75, wie in Tabelle 12 dargestellt, gleichgerichtet zum PASI 100. Die Effektgröße nimmt allerdings mit Herabsenkung der Schwelle von PASI 100 über den PASI 90 zum PASI 75 ab. Letzterer unterscheidet sich auch im Ausmaß vom PASI 100 und PASI 90.

- sPGA: nicht eingeschlossen

Der sPGA ist ein Instrument, das zur Erhebung des Schweregrads der Psoriasis zu einem gegebenen Zeitpunkt dient [14]. Dabei schätzt der Arzt die Symptome Rötung, Induration und Schuppung zunächst getrennt voneinander auf einer Skala von 0 bis 4 ein. Aus den Einzelwerten der genannten Symptome wird ein Gesamtwert bestimmt, der die Werte 0 bis 4 annehmen kann, wobei 0 für ein klares Hautbild steht und 4 für eine schwere Psoriasis.

Die Einschätzung der Symptome Rötung, Schuppung und Induration durch den Arzt fließt auch in die Bestimmung des PASI ein und ist daher ausreichend durch dieses Instrument abgebildet. Der sPGA wird somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

- patientenberichtete Symptomfreiheit:
 - PSS-Juckreiz 0: eingeschlossen
 - PSS-Schmerz 0: eingeschlossen
 - PSS-Rötung 0: eingeschlossen
 - PSS-Brennen 0: eingeschlossen

Bei dem PSS handelt es sich um einen von Patientinnen und Patienten ausgefüllten Fragebogen zur Erhebung des Schweregrads der Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen in den letzten 24 Stunden, jeweils anhand einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome). Der PSS wurde in den Studien von Studienbeginn (Tag 1) bis Woche 16 täglich und danach alle 6 Wochen bis Woche 52 erhoben.

Der pU begründet die Patientenrelevanz damit, dass eine Reduktion der Psoriasis-Symptome in hohem Maße patientenrelevant sei und der Fragebogen die Wahrnehmung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Schwere der Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen direkt wiedergebe. Diese Symptome seien auch von Teilnehmern des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest als wichtige Therapieziele bewertet worden [30] und die Inhaltsvalidität für die Indikation Psoriasis sei anhand von strukturierten Patienteninterviews nachgewiesen worden [31].

Für die Validierung des PSS liegt nur die Publikation von Rentz 2017 [31] vor, die die Entwicklung des Instruments beschreibt und die Inhaltsvalidität und Interpretierbarkeit mit 20 Betroffenen untersucht. Aus den Angaben zur Inhaltsvalidität wird deutlich, dass der PSS nicht von allen Teilnehmern als vollständig wahrgenommen wurde, da der PSS weitere, relevante Symptome der Psoriasis, insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen, nicht untersucht. Der Gesamtscore des PSS ist somit nicht ausreichend validiert, da er die Symptomatik nicht vollständig abbildet.

Da keine weiteren Daten zur patientenberichteten Symptomatik zur Verfügung stehen, werden in die vorliegende Nutzenbewertung die Einzelitems PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen als separate Endpunkte eingeschlossen, da diese augenscheinlich sind. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Allerdings fehlen Daten zu wichtigen Psoriasis-symptomen, insbesondere zur Schuppung, zur Rissbildung und zu Blutungen. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass es bereits hinreichend validierte Instrumente zur vollständigen Erhebung der Psoriasis-symptomatik gibt und für die Dossierbewertung herangezogen wurden, wie z. B. das Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD) [32] oder den Psoriasis Symptom Inventory (PSI) [33].

Der pU legt im Modul 4 B für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen unterschiedliche Operationalisierungen und Auswertungen vor:

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit Symptomfreiheit zu Woche 52

- Zeit bis zum Erreichen einer Symptommfreiheit
- mittlere Veränderung des jeweiligen PSS-Werts von Studienbeginn zu Woche 52

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle Endpunkte die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Symptommfreiheit (zur Begründung siehe unten), betrachtet. Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt.

- Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0): eingeschlossen, mangels verwertbarer Daten nicht herangezogen

Der NAPSI ist ein Instrument zur Bewertung und Einteilung des Schweregrads einer Nagelpsoriasis durch den Prüfarzt. Der hierfür verwendete NAPSI-Wert ergibt sich aus der Summe des Nagelmatrixwerts und des Nagelbettwerts. Für den Nagelmatrixwert werden die Symptome Grübchennägel, Leukonychie, rote Flecken in der Lunula und Krümelnägel einzeln beurteilt. Der Nagelbettwert ergibt sich aus der Beurteilung der Symptome Onycholyse, subunguale Hyperkeratosen, Ölflecken und Splitterblutungen. Für die Ermittlung des NAPSI-Werts wird jeder Nagel in 4 Quadranten unterteilt und die Symptomausprägung für Nagelmatrix- und Nagelbettwerte auf jeweils einer Skala von 0 bis 4 bewertet. Pro Nagel ergibt sich ein NAPSI-Wert von 0 bis 8, wobei höhere Werte einen höheren Schweregrad der Erkrankung bedeuten [34]. Der Wertebereich des NAPSI umfasst daher bei Einschluss der Fuß- und Fingernägel 0 bis 160 Punkte. In den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurden lediglich die Fingernägel bewertet. Der NAPSI-Gesamtscore der Fingernägel (NAPSI-Finger) umfasst daher 0 bis 80 Punkte.

Der pU legt im Modul 4 B unterschiedliche Operationalisierungen und Auswertungen vor:

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSI-Finger 0 zu Woche 52
- mittlere Veränderung des NAPSI-Finger-Werts von Studienbeginn zu Woche 52

Hierbei wird ausschließlich die Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI-Finger 0) als patientenrelevant angesehen, da bei anderen Ausprägungen der Skala die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch die verbleibenden Symptome unklar bleibt. In die Auswertung zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSI-Finger 0 gingen nur Patientinnen und Patienten ein, die bereits zu Studienbeginn eine Psoriasis an den Fingernägeln (NAPSI-Finger > 0) aufwiesen. Diese Operationalisierung berücksichtigt lediglich ca. 69 % bzw. 57 % der in die Studien UltIMMa-1 bzw. UltIMMa-2 randomisierten Patientinnen und Patienten und schließt daher einen bedeutenden Teil der Studienpopulation von der Analyse aus. Patientinnen und Patienten, bei denen im Laufe der Studie Symptome neu auftreten oder sich verschlechtern werden über diese Auswertung zudem nicht erfasst. Es wäre daher eine Auswertung auf Basis aller randomisierten Patientinnen und Patienten notwendig gewesen. Aufgrund der vom pU gewählten Operationalisierung liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor, die alle randomisierten Patientinnen und Patienten berücksichtigen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig davon

ergibt sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe ergänzende Darstellung in Tabelle 13).

- Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0): eingeschlossen, mangels verwertbarer Daten nicht herangezogen

Der PPASI ist ein Instrument zur Beurteilung der palmoplantaren Psoriasis. Dabei werden beide Handflächen und beide Fußsohlen auf die Symptome Rötung, Induration und Schuppung untersucht. Das Ausmaß der betroffenen Hautoberfläche als auch die Schwere der Hautveränderungen werden ähnlich zum PASI ermittelt. Daraus ergibt sich ein Gesamtwert, der zwischen 0 (keine Psoriasis) und 72 (sehr schwere Psoriasis) liegen kann.

Der pU legt im Modul 4 B unterschiedliche Operationalisierungen und Auswertungen vor:

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem PPASI 0 zu Woche 52
- mittlere Veränderung des PPASI-Werts von Studienbeginn zu Woche 52

Hierbei wird ausschließlich die Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0) als patientenrelevant angesehen, da bei anderen Ausprägungen der Skala die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch die verbleibenden Symptome unklar bleibt. In die Auswertung zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem PPASI 0 gingen nur Patientinnen und Patienten ein, die bereits zu Studienbeginn eine Psoriasis an den Händen und Füßen (PPASI > 0) aufwiesen. Diese Operationalisierung berücksichtigt lediglich ca. 36 % bzw. 35 % der in die Studien UltIMMa-1 bzw. UltIMMa-2 randomisierten Patientinnen und Patienten und schließt daher einen bedeutenden Teil der Studienpopulation von der Analyse aus. Patientinnen und Patienten, bei denen im Laufe der Studie Symptome neu auftreten oder sich verschlechtern werden über diese Auswertung zudem nicht erfasst. Es wäre daher eine Auswertung auf Basis aller randomisierten Patientinnen und Patienten notwendig gewesen. Aufgrund der vom pU gewählten Operationalisierung liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor, die alle randomisierten Patientinnen und Patienten berücksichtigen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0): eingeschlossen

Der PSSI ist ein Instrument zur Beurteilung der Kopfhautpsoriasis. Dabei wird die Kopfhaut auf die Symptome Rötung, Induration und Schuppung untersucht. Das Ausmaß der betroffenen Hautoberfläche als auch die Schwere der Hautveränderungen werden ähnlich zum PASI ermittelt. Daraus ergibt sich ein Gesamtwert, der zwischen 0 (keine Kopfhautpsoriasis) und 72 (sehr schwere Kopfhautpsoriasis) liegen kann.

Der pU legt im Modul 4 B unterschiedliche Operationalisierungen und Auswertungen vor:

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem PSSI 0 zu Woche 52

- mittlere Veränderung des PSSI-Werts von Studienbeginn zu Woche 52

Hierbei wird ausschließlich die Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) als patientenrelevant angesehen, da bei anderen Ausprägungen der Skala die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch die verbleibenden Symptome unklar bleibt. In die Auswertung zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem PSSI 0 gingen nur Patientinnen und Patienten ein, die bereits zu Studienbeginn eine Kopfhautpsoriasis (PSSI > 0) aufwiesen. Diese Operationalisierung berücksichtigt in der relevanten Teilpopulation der Studie UltIMMa-1 ca. 90 % und der Studie UltIMMa-2 ca. 86 % der randomisierten Patientinnen und Patienten. Es wäre eine Auswertung auf Basis aller randomisierten Patientinnen und Patienten notwendig gewesen. Der Endpunkt wurde jedoch bei einem ausreichend hohen (> 80 %) Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten erfasst und ist damit für die vorliegende Bewertung geeignet. Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem PSSI 0 (zur Begründung siehe unten) herangezogen. Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt.

- Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS: eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte über die VAS des EQ-5D. Hierbei schätzt die Patientin oder der Patient den aktuellen Gesundheitszustand auf einer VAS von 0 mm bis 100 mm ein. Dabei steht 0 mm für den schlimmsten und 100 mm für den besten denkbaren Gesundheitszustand.

Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant eingestuft. Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung zur mittleren Änderung des Gesundheitszustands von Studienbeginn zu Woche 52 herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- DLQI (0 oder 1): eingeschlossen

Der DLQI ist ein validierter Fragebogen zur Bewertung des Einflusses einer dermatologischen Krankheit wie Psoriasis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Fragebogen enthält 10 Fragen in 6 Domänen, die unterschiedliche Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfragen. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) bewertet. Der sich hieraus ergebende Gesamtwert ist ein numerischer Wert zwischen 0 und 30, wobei höhere Werte eine größere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeuten. Ein DLQI von 0 oder 1 zeigt eine kaum oder nicht mehr beeinträchtigte Lebensqualität [14,35].

Der pU legt im Modul 4 B unterschiedliche Operationalisierungen und Auswertungen vor:

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52
- Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1
- mittlere Veränderung des DLQI-Werts von Studienbeginn zu Woche 52

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den DLQI wird als patientenrelevant eingestuft. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 betrachtet (zur Begründung siehe unten). Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Zusätzlich zu der Darstellung von UEs, SUEs und UEs, die zu Therapieabbrüchen führten, legt der pU Auswertungen zu einer Reihe von präspezifizierten UEs von besonderem Interesse vor, bei denen es sich überwiegend um Gruppierungen von bevorzugten Begriffen (PTs) handelt. Dabei gibt der pU zwar in Modul 4 B jeweils Customised-MedDRA-Queries(CMQ)- und / oder Standardised-MedDRA-Queries(SMQ)-Codes an, jedoch geht aus dem Dossier nicht hervor, welche PTs in die einzelnen UEs von speziellem Interesse genau eingegangen sind. Unabhängig davon ergibt sich für keines der vom pU ausgewählten spezifischen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): eingeschlossen

Auswahl der relevanten Auswertungen für die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um eine chronisch verlaufende Erkrankung mit fluktuierender Ausprägung der Symptomatik. Operationalisierungen, in denen der zeitliche Verlauf der Änderungen in der Symptomatik mitberücksichtigt wird (zum Beispiel gemessen als Area under the Curve), würden den Krankheitsverlauf adäquater abbilden als Ereigniszeitanalysen oder Analysen zu einem bestimmten Zeitpunkt (beispielsweise zu Woche 52). Ereigniszeitanalysen betrachten jeweils nur das erste Ereignis ohne Berücksichtigung des weiteren Verlaufs des jeweiligen Symptoms. Auswertungen zum Ende der Studie lassen

hingegen keine Aussage darüber zu, ob der zu diesem Zeitpunkt beobachtete Effekt während des Studienverlaufs stabil bleibt. Der pU stellt im Dossier zusätzlich Verlaufskurven dar, die den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten bis Woche 52 abbilden. Die Verlaufskurven liegen zu allen relevanten dichotomen Endpunkten vor und bilden in Abhängigkeit von der Erhebungshäufigkeit 2 bis 10 Auswertungszeitpunkte ab. Die Verlaufskurven zeigen, dass die zu Woche 52 beobachteten Effekte über den Studienverlauf stabil sind (siehe Anhang B.1). Daher werden für die vorliegende Bewertung die Analysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 52 herangezogen.

2.6.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.6.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 B in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Subgruppeneffekte wurden mittels Interaktionstests basierend auf den IPD-Metaanalysen durch Hinzunahme entsprechender Wechselwirkungsterme zwischen Behandlung und subgruppenbildendem Merkmal in den ursprünglich verwendeten Modellen bewertet. Der pU geht von einer relevanten Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstests von kleiner 0,05 aus. Zudem stellt der pU Subgruppenanalysen regelhaft nur dann dar, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die im Folgenden genannten Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 40 / ≥ 40 bis < 65 / ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (weiß / nicht weiß)
- Krankheitsschwere (sPGA 3 / 4)
- Vorbehandlung mit Biologika (ja / nein)

Die genannten Merkmale waren für die Studien prädefiniert. Für die Identifikation einer möglichen Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere wird anstelle des PASI der sPGA-Wert zu Studienbeginn als potenzieller Effektmodifikator betrachtet. Dies ist darin begründet, dass der vom pU herangezogene Trennwert keine sinnvolle Abgrenzung der Patientengruppen

(moderat vs. schwer entsprechend < 20 und ≥ 20) ermöglicht. Stattdessen untersucht er Effektmodifikationen zur Krankheitsschwere über den Median des PASI-Werts zu Studienbeginn ($\text{PASI} < \text{Median}$ zu Studienbeginn [19,4] / $\text{PASI} \geq \text{Median}$ zu Studienbeginn [19,4]). Dies stellt jedoch keine sinnvolle Schweregradeinteilung für Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis dar.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A und 4 B)

Im Dossier des pU wurden für beide Fragestellungen keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Risankizumab herangezogen.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A und 4 B)

Im Dossier des pU wurden für beide Fragestellungen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Risankizumab herangezogen.

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A und 4 B)

Im Dossier des pU wurden für beide Fragestellungen keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Risankizumab herangezogen.

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Für Fragestellung A bezieht sich der pU in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die RCT M16-178. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher für Fragestellung A nicht kommentiert.

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Für Fragestellung B ordnet der pU die vorliegenden Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 als RCTs der Evidenzstufe 1b zu und erachtet das Verzerrungspotenzial für die aus beiden Studien gebildete Teilpopulation sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig. Die Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ordnet der pU in die Evidenzstufe 1a ein und begründet die metaanalytische Zusammenfassung der Studien damit, dass beide Studien den Vergleich zu Ustekinumab untersuchten, die relevante Patientenpopulation beider Studien ähnlich sei und es sich bei den Studien um Replikationsstudien mit identischem Protokoll handele. Daher beansprucht der pU für die relevante Teilpopulation einen Beleg für die Aussagen zum Zusatznutzen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dem pU folgend für beide Studien als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse entgegen der Einschätzung des pU für die meisten Endpunkte beider Studien als hoch bewertet, außer für den Endpunkt Gesamtmortalität und den Endpunkten zu Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs und den UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen) (siehe Abschnitt 2.6.4.2). In Übereinstimmung mit dem pU können auf Basis der Metaanalyse der Studien Belege abgeleitet werden, allerdings nur für einzelne Endpunkte wie in Abschnitt 2.4.2.3 angegeben.

2.6.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass er den Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester für Fragestellung A auf Basis der RCT M16-178 ableitet.

Den Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß stellt der pU separat für alle von ihm eingeschlossenen Endpunkte dar. Er leitet dabei für einzelne Endpunkte maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen ab. Das Ausmaß reicht von nicht quantifizierbar bis beträchtlich. Bei der Ableitung zieht er teilweise mehrere Operationalisierungen und Analysearten für einen Endpunkt heran und aggregiert die Ergebnisse zu einer Aussage zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens. In Bezug auf Subgruppenanalysen gibt der pU an, dass mögliche Effektmodifikationen ausgeschlossen werden können, da keine Effektmodifikationen vorlagen und der Zusatznutzen von Risankizumab daher für alle Patientinnen und Patienten ohne Einschränkung bestehe. Weiterhin stellt der pU eine Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab dar, wobei nur positive und keine negativen Effekte von Risankizumab bestehen.

Insgesamt leitet der pU anhand der Gesamtpopulation der Studie M16-178 für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung A) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Die zu Fragestellung A vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. In der Schlussfolgerung ergibt sich abweichend von der Einschätzung des pU, dass der Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist (siehe Abschnitt 2.3).

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass er den Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab für Fragestellung B auf Basis der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bewertet. Für die Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens zieht der pU die Ergebnisse der Metaanalyse aus diesen Studien heran.

Den Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß stellt der pU separat für alle von ihm eingeschlossenen Endpunkte dar. Dabei leitet er für alle Endpunkte, außer zur Gesamtmortalität und Endpunkten zu Nebenwirkungen, einen Beleg ab. Das Ausmaß reicht dabei von gering bis beträchtlich. Bei der Ableitung zieht er teilweise mehrere Operationalisierungen und Analysearten für einen Endpunkt heran und aggregiert die Ergebnisse zu einer Aussage zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens. In Bezug auf Subgruppenanalysen gibt der pU an, dass mögliche Effektmodifikationen ausgeschlossen werden können, da nur Interaktionen bezüglich einzelner Endpunkte und Operationalisierungen vorlagen und somit nicht konsistent vorkamen, häufig gleichgerichtet waren und somit keine Auswirkungen auf den Zusatznutzen hatten. Außerdem gelte, dass aufgrund der Vielzahl der Subgruppenanalysen auch rein zufällig 5 % der Tests einen p-Wert $< 0,05$ haben könnten, die dann zu falsch-positiven Aussagen führen könnten. Der Zusatznutzen von Risankizumab bestehe daher für alle Patientinnen und Patienten ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikationen. Weiterhin stellt der pU eine Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab dar, wobei nur positive und keine negativen Effekte für Risankizumab bestehen.

Insgesamt leitet der pU für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben (Fragestellung B) einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit der Überlegenheit von Risankizumab gegenüber

Ustekinumab in Bezug auf eine deutliche Verbesserung des Hautbilds, einer deutlichen Verringerung von krankheitsspezifischen Symptomen, einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ein mit Ustekinumab vergleichbarem Sicherheitsprofil. In der Gesamtschau ergäben sich daher für Risankizumab konsistent gute Ergebnisse mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in vielen Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität auf Basis der Metaanalyse von 2 Studien.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte beziehungsweise der Auswahl der relevanten Analysen und Auswertungen (siehe Abschnitt 2.6.4.3). In der Gesamtschau ergibt sich jedoch übereinstimmend mit der Einschätzung des pU ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß sind in Abschnitt 2.4.3 dargestellt.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A und 4 B)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden für beide Fragestellungen keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Risankizumab eingesetzt.

2.6.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden für beide Fragestellungen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Risankizumab herangezogen.

2.6.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde für beide Fragestellungen nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt für beide Fragestellungen an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A und B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Plaque-Psoriasis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Risankizumab angezeigt zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [10].

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen.

Fragestellung A

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen.

Fragestellung B

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis bereits nachweislich verbessert werden konnte. Einen therapeutischen Bedarf sieht er in der Bereitstellung von weiteren wirksamen und gut verträglichen Therapiealternativen, da bestehende Therapiealternativen im Laufe der Zeit mit Unverträglichkeiten einhergehen oder ein Wirkverlust eintreten könne.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU gibt an, dass er für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation die Angaben des Beschlusses zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Secukinumab aus dem Jahr 2015 (für Fragestellung A) und von Apremilast aus dem Jahr 2015 (für Fragestellung B) berücksichtigt [36,37].

Aus dem entsprechenden Nutzendossier zu Secukinumab geht hervor, dass die Herleitung der Zielpopulation für Fragestellung A zum einen auf einer beauftragten GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institute zur Prävalenz der Psoriasis beruhte. Zum anderen

basierte die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung A auf Angaben aus der Literatur zu den angesetzten Patientenanteilen [38].

Im entsprechenden Nutzendossier zu Apremilast wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung B auf Basis einer beauftragten GKV-Routinedatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig GmbH ermittelt [39].

Der pU setzt davon ausgehend eine Spanne von 19 800 bis 137 300 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung A und eine Spanne von 32 400 bis 97 100 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung B an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU bezieht die jeweilige Anzahl der Patientinnen und Patienten aus den Beschlüssen des G-BA zu Secukinumab und Apremilast aus dem Jahr 2015 [36,37].

Im Verfahren zu Secukinumab wurde die Patientengruppe für Fragestellung A definiert als erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Fototherapie geeignet sind [36]. Die Herleitung dieser Teilpopulation basierte dabei auf Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie abzüglich derer, die auf eine konventionelle systemische Therapie nicht ansprechen.

Im vorliegenden Verfahren wird die Patientengruppe für Fragestellung A definiert als erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. Bei der Herleitung im Verfahren zu Secukinumab wurde diese Einschränkung (Patientinnen und Patienten, die nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen), jedoch nicht vorgenommen. Die vom pU ausgewiesene Spanne für Fragestellung A (19 800 bis 137 300) enthält daher auch Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie für eine konventionelle Therapie infrage gekommen wären. Für Fragestellung A ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten daher überschätzt.

Die Zielpopulation für Fragestellung B entspricht weitgehend der Patientengruppe aus dem Dossier zu Apremilast aus dem Jahr 2015 [39]. In der entsprechenden Dossierbewertung zu Apremilast wurde die ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als in der Größenordnung plausibel bewertet. Es ist jedoch weiterhin zu berücksichtigen, dass diese insbesondere aufgrund einer Diskrepanz zwischen den herangezogenen Quellen für den Anteil der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis mit Unsicherheit behaftet ist [40].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU verweist auf Angaben aus der Literatur [41-46] und geht auf dieser Basis davon aus, dass sich in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz der mittelschweren bis schweren Psoriasis ergeben. Unter Hinzuziehung der Angaben der

13. Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W1) [47] ermittelt er eine leicht rückläufige Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A und B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung A wurden vom G-BA Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab festgelegt.

Für Fragestellung B hat der G-BA Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab festgelegt.

Für Fragestellung A und B vernachlässigt der pU die Darstellung der Kosten zu Guselkumab.

Zusätzlich weist der pU Kosten für Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Fotosoletherapie und Schmalband-Ultraviolett-B-Licht (311 nm) aus. Da diese jedoch nicht vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurden, werden die Angaben in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Plaque-Psoriasis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [10,11,48-51].

Für Risankizumab und Ustekinumab gibt der pU jeweils 1 Gabe alle 12 Wochen an, für Infliximab gibt er 1 Gabe alle 8 Wochen an und verweist dabei auf die Fachinformationen [10,11,51]. Daraus leitet er 4,3 beziehungsweise 6,5 Behandlungstage pro Jahr ab.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Risankizumab, Adalimumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [10,11,48-50].

Der Verbrauch von Infliximab wird in Abhängigkeit des Körpergewichts ermittelt [51]. Der pU rechnet mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 82,7 kg. Aus den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2018 [52] ergibt sich ein durchschnittliches Gewicht von 77 kg und somit ein geringerer Verbrauch, als vom pU ausgewiesen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Risankizumab ist mit Stand vom 01.06.2019 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu Risankizumab geben korrekt diesen Stand wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2019.

Für Infliximab liegt ein Festbetrag vor. Der pU gibt diesen korrekt wieder, berücksichtigt bei seiner Berechnung jedoch nicht den Herstellerrabatt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Risankizumab sowie die medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformationen [10,11,48-51].

Die Angaben zu den Kosten von Infliximab für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind korrekt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Risankizumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 25 013,57 € pro Patientin beziehungsweise Patient. Diese entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben für die Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformation und liegen in einer plausiblen Größenordnung.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien befinden sich in Tabelle 23 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Adalimumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab sind nachvollziehbar und plausibel. Für Infliximab liegt eine Überschätzung

der Arzneimittelkosten vor. Diese ist zum einen auf einen zu hoch angesetzten Verbrauch und zum anderen auf die Vernachlässigung des Herstellerrabatts zurückzuführen.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien in einer plausiblen Größenordnung.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind für Infliximab plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert Aspekte der Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen. Eine Schätzung des Versorgungsanteils von Risankizumab kann laut pU aufgrund des dynamischen Marktumfelds nicht vorgenommen werden. Insgesamt geht er jedoch davon aus, dass die Anzahl der mit Risankizumab behandelten Patientinnen und Patienten geringer ist, als die Anzahl der GKV-Zielpopulation und verweist dazu unter anderem auf kommende Therapieoptionen zur Behandlung der Psoriasis.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist für Fragestellung A überschätzt, da sich der pU auf Angaben des Dossiers zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 [36] stützt. Darin wurde jedoch abweichend zur Fragestellung im aktuellen Verfahren keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, vorgenommen. Für Fragestellung B ist die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Risankizumab, Adalimumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab sind nachvollziehbar und plausibel. Für Infliximab liegt eine Überschätzung der Arzneimittelkosten vor, da der pU einen zu hohen Verbrauch ansetzt und den Herstellerrabatt vernachlässigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen für Risankizumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien in einer plausiblen Größenordnung.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind für Infliximab plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Risankizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab	Zusatznutzen nicht belegt
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Risankizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen	19 800–137 300	Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist für Fragestellung A überschätzt, da sich der pU auf Angaben des Dossiers zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 [36] stützt. Darin wurde jedoch abweichend zur Fragestellung im aktuellen Verfahren keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, vorgenommen.
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	32 400–97 100	Für Fragestellung B ist die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a)})	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patientin bzw. Patient in € ^b	Kommentar
Risankizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie keine konventionelle Therapie infrage kommt und erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben	25 013,57 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen in einer plausiblen Größenordnung.
Adalimumab		13 897,84 ^c	
Ixekizumab		18 144,90 ^c	
Secukinumab		21 162,24 ^c	
Ustekinumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben	20 785,63 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU einen zu hohen Verbrauch ansetzt und den Herstellerrabatt vernachlässigt. Die Angaben des pU zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Infliximab		24 712,26 ^d	
<p>a: In Abweichung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vernachlässigt der pU für Fragestellung A und B die Darstellung der Kosten zu Guselkumab.</p> <p>b: Angabe des pU.</p> <p>c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>d: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Risankizumab ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg (zwei 75-mg-Injektionen), verabreicht als subkutane Injektion in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen. Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und übergewichtigen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Risankizumab durchgeführt. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Einschränkungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, sodass keine Dosisanpassungen als notwendig erachtet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose). Risankizumab kann das Infektionsrisiko erhöhen. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion, einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese oder mit bekannten Risikofaktoren für eine Infektion sollte Risankizumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion sollte die Behandlung mit Risankizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird. Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine Tuberkulose-Infektion zu untersuchen. Patienten, die Risankizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden. Vor Einleitung der Therapie mit Risankizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfpfehlungen die Durchführung aller vorgesehenen Impfungen erwogen werden.

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Risankizumab und Inhibitoren, Induktoren oder Substraten von Enzymen, die Arzneimittel verstoffwechseln, sind nicht zu erwarten und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, wurden nicht untersucht.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Risankizumab während der Schwangerschaft vermieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Risankizumab in die Muttermilch übergeht. Da humane Immunglobuline bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Die Wirkung von Risankizumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege, die bei 13 % der Patienten auftraten. Der Großteil aller Infektionen war nicht schwerwiegend, von leichtem bis moderatem Schweregrad und führte nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Risankizumab.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab: zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/465/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
4. AbbVie. A study to assess the efficacy of risankizumab compared to FUMADERM in subjects with moderate to severe plaque psoriasis who are naïve to and candidates for systemic therapy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.07.2018 [Zugriff: 05.06.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255382>.
5. AbbVie. A randomized, controlled, multicenter, open label study with blinded assessment of the efficacy of the humanized Anti-IL-23p19 risankizumab compared to FUMADERM in subjects with moderate to severe plaque psoriasis who are naïve to and candidates for systemic therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003718-28.
6. AbbVie. A randomized, controlled, multicenter, open label study with blinded assessment of the efficacy of the humanized Anti-IL-23p19 risankizumab compared to FUMADERM in subjects with moderate to severe plaque psoriasis who are naïve to and candidates for systemic therapy: study M16-178; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
7. AbbVie. A randomized, controlled, multicenter, open label study with blinded assessment of the efficacy of the humanized Anti-IL-23p19 risankizumab compared to FUMADERM in subjects with moderate to severe plaque psoriasis who are naïve to and candidates for systemic therapy: study M16-178; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2017.
8. AbbVie. A randomized, controlled, multicenter, open label study with blinded assessment of the efficacy of the humanized Anti-IL-23p19 risankizumab compared to FUMADERM in subjects with moderate to severe plaque psoriasis who are naïve to and candidates for systemic therapy: study M16-178; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.
9. AbbVie. A randomized, controlled, multicenter, open label study with blinded assessment of the efficacy of the humanized Anti-IL-23p19 risankizumab compared to FUMADERM in subjects with moderate to severe plaque psoriasis who are naïve to and candidates for systemic therapy: study M16-178; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

10. AbbVie. Skyrizi 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 04.2019 [Zugriff: 14.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Janssen. STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung, STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 14.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
14. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W, Dressler C, Gaskins M et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2017 [online]. 10.2017 [Zugriff: 28.02.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.
15. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis [online]. 18.11.2004 [Zugriff: 28.02.2019]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tildrakizumab [online]. 02.05.2019 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5723/2019-05-02_AM-RL-XII_Tildrakizumab_D-410_TrG.pdf.
17. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303(1): 1-10.
18. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12(1): 48-57.
19. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157(4): 238-244.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ixekizumab [online]. 17.08.2017 [Zugriff: 28.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) [online]. 17.08.2017 [Zugriff: 04.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Guselkumab [online]. 17.05.2018 [Zugriff: 28.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4987/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_TrG.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Brodalumab [online]. 01.03.2018 [Zugriff: 04.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_TrG.pdf.
24. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(3): 333-337.
25. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(4): 645-648.
26. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology* 2008; 216(3): 260-270.
27. Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol* 2010; 20(1): 62-67.
28. Simpson MJ, Chow C, Morgenstern H, Luger TA, Ellis CN. Comparison of three methods for measuring psoriasis severity in clinical studies (part 2 of 2): use of quality of life to assess construct validity of the Lattice System Physician's Global Assessment, Psoriasis Area and Severity Index and Static Physician's Global Assessment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(7): 1415-1420.
29. Ryan C, Puig L, Zema C, Thompson E, Yang M, Wu E. Incremental benefits on patient-reported outcomes for achieving PASI90 or PASI100 over PASI75 in patients with moderate to severe psoriasis: EADV. 2018.
30. Blome C, Gosau R, Radtke MA, Reich K, Rustenbach SJ, Spehr C et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2016; 308(2): 69-78.

31. Rentz AM, Skalicky AM, Burslem K, Becker K, Kaschinski D, Esser D et al. The content validity of the PSS in patients with plaque psoriasis. *J Patient Rep Outcomes* 2017; 1(1): 4.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Guselkumab (Plaque-Psoriasis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-60 [online]. 27.02.2018 [Zugriff: 26.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 599). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-60_Guselkumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brodalumab (Plaque-Psoriasis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-42; Version 1.1 [online]. 01.12.2017 [Zugriff: 04.12.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 565). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-42_Brodalumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-1.pdf.
34. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 206-212.
35. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(3): 210-216.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab [online]. 27.11.2015 [Zugriff: 04.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Apremilast. 2015.
38. Novartis Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx); Modul 3A; mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 29.05.2015 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29_Modul3A_Secukinumab.pdf.
39. Celgene. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Apremilast (Otezla); Modul 3A; Plaque-Psoriasis; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 13.02.2015 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-789/2015-02-13_Modul3A_Apremilast.pdf.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apremilast: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-09 [online]. 13.05.2015 [Zugriff: 07.03.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 302). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-793/2015-05-13_Apremilast_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
41. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maassen D et al. The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. Arch Dermatol Res 2016; 308(6): 389-400.
42. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland: Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. Gesundheitswesen 2011; 73(5): 308-313.
43. Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Jeff Rustenbach S, Schäfer I et al. Quality of psoriasis care in Germany: results of the national study PsoHealth 2007. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6(8): 640-645.
44. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. Acta Derm Venereol 2010; 90(2): 147-151.
45. Augustin M, Chapnik J, Gupta S, Buesch K, Radtke M. Psoriasis verursacht hohe Kosten, mindert die Produktivität am Arbeitsplatz und verringert die Lebensqualität. Akt Dermatol 2011; 37(10): 353-359.
46. Augustin M, Glaeske G, Schäfer I, Rustenbach SJ, Hoer A, Radtke MA. Versorgungsprozesse der Psoriasis in Deutschland: Langzeitanalyse von Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10(9): 648-656.
47. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung [online]. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile.
48. Mylan Healthcare. Hulio 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Hulio 40 mg Injektionslösung im Fertigpen: Adalimumab; Fachinformation. 12.2018.
49. Lilly. Taltz: Ixekizumab; Fachinformation. 05.2018.
50. Novartis Pharma. Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Secukinumab; Fachinformation. 10.2018.
51. MSD Sharp & Dohme. REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Infliximab; Fachinformation. 10.2018.
52. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 26.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

53. Biogen. Fumaderm initial, Fumaderm: Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 14.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

54. Maruish ME (Ed). User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.

55. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. Health Qual Life Outcomes 2006; 4: 71.

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

Anhang A – Ergänzende Darstellung und Auswertung der vom pU für Fragestellung A eingeschlossenen Studie M16-178

Der pU hat die Studie M16-178 für Fragestellung A eingeschlossen. In der Studie wird Risankizumab gegenüber Fumarsäureester bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die noch keine systemische Therapie erhalten haben und für eine solche infrage kommen, untersucht. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollten zudem für eine Therapie mit Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat oder Fototherapie geeignet sein. Da Fumarsäureester keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA darstellt und die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch nicht der Patientenpopulation für Fragestellung A entsprechen (siehe Abschnitte 2.2 und 2.3), wird die Studie nicht in die vorliegende Nutzenbewertung von Risankizumab eingeschlossen.

Der G-BA hat jedoch das IQWiG beauftragt, die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie M16-178 im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung von Risankizumab ergänzend darzustellen und auszuwerten. Diese Darstellung findet sich nachfolgend.

A.1 – Studiencharakteristika

Tabelle 24 und Tabelle 25 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 24: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
M16-178	RCT, parallel, offen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene (18–79 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA > 10, PASI > 10 und DLQI > 10) ▪ Diagnose der Erkrankung ≥ 6 Monate vor 1. Dosis der Studienmedikation ▪ unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation zu topischer Behandlung ▪ keine vorherige systemische Therapie, aber für eine solche geeignet ▪ geeignet für eine Therapie mit Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat oder Fototherapie 	Risankizumab (N = 60) Fumarsäureester (N = 60)	Screening: 30 Tage Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: Anruf zu Woche 31 ^b	21 Zentren in Deutschland 08/2017–07/2018	primär: PASI 90 zu Woche 24 sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, Gesundheitszustand gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: Nach Woche 24 hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an einer separaten Extensionsstudie teilzunehmen. Patientinnen und Patienten, die nicht an dieser Extensionsstudie teilnahmen, erhielten einen Anruf zur Nachbeobachtung zu Woche 31.</p> <p>BSA: Body Surface Area (Körperoberfläche); DLQI: Dermatology Life Quality Index; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 25: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester

Studie	Intervention	Vergleich	Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ^a
M16-178	Risankizumab 150 mg (2-mal 75 mg) s. c. in Woche 0, 4 und 16 keine Dosisanpassung	Fumarsäureester oral nach Titrationsschema Woche 0: 1-mal 30 mg tgl. Woche 1: 2-mal 30 mg tgl. Woche 2: 3-mal 30 mg tgl. Woche 3: 1-mal 120 mg tgl. Woche 4: 2-mal 120 mg tgl. Woche 5: 3-mal 120 mg tgl. Woche 6: 4-mal 120 mg tgl. Woche 7: 5-mal 120 mg tgl. Woche 8–24: 6-mal 120 mg tgl. ^b Dosiserhöhung bis zum Erreichen von PASI 90 war je nach Verträglichkeit erlaubt ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Biologika (z. B. Guselkumab, Tildrakizumab, Sekukinumab, Ixekizumab) oder nicht biologische systemische Wirkstoffe (z. B. Methotrexat, Cyclosporin A, Cyclophosphamid), die die Psoriasis beeinflussen können ▪ Fotochemotherapie (z. B. PUVA-, UV- oder Balneotherapie assoziiert mit UV-sensibilisierenden Mitteln) ▪ Fototherapie (z. B. UVA, UVB und andere UV-Therapien oder Balneotherapie), die nicht mit UV-sensibilisierenden Mitteln assoziiert ist: 2 Wochen vor Studienbeginn und während der Studie ▪ topische Behandlung der Psoriasis oder anderer Hauterkrankungen 2 Wochen vor Studienbeginn und während der Studie (z. B. Kortikosteroide^d, Vitamin-D- und Vitamin-A-Analoga, Pimecrolimus, Retinoide, Salizylsäure, Salizylvaseline, Milchsäure, Tacrolimus, Teer, Urea, Anthralin, α-Hydroxylsäure, Fruchtsäure) ▪ Lebendimpfstoffe 6 Wochen vor dem Screening und während der Studie ▪ nephrotoxische Wirkstoffe 2 Wochen vor dem Screening und während der Studie (z. B. Retinoide, Immunsuppressiva, Psoralen, Zytostatika, Aminoglycoside, Amphotericin B, Foscarnet, Indinavir, Tacrolimus, Cisplatin, Gold, Lithium, Kontrastmittel)
<p>a: bis 15 Wochen nach der letzten Dosis Risankizumab oder 1 Woche nach der letzten Dosis Fumarsäureester, außer wenn ein Psoriasis Schub eine Behandlung erforderlich macht</p> <p>b: Die Dosis von 6 Tabletten/Tag durfte nicht überschritten werden.</p> <p>c: Eine langsamere Erhöhung oder eine Reduktion der Dosierung lag im Ermessen des Prüfarztes; nach dem Erreichen des PASI-90-Ansprechens sollte die Dosis auf die individuelle Erhaltungsdosis reduziert werden; die Dosis sollte beim Auftreten von Nebenwirkungen (z. B. gastrointestinale Beschwerden, Störungen des Nervensystems) reduziert werden.</p> <p>d: Topische Kortikosteroide der US-Klasse 7 (mild, z. B. Desonid) oder der deutschen Klasse 1 (am wenigsten wirksam, z. B. Hydrokortison 0,5–2,5 %) dürfen an Gesicht, Achseln und / oder im Genitalbereich angewendet werden. Ausnahme: 24 Stunden vor einer Studienvisite, in der der PASI erhoben wird.</p> <p>PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA Psoralen und Ultraviolett-A-Licht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; tgl.: täglich; UVA: Ultraviolett-A-Licht; UVB: Ultraviolett-B-Licht; vs.: versus</p>			

Beschreibung des Studiendesigns

Die Studie M16-178 [4-9] ist eine randomisierte, offene Parallelgruppenstudie, die in 21 Studienzentren in Deutschland durchgeführt wurde. In der Studie wurde Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht, die bislang keine systemische Therapie erhalten haben. Der Schweregrad der Plaque-Psoriasis wurde definiert als PASI > 10 und BSA > 10 % und DLQI > 10. Dies entspricht der Definition einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis gemäß dem Europäischen Konsensus [17], auf den sich auch die deutsche S3-Leitlinie [14] bezieht. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine systemische Therapie infrage kommen und die für eine Therapie mit konventionellen Wirkstoffen wie Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat oder Fototherapie geeignet sind. Die Patientinnen und Patienten sollten weiterhin ein unzureichendes Ansprechen, eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber bisherigen topischen Therapien aufweisen.

In die Studie M16-178 wurden 120 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Studienarme Risankizumab (N = 60) und Fumarsäureester (N = 60) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in der Studie nach vorangegangener Fototherapie, wobei eine solche Vortherapie maximal bei 20 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erlaubt war. Die Studie umfasste eine Screeningphase (30 Tage), der sich eine 24-wöchige, offene Behandlungsphase anschloss. Nach Woche 24 hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an einer separaten Extensionsstudie teilzunehmen. Patientinnen und Patienten, die nicht an dieser Extensionsstudie teilnahmen, erhielten einen Anruf zur Nachbeobachtung zu Woche 31.

Die Behandlung erfolgte im Risankizumab- wie auch im Fumarsäureester-Arm im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation [10,53]. Gemäß der Fachinformation von Risankizumab sollte jedoch bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Behandlung nach 16 Wochen nicht angesprochen hat, ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Letzteres wird vom pU weder in den Studienunterlagen noch im Dossier adressiert. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass diese Abweichung keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Der primäre Endpunkt der Studie war PASI 90 zu Woche 24. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 26 zeigt die Charakteristika der in die Studie M16-178 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Risankizumab vs. Fumarsäureester

Studie Charakteristika Kategorie	Risankizumab	Fumarsäureester
Studie M16-178	N ^a = 60	N ^a = 60
Alter [Jahre], MW (SD)	42 (14)	43 (13)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	37 / 63
Ethnie, n (%)		
weiß	59 (98,3)	60 (100,0)
nicht weiß	1 (1,7)	0 (0)
Dauer der Erkrankung [Jahre], MW (SD)	15,8 (12,2) ^b	15,5 (13,6) ^b
bekannte PsA, n (%)	k. A.	k. A.
Nagelpsoriasis (NAPSI > 0), n (%)	42 (70 ^c)	36 (60 ^c)
palmoplantare Psoriasis (PPASI > 0), n (%)	15 (25,0)	19 (31,7)
Kopfhautpsoriasis (PSSI > 0), n (%)	57 (95,0)	56 (93,3)
Gesicht- und Halspsoriasis, n (%)	k. A.	k. A.
Genitalpsoriasis, n (%)	k. A.	k. A.
sPGA, n (%)		
mild (2)	7 (11,7)	9 (15,0)
moderat (3)	46 (73,7)	43 (71,7)
schwer (4)	7 (11,7)	7 (11,7)
PASI, MW (SD)	19,0 (6,9)	16,7 (5,7)
PASI ≥ 20, n (%)	k. A.	k. A.
DLQI, MW (SD)	20,0 (5,3)	20,5 (6,0)
DLQI ≥ 10, n (%)	57 (95,0)	58 (96,7)
Vorbehandlung, n (%) ^d		
topische Therapie	56 (93,3)	54 (90,0)
Fototherapie	10 (16,7)	11 (18,3)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	13 (21,7)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	13 (21,7)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Widersprüchliche Angaben zwischen Modul 4 B und Modul 5. Die dargestellten Ergebnisse wurden aus Modul 5 extrahiert. c: eigene Berechnung d: Mehrfachbenennung möglich</p> <p>BSA: Body Surface Area (Körperoberfläche); DLQI: Dermatology Life Quality Index; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; sPGA: Static Physician's Global Assessment; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der Studie M16-178 sind hinreichend vergleichbar. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren im Mittel 42 bis 43 Jahre alt und nahezu alle waren weißer Hautfarbe. Es wurden überwiegend Männer eingeschlossen. Der PASI-Wert lag im Mittel bei 17 (Fumarsäureester-Arm) bzw. 19 (Risankizumab-Arm), wobei in den Studienunterlagen keine Angabe dazu vorliegt, wie viele Patientinnen und Patienten eine schwere Psoriasis ($PASI \geq 20$) zu Studienbeginn aufwiesen. Zudem hatte die Mehrheit der Patientinnen und Patienten einen DLQI ≥ 10 (ca. 94 %) und wies eine Kopfhautpsoriasis (ca. 96 %) auf. 60 bis 70 % der Patientinnen und Patienten hatte eine Nagelpsoriasis und ca. ein Drittel der Patientinnen und Patienten eine palmoplantare Psoriasis zu Studienbeginn.

Im Verlauf der Studie brachen 21,7 % der Patientinnen und Patienten im Fumarsäureester-Arm sowohl die Behandlung als auch die Studie ab, während im Risankizumab-Arm keiner der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Therapie oder die Studie abbrach.

Tabelle 27 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 27: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
M16-178	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie M16-178 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben sind in Abschnitt A.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben und führen dort gegebenenfalls zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

A.2 – Ergebnisse

A.2.1 – Eingeschlossene Endpunkte

In die Darstellung und Auswertung der Studie M16-178 sollten die folgenden patientenrelevanten Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission (PASI 100)
 - Patientenberichtete Symptomfreiheit
 - Juckreiz (PSS-Juckreiz 0)
 - Schmerz (PSS-Schmerz 0)
 - Rötung (PSS-Rötung 0)
 - Brennen (PSS-Brennen 0)
 - weitere patientenberichtete Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung, Blutungen)
 - Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)
 - Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)
 - Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0)
 - Gesundheitszustand (EQ5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - DLQI 0 oder 1
 - Short Form-36 Health Survey (SF-36)
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Es werden die Ergebnisse zu Woche 24 dargestellt. Die Auswahl der relevanten Endpunkte weicht von der des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) zusätzlich den Endpunkt BSA betrachtet (siehe unten).

Tabelle 28 zeigt, für welche Endpunkte der Studie M16-178 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 28: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester

Studie	Endpunkte															
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Juckreiz (PSS-Juckreiz 0)	Schmerz (PSS-Schmerz 0)	Rötung (PSS-Rötung 0)	Brennen(PSS-Brennen 0)	Weitere patientenberichtete Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung, Blutungen)	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)	Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)	Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^b
M16-178	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	nein ^{d,e}	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn
 b: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)“, „Diarrhö (PT, UE)“, „Schmerzen Oberbauch (PT, UE)“, „Abdominalschmerz (PT, UE)“, „Übelkeit (PT, UE)“, „Gefäßerkrankungen (SOC, UE)“, „Hitzegefühl (PT, UE)“, und „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)“
 c: keine Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt A.2.3
 d: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt A.2.3
 e: Die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn werden in Tabelle 31 dargestellt.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

A.2.2 – Verzerrungspotenzial

Tabelle 29 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 29: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester

Studie	Studienebene	Endpunkte															
		Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Juckreiz (PSS-Juckreiz 0)	Schmerz (PSS-Schmerz 0)	Rötung (PSS-Rötung 0)	Brennen (PSS-Brennen 0)	Weitere patientenberichtete Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung, Blutungen)	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)	Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)	Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^b
M16-178	N	N	H ^{c, d}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	g	H ^h	– _i	– _i	H ^{e, j}	H ^{e, j}	H ^{e, j}	H ^c	H ^e	H ^{c, e}
<p>a: Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn b: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)“, „Diarrhö (PT, UE)“, „Schmerzen Oberbauch (PT, UE)“, „Abdominalschmerz (PT, UE)“, „Übelkeit (PT, UE)“, „Gefäßerkrankungen (SOC, UE)“, „Hitzegefühl (PT, UE)“, und „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)“ c: hohe und differenzielle Anteile an möglicherweise nicht vollständig beobachteten Patientinnen und Patienten (Risankizumab vs. Fumarsäureesterarm: 0,0 % vs. 21,7 %) d: keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte in der NRI-Analyse und den Sensitivitätsanalysen LOCF und MI e: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung f: differenzielle Anteile an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 (Risankizumab vs. Fumarsäureester: 0 % vs. 16,7 %); keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte in der NRI-Analyse g: keine Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt A.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung h: keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte in der NRI-Analyse i: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt A.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung j: differenzielle Anteile an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 (Risankizumab vs. Fumarsäureester: 0 % vs. 16,7 %); DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; H: hoch; LOCF: Last Observation carried forward; MI: multiple Imputation; N: niedrig; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>																	

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller relevanten Endpunkte wird bis auf die Gesamtmortalität als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das

Verzerrungspotenzial für die von ihm eingeschlossenen Endpunkte Gesamtmortalität, PASI, BSA, NAPSI, PPASI, PSSI und SUEs als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur patientenberichteten Symptomfreiheit (PSS-Juckreiz 0, PSS-Schmerz 0, PSS-Rötung 0 und PSS-Brennen 0), zum Gesundheitszustand gemessen über die EQ-5D VAS, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen über den DLQI und den SF-36 sowie der Endpunkte zu Nebenwirkungen bewertet der pU ebenfalls als hoch. Dabei unterscheidet der pU nicht zwischen den Ergebnissen unterschiedlicher Operationalisierungen und Auswertungen.

Das hohe Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur patientenberichteten Symptomfreiheit, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI [0 oder 1] und SF-36) und dem Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ergibt sich sowohl aufgrund der differenziellen Anteile an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 (Risankizumab vs. Fumarsäureester: 0 % vs. 16,7 %), als auch aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Letzteres trifft auch auf die Endpunkte Abbruch wegen UEs und spezifische UEs zu. Das hohe Verzerrungspotenzial der spezifischen UEs ergibt sich zusätzlich aufgrund des hohen und differenziellen Anteils möglicherweise nicht vollständig beobachteter Patientinnen und Patienten (Risankizumab vs. Fumarsäureesterarm: 0,0 % vs. 21,7 %), was auch für die Endpunkte SUEs und Remission (PASI 100) zutrifft. Bei Letzterem liegen außerdem keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte in der NRI-Analyse und den Sensitivitätsanalysen LOCF und MI vor. Auch beim Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) liegt keine Angabe zur Anzahl der ersetzten Werte in der NRI-Analyse vor. Dies trifft zusätzlich auch für die Endpunkte zur patientenberichteten Symptomfreiheit zu.

Für weitere Endpunkte zur patientenberichteten Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen) liegen keine Daten vor. Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) und Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0) liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt A.2.3). Eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials entfällt daher.

A.2.3 – Ergebnisse

Kommentar zu den Studienergebnissen

Vom pU vorgelegte Endpunkte und Analysen

Der pU legt in Modul 4 A für den Endpunkt Gesundheitszustand ermittelt über die EQ-5D VAS Ergebnisse zur mittleren Veränderung von Baseline bis Woche 24 vor. Für die anderen Endpunkte zur Morbidität (PASI, NAPSI, PPASI, PSSI sowie Endpunkte der patientenberichteten Symptomatik [PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen]) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 [MCS und PCS] und DLQI) legt der pU zusätzlich zu den Mittelwertdifferenzen Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis und zur Zeit bis zum Ereignis vor. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen stellt der pU Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis als auch zur Zeit bis zum Erreichen des Ereignisses dar.

Bei der Darstellung der Ergebnisse berücksichtigte Endpunkte und Analysen

Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um eine chronisch verlaufende Erkrankung mit fluktuierender Ausprägung der Symptomatik. Operationalisierungen, in denen der zeitliche Verlauf der Änderungen in der Symptomatik mitberücksichtigt wird (zum Beispiel gemessen als Area under the Curve), würden den Krankheitsverlauf adäquater abbilden als Ereigniszeitanalysen oder Analysen zu einem bestimmten Zeitpunkt (beispielsweise zu Woche 24). Ereigniszeitanalysen betrachten jeweils nur das 1. Ereignis ohne Berücksichtigung des weiteren Verlaufs des jeweiligen Symptoms. Auswertungen zum Ende der Studie lassen hingegen keine Aussage darüber zu, ob der zu diesem Zeitpunkt beobachtete Effekt während des Studienverlaufs stabil bleibt. Der pU stellt im Dossier zusätzlich Verlaufskurven dar, die den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten bis Woche 24 abbilden. Die Verlaufskurven liegen zu allen relevanten dichotomen Endpunkten vor und bilden in Abhängigkeit von der Erhebungshäufigkeit 2 bis 6 Auswertungszeitpunkte ab. Die Verlaufskurven zeigen, dass die zu Woche 24 beobachteten Effekte über den Studienverlauf stabil sind (siehe Anhang A.2.6). Daher werden die Analysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 24 dargestellt.

Wie vom pU in Modul 4 A beschrieben und aus den Charakteristika der Studienpopulation (siehe Tabelle 26) deutlich wird, hat zwar ein großer Teil der Patientinnen und Patienten im Fumarsäureester-Arm die Behandlung abgebrochen (21,7 % vs. 0 % im Risankizumab-Arm). Verzerrungen, die sich durch den hohen und differenziellen Anteil möglicherweise nicht vollständig beobachteter Patientinnen und Patienten ergeben, werden bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt A.2.2) berücksichtigt.

Eine Einschätzung zur Patientenrelevanz der vom pU dargestellten Endpunkte PASI, patientenberichtete Symptombefreiheit (PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen), PPASI, PSSI, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), NAPSI und Nebenwirkungen wurde bereits im Rahmen der Bewertung von Fragestellung B vorgenommen und findet sich in Abschnitt 2.6.4.3.2. Abweichungen hierzu werden im Folgenden beschrieben:

BSA

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zur BSA vor. Die BSA ist ein Instrument welches in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Erhebung des Schweregrades der Psoriasis dient [14]. Dabei ermittelt der Arzt den prozentualen Anteil der von Psoriasis betroffenen Körperoberfläche. Die Größe der Handinnenfläche des Patienten entspricht dabei 1 % der Gesamtkörperoberfläche. Höhere Werte bedeuten demnach einen höheren Anteil psoriatischer Haut an der Gesamtoberfläche.

Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche fließt auch in die Bestimmung des PASI ein und ist daher ausreichend durch dieses Instrument abgebildet. Die Ergebnisse des Endpunkts BSA werden somit nicht dargestellt.

SF-36

Der SF-36 ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patientin oder den Patienten. Der Fragebogen beinhaltet 36 Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese Domänen werden wiederum zum psychischen Summenscore (Mental Component Summary [MCS]) und körperlichen Summenscore (Physical Component Summary [PCS]) zusammengefasst. Insgesamt kann bei den Domänen- und Summenscores eine Punktzahl von 0 bis 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeuten. Dementsprechend entspricht eine Zunahme des Summenscores einer verbesserten Lebensqualität [54].

Der pU zeigt im Dossier die mittlere Veränderung der Domänen und Summenscores von Baseline zur Behandlungswoche 24 sowie Responderanalysen zu den Summenscores. Im Gegensatz zu den a priori geplanten mittleren Veränderungen sind die Responsekriterien für die Responderanalysen nicht im Studienprotokoll präspezifiziert. Als Schwellenwert für eine Minimal important Difference (MID) für die Responderanalysen zieht der pU eine Verbesserung von ≥ 5 sowohl für den PCS als auch den MCS heran. Zur Ableitung dieser Schwellenwerte bezieht sich der pU auf eine Publikation von Shikiar [55]. Aus der Publikation von Shikiar lässt sich jedoch keine generelle MID von 5 Punkten für die beiden Summenscores ableiten. Für die vorliegende Darstellung werden die präspezifizierten Analysen der mittleren Veränderung der beiden Summenscores MCS und PCS zu Woche 24 betrachtet.

NAPSI

Eine Beschreibung des Instruments findet sich in Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Bewertung. Die Erhebung des NAPSI war in der Studie M16-178 zwar nicht namentlich prädefiniert, erfolgte aber indirekt über die Beurteilung der Nagelpsoriasis über das Instrument Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Psoriasis Clinical Assessment of Severity (NAPPA-CLIN), dessen Erhebung in der Studie prädefiniert war. Die Beurteilung der Nagelpsoriasis beim NAPPA-CLIN erfolgt analog zu der Erhebung beim NAPSI, allerdings wird nur der am schlimmsten und der am wenigsten betroffene Nagel beurteilt und nicht alle 10 Finger- bzw. Fußnägel. In einem Amendment zum Protokoll (13.03.2017) hat der pU festgelegt, dass im Rahmen der Erhebung des NAPPA-CLIN in der Studie alle Nägel der Finger und Zehen beurteilt werden sollen. Fließt die Beurteilung aller Nägel in die Auswertung ein, so entspricht dies der Auswertung des NAPSI. In der Studie M16-178 wurde dabei die Nagelpsoriasis der Finger und Zehen beurteilt. Der Wertebereich des NAPSI umfasst daher 0 bis 160 Punkte.

In die Auswertung zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem NAPSI 0 gingen nur Patientinnen und Patienten ein, die bereits zu Studienbeginn eine Psoriasis an den Nägeln ($\text{NAPSI} > 0$) aufwiesen. Diese Operationalisierung berücksichtigt lediglich 65 % der in der Studie M16-178 randomisierten Patientinnen und Patienten und schließt daher einen bedeutenden Teil der Studienpopulation von der Analyse aus. Patientinnen und Patienten, bei denen im Laufe der Studie Symptome neu auftreten oder sich verschlechtern, werden über diese

Auswertung zudem nicht erfasst. Es wäre daher eine Auswertung auf Basis aller randomisierten Patientinnen und Patienten notwendig gewesen. Aufgrund der vom pU gewählten Operationalisierung liegen jedoch keine relevanten Daten vor, die alle randomisierten Patientinnen und Patienten berücksichtigen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind somit nicht relevant, werden aber ergänzend in Tabelle 31 dargestellt.

PPASI

Eine Beschreibung des Instruments findet sich in Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Bewertung.

In die Auswertung zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem PPASI 0 gingen nur Patientinnen und Patienten ein, die bereits zu Studienbeginn eine Psoriasis an den Händen und Füßen (PPASI > 0) aufwiesen. Diese Operationalisierung berücksichtigt 75 % der zum Risankizumab-Arm und 68 % der zum Fumarsäureester-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten nicht und schließt daher einen bedeutenden Teil der Studienpopulation von der Analyse aus. Patientinnen und Patienten, bei denen im Laufe der Studie Symptome neu auftreten oder sich verschlechtern werden über diese Auswertung zudem nicht erfasst. Es wäre daher eine Auswertung auf Basis aller randomisierten Patientinnen und Patienten notwendig gewesen. Aufgrund der vom pU gewählten Operationalisierung liegen jedoch keine relevanten Daten vor, die alle randomisierten Patientinnen und Patienten berücksichtigen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden daher nicht dargestellt.

Nebenwirkungen

Eine Einschätzung der vom pU vorgelegten präspezifizierten UEs von besonderem Interesse findet sich in Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Bewertung. Unabhängig davon ergibt sich auch in der Studie M16-178 für keins der vom pU ausgewählten spezifischen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Auf Basis der ebenfalls in Abschnitt 2.6.4.3.2 beschriebenen Methodik zur Auswahl spezifischer UEs, werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)
 - Diarrhö (PT, UE)
 - Schmerzen Oberbauch (PT, UE)
 - Abdominalschmerz (PT, UE)
 - Übelkeit (PT, UE)
- Gefäßerkrankungen (SOC, UE)
 - Hitzegefühl (PT, UE)
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)

Studienergebnisse

Tabelle 30, Tabelle 31 und Tabelle 32 fassen die Ergebnisse zu Behandlungswoche 24 zum Vergleich von Risankizumab mit Fumarsäureester bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie infrage kommt, zusammen.

Die Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt, für die Auswertung ist primär der PASI 100 (Remission) relevant. Zudem werden die Ergebnisse zur Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (NAPSI > 0) ergänzend in Tabelle 31 dargestellt.

Tabellen zu häufigen UEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang A.2.7 dargestellt. Da die Häufigkeit der in der Studie M16-178 aufgetretenen SUEs gering war und keine Ereignisse vorliegen, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind, wird auf die Darstellung der Häufigkeiten der SUEs verzichtet.

Tabelle 30: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester

Studie Endpunktkategorie Endpunkt (Zeitpunkt)	Risankizumab		Fumarsäureester		Risankizumab vs. Fumarsäureester
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Studie M16-178 (Woche 24)					
Mortalität					
Gesamtmortalität	60	0 (0)	57	0 (0)	n. b.
Morbidität					
Hautsymptomatik (PASI)					
Remission (PASI 100) ^b	60	30 (50,0)	60	3 (5,0)	9,91 [3,20; 30,71]; < 0,001
<i>PASI 90 (ergänzend dargestellt)^b</i>	60	50 (83,3)	60	6 (10,0)	8,36 [3,88; 18,00]; < 0,001
<i>PASI 75 (ergänzend dargestellt)^b</i>	60	59 (98,3)	60	20 (33,3)	1,96 [1,51; 2,54]; < 0,001
patientenberichtete Symptombefreiheit					
PSS-Juckreiz 0 ^b	60	32 (53,3)	60	8 (13,3)	3,99 [2,00; 7,93]; < 0,001
PSS-Schmerz 0 ^b	60	50 (83,3)	60	23 (38,3)	2,18 [1,55; 3,06]; < 0,001
PSS-Rötung 0 ^b	60	35 (58,3)	60	5 (8,3)	7,00 [2,95; 16,65]; < 0,001
PSS-Brennen 0 ^b	60	49 (81,7)	60	19 (31,7)	2,58 [1,74; 3,81]; < 0,001
weitere patientenberichtete Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung, Blutungen)	keine Daten erhoben ^c				
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0)	keine verwertbaren Daten ^d				
Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)	keine verwertbaren Daten ^e				
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) ^{b, f}	57	42 (73,7)	56	17 (30,4)	2,44 [1,59; 3,73]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1) ^b	60	40 (66,7)	60	6 (10,0)	6,66 [3,05; 14,52]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt (Zeitpunkt)	Risankizumab		Fumarsäureester		Risankizumab vs. Fumarsäureester RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	60	49 (81,7)	57	57 (100,0)	–
SUEs	60	1 (1,7)	57	3 (5,3)	0,32 [0,03; 2,96]; 0,313
Abbruch wegen UEs	60	0 (0)	57	5 (8,8)	0,09 [0,00; 1,53]; 0,095
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	60	43 (71,7)	57	35 (61,4)	1,17 [0,90; 1,51]; 0,259 ^g
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	60	10 (16,7)	57	47 (82,5)	0,20 [0,11; 0,36]; < 0,001 ^e
Diarrhö (PT, UE)	60	4 (6,7)	57	32 (56,1)	0,12 [0,04; 0,31]; < 0,001 ^g
Schmerzen Oberbauch (PT, UE)	60	1 (1,7)	57	26 (45,6)	0,04 [0,01; 0,26]; < 0,001 ^g
Abdominalschmerz (PT, UE)	60	0 (0)	57	11 (19,3)	0,04 [0,00; 0,69]; < 0,001 ^g
Übelkeit (PT, UE)	60	0 (0)	57	9 (15,8)	0,05 [0,00; 0,84]; 0,002 ^g
Gefäßerkrankungen (SOC, UE)	60	6 (10,0)	57	27 (47,4)	0,21 [0,09; 0,47]; < 0,001 ^g
Hitzegefühl (PT, UE)	60	0 (0,0)	57	23 (40,4)	0,02 [0,00; 0,33]; < 0,001 ^g
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)	60	5 (8,3)	57	16 (28,1)	0,30 [0,12; 0,76]; 0,005 ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester (Fortsetzung)

<p>a: RR und KI aus generalisiertem linearem Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Log-Link für die Berechnung des RR</p> <p>b: fehlende Werte mittels NRI ersetzt</p> <p>c: Für weitere Endpunkte zur patientenberichteten Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen) liegen im Dossier des pU keine Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).</p> <p>d: Ausgewertet wurden nur die Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie eine palmoplantare Beteiligung hatten (PPASI > 0). Das waren nur 25 % im Risankizumab-Arm und 31,7 % im Fumarsäureester-Arm.</p> <p>e: Ausgewertet wurden nur die Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie eine Nagelbeteiligung hatten (NAPSI > 0). Das waren nur 70 % im Risankizumab-Arm und 60 % im Fumarsäureester-Arm. Die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn werden ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 31).</p> <p>f: Ausgewertet wurden nur die Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Kopfhaut hatten (PSSI > 0). Das waren in beiden Armen > 90 % der Patientinnen und Patienten.</p> <p>g: Eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch), unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [12].</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Tabelle 31: Ergänzende Darstellung der Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn (Morbidität [NAPSI], dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester

Studie Endpunktkategorie Endpunkt (Zeitpunkt)	Risankizumab		Fumarsäureester		Risankizumab vs. Fumarsäureester RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie M16-178 (Woche 24)					
Morbidität					
<i>Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)^b ergänzend dargestellt</i>	42 ^c	15 (35,7)	36 ^c	4 (11,1)	3,21 [1,17; 8,81]; 0,023
<p>a: RR und KI aus generalisiertem linearem Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Log-Link für die Berechnung des RR</p> <p>b: fehlende Werte mittels NRI ersetzt</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit Nagelbeteiligung zum Studienbeginn (NAPSI > 0)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

Tabelle 32: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Risankizumab			Fumarsäureester			Risankizumab vs. Fumarsäureester MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^b (SE)	
Studie M16-178 (Woche 24)							
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	60	56,72 (22,92)	28,41 (2,23)	55	60,93 (20,96)	11,61 (2,29)	16,80 [11,39; 22,21]; < 0,001 Hedges' g: 1,13 [0,73; 1,52]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 PCS ^c	60	45,87 (9,22)	8,31 (1,08)	55	45,92 (9,88)	3,68 (1,10)	4,63 [2,01; 7,25]; < 0,001 Hedges' g: 0,64 [0,27; 1,02] ^d
körperliche Funktionsfähigkeit	60	76,42 (21,51)	13,17 (2,85)	55	77,18 (25,07)	5,11 (2,91)	8,06 [1,18; 14,95]
körperliche Rollenfunktion	60	63,96 (24,28)	21,75 (3,12)	55	60,11 (25,95)	8,64 (3,16)	13,11 [5,58; 20,64]
körperlicher Schmerz	60	54,97 (27,57)	31,45 (3,26)	55	54,91 (29,87)	14,59 (3,32)	16,86 [8,98; 24,73]
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	60	49,18 (22,98)	24,51 (2,49)	55	49,51 (18,56)	10,26 (2,54)	14,26 [8,24; 20,27]
SF-36 MCS ^c	60	37,68 (14,48)	11,41 (1,47)	55	37,09 (13,08)	3,56 (1,49)	7,85 [4,31; 11,38]; < 0,001 Hedges' g: 0,81 [0,43; 1,19] ^d
Vitalität	60	46,04 (22,31)	18,61 (2,32)	55	47,73 (22,58)	3,73 (2,37)	14,89 [9,29; 20,48]
soziale Funktions- fähigkeit	60	56,88 (28,60)	29,48 (3,15)	55	56,59 (26,34)	11,01 (3,21)	18,46 [10,88; 26,05]
emotionale Rollenfunktion	60	60,00 (30,25)	25,25 (3,09)	55	60,00 (27,56)	10,37 (3,15)	14,88 [7,43; 22,33]
psychisches Wohlbefinden	60	58,50 (22,44)	16,55 (2,48)	55	55,36 (22,79)	5,13 (2,51)	11,42 [5,45; 17,39]

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Fumarsäureester (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Effektschätzung basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariable und dem Ausgangswert als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt.</p> <p>c: Positive Änderung zu Studienende im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung, eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet ein Vorteil für die Testintervention</p> <p>d: eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und 95 %-KI des ANCOVA-Modells</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis Woche 24 traten in der Studie M16-178 keine Todesfälle auf.

Morbidity

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Die vom pU zusätzlich für den Endpunkt Remission dargestellten Sensitivitätsanalysen können wegen fehlenden Informationen zur Anzahl ersetzter Werte (siehe Abschnitt A.2.2) nicht verwendet werden.

Patientenberichtete Symptomfreiheit (Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Rötung, PSS-Schmerz und PSS-Brennen)

Für die Endpunkte zur patientenberichteten Symptomfreiheit (PSS-Juckreiz, PSS-Rötung, PSS-Schmerz und PSS-Brennen) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0) liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU zieht für seine Auswertungen jeweils die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die zu Studienbeginn eine palmoplantare Psoriasis (PPASI > 0) hatten. Diese Auswertungen berücksichtigen einen bedeutenden Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht und werden daher nicht dargestellt.

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0) liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU zieht für seine Auswertungen jeweils die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die zu Studienbeginn eine Nagelpsoriasis (NAPSI > 0) hatten. Diese Auswertungen berücksichtigen einen bedeutenden Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht und sind daher nicht relevant. Die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn werden ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 31), wobei sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Risankizumab zeigt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester vor. Da das Konfidenzintervall für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt, wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI (0 oder 1)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester.

SF-36

Für den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis Behandlungswoche 24.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigt sich sowohl für den MCS als auch den PCS ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Da sowohl beim MCS als auch beim PCS das Konfidenzintervall für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt, wird dies jeweils als relevanter Effekt interpretiert.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, inklusive der PTs Diarrhö, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz und Übelkeit), Gefäßerkrankungen (SOC, inklusive dem PT Hitzegefühl) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, inklusive der zugehörigen PTs Diarrhö, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz und Übelkeit),

Gefäßerkrankungen (SOC, inklusive des zugehörigen PTs Hitzegefühl) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab.

Ergebnissicherheit:

Abgesehen vom Endpunkt Gesamtmortalität liegt in der Studie M16-178 für alle betrachteten Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial und eine damit verbundene herabgesetzte Ergebnissicherheit vor. Aufgrund der Größe des Effekts kann für den Endpunkt Remission (PASI 100) wie auch für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, inklusive der zugehörigen PTs Diarrhö, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz und Übelkeit) und Gefäßerkrankungen (SOC, inklusive des zugehörigen PTs Hitzegefühl) jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass der Effekt allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ist daher die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte trotz endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial nicht reduziert.

A.2.4 – Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Bei der ergänzenden Darstellung der Ergebnisse der Studie M16-178 werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 40 / ≥ 40 Jahre)
- Krankheitsschwere (sPGA ≤ 2 / 3 / 4)

Die Subgruppenmerkmale Geschlecht (Männer / Frauen) und Krankheitsschwere (sPGA ≤ 2 / 3 / 4) waren in der Studie präspezifiziert. Die Trennwerte für das Alter (< 40 / ≥ 40 Jahre) wurden vom pU nachträglich gebildet (siehe unten).

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Es wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

Kommentar zu den Subgruppenanalysen

Für die Identifikation einer möglichen Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere wird analog zu Fragestellung B anstelle des PASI der sPGA-Wert zu Studienbeginn als potenzieller

Effektmodifikator betrachtet. Dies ist darin begründet, dass der vom pU herangezogene Trennwert keine sinnvolle Abgrenzung der Patientengruppen (moderat vs. schwer entsprechend < 20 und ≥ 20) ermöglicht. Stattdessen untersucht er Effektmodifikationen zur Krankheitsschwere über den Median des PASI-Werts zu Studienbeginn (PASI $<$ Median zu Studienbeginn [15,95] / PASI \geq Median zu Studienbeginn [15,95]). Dies stellt jedoch keine sinnvolle Schweregradeinteilung für Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis dar.

Bei der Betrachtung der Effektmodifikationen durch das Alter, werden dem pU folgend die post hoc gebildeten Kategorien < 40 Jahre / ≥ 40 Jahre betrachtet. Präspezifiziert waren die Kategorien < 40 Jahre / ≥ 40 bis < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre. Der pU gibt an aufgrund der geringen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Subgruppe der ≥ 65 -Jährigen (7 Patientinnen und Patienten) die Kategorie ≥ 40 Jahre gebildet zu haben. Vor diesem Hintergrund ist die Zusammenfassung der Kategorien sinnvoll.

A.2.5 – Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Aus den Ergebnissen der Studie M16-178 ergeben sich in der Zusammenfassung nur Vorteile für Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester, die sich bei den folgenden Endpunkten zeigen:

- Morbidität:
 - Remission (PASI 100) sowie
 - Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) und
 - patientenberichtete Symptommfreiheit: PSS-Juckreiz, PSS-Rötung, PSS-Schmerz, PSS-Brennen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - DLQI (0 oder 1)
- Nebenwirkungen
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)
 - Diarrhö (PT, UE)
 - Schmerzen Oberbauch (PT, UE)
 - Abdominalschmerz (PT, UE)
 - Übelkeit (PT, UE)
 - Gefäßerkrankungen (SOC, UE)
 - Hitzegefühl (PT, UE)
 - Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)

In der Gesamtschau resultiert aus den Ergebnissen ein Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

A.2.6 – Verlaufskurven

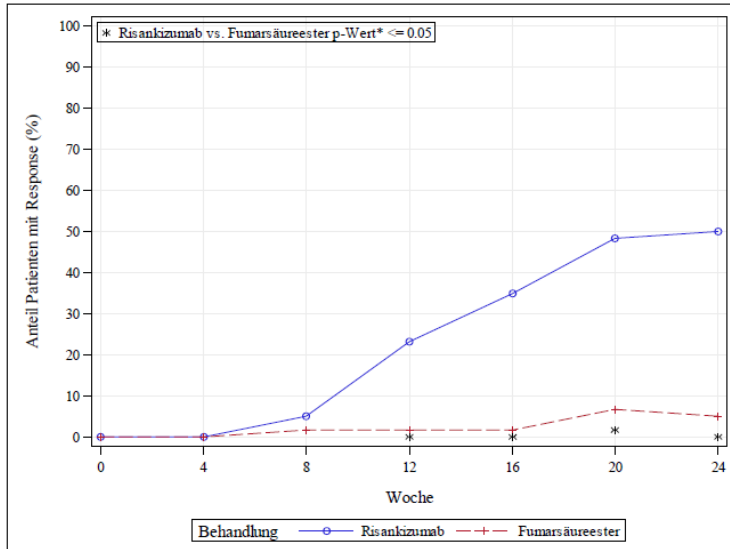


Abbildung 1: Verlaufskurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der RCT M16-178 über 24 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Remission (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

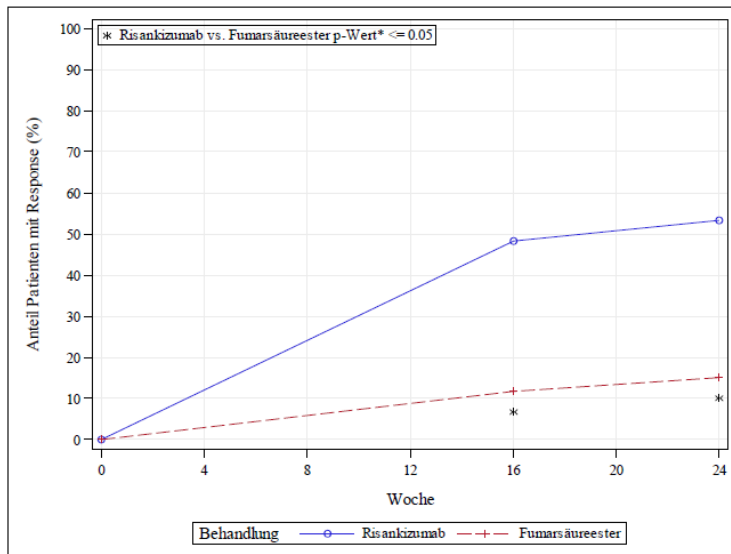


Abbildung 2: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Juckreiz 0 aus der RCT M16-178 über 24 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PSS-Juckreiz 0 (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

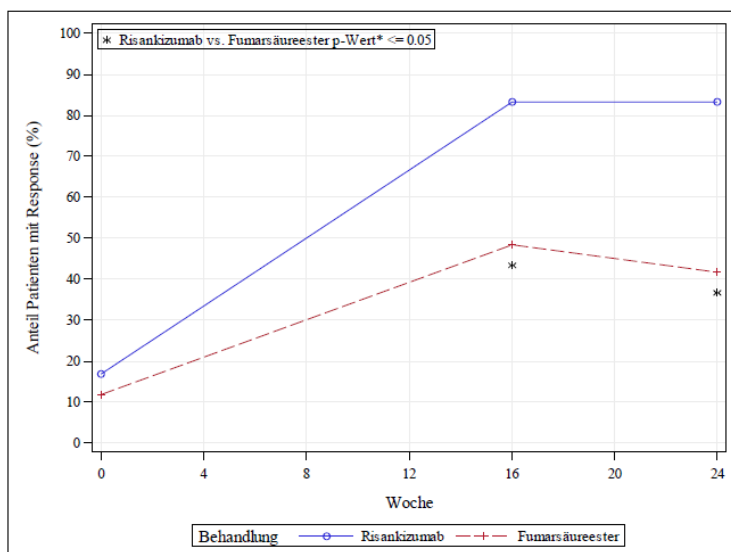


Abbildung 3: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Schmerz 0 aus der RCT M16-178 über 24 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PSS-Schmerz 0 (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

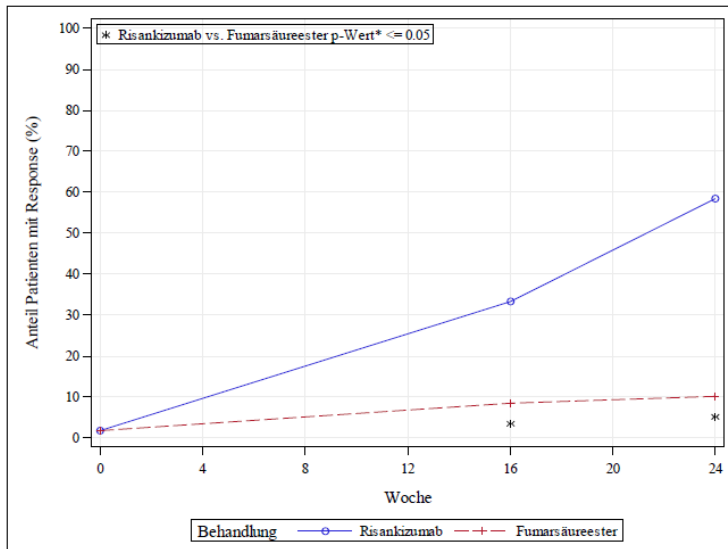


Abbildung 4: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Rötung 0 aus der RCT M16-178 über 24 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PSS-Rötung 0 (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

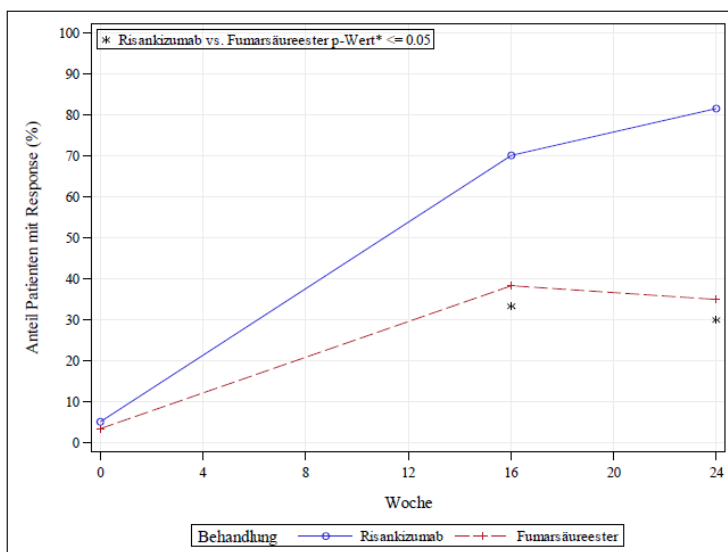


Abbildung 5: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Brennen 0 aus der RCT M16-178 über 24 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PSS-Brennen 0 (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

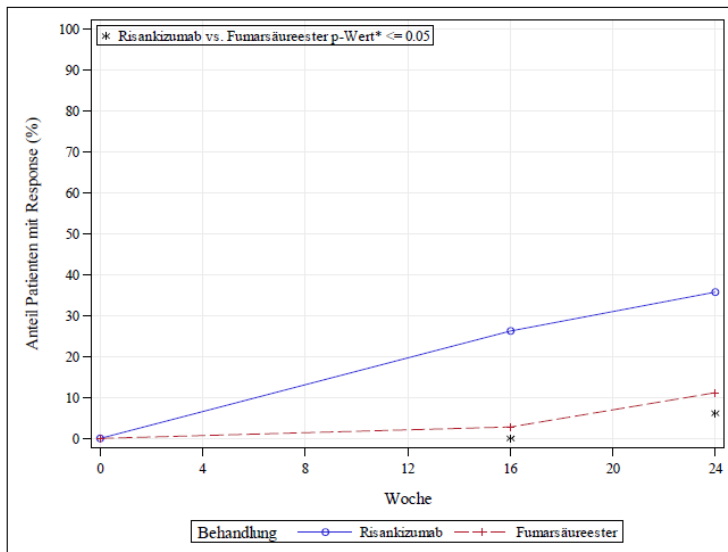


Abbildung 6: Verlaufskurve für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPS I 0) aus der RCT M16-178 über 24 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NAPS I 0 (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

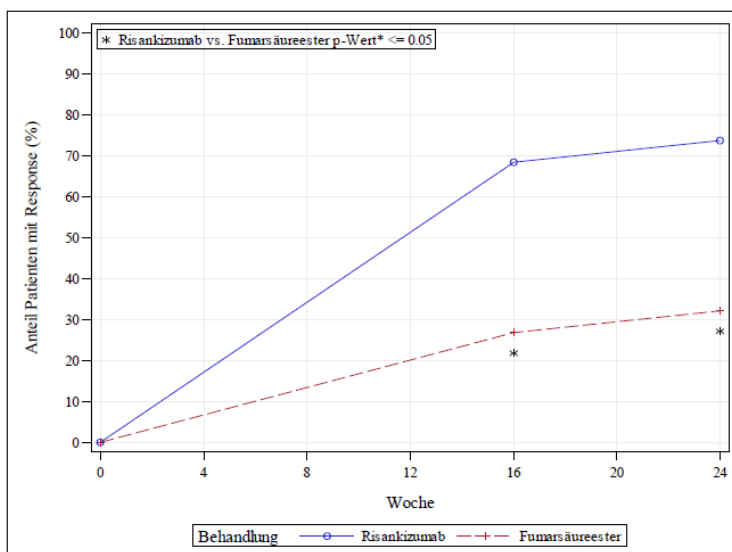


Abbildung 7: Verlaufskurve für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) aus der RCT M16-178 über 24 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PSSI 0 (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

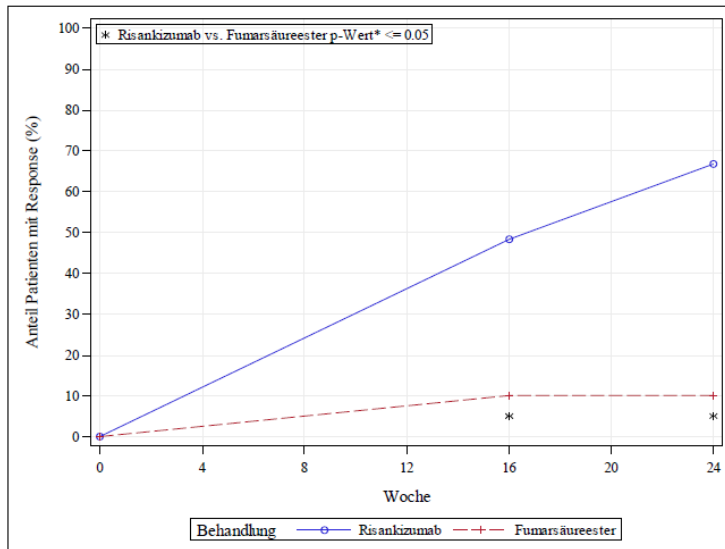


Abbildung 8: Verlaufskurve für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) aus der RCT M16-178 über 24 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit DLQI (0 oder 1) (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

A.2.7 – Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Studie M16-178 für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Da die Häufigkeit der in der Studie M16-178 aufgetretenen SUEs gering war und keine Ereignisse vorliegen, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind, wird auf die Darstellung der Tabellen zu den häufigen SUEs verzichtet.

Tabelle 33: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Studie M16-178)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 60	Fumarsäureester N = 57
Gesamtrate UEs	49 (81,7)	57 (100,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (71,7)	35 (61,4)
Nasopharyngitis	35 (58,3)	26 (45,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (16,7)	47 (82,5)
Diarrhoe	4 (6,7)	32 (56,1)
Schmerzen Oberbauch	1 (1,7)	26 (45,6)
Abdominalschmerz	0 (0)	11 (19,3)
Uebelkeit	0 (0)	9 (15,8)
Gefaesserkrankungen	6 (10,0)	27 (47,4)
Hitzegefühl	0 (0)	23 (40,4)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (8,3)	16 (28,1)
Kopfschmerz	5 (8,3)	7 (12,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (8,3)	14 (24,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (10,0)	10 (17,5)
Untersuchungen	4 (6,7)	8 (14,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (10,0)	6 (10,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	9 (15,8)
Lymphopenie	0 (0)	8 (14,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (3,3)	6 (10,5)

a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 34: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Studie M16-178)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 60	Fumarsäureester N = 57
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0)	5 (8,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	3 (5,3)
Lymphopenie	0 (0)	2 (3,5)
Leukopenie	0 (0)	1 (1,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (1,8)
Schmerzen Oberbauch	0 (0)	1 (1,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (1,8)
Medikamentenausschlag	0 (0)	1 (1,8)
Gefaesserkrankungen	0 (0)	1 (1,8)
Hitzegefuehl	0 (0)	1 (1,8)
a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Ergebnisse Fragestellung B (Woche 52)

B.1 – Verlaufskurven (dichotome Endpunkte)

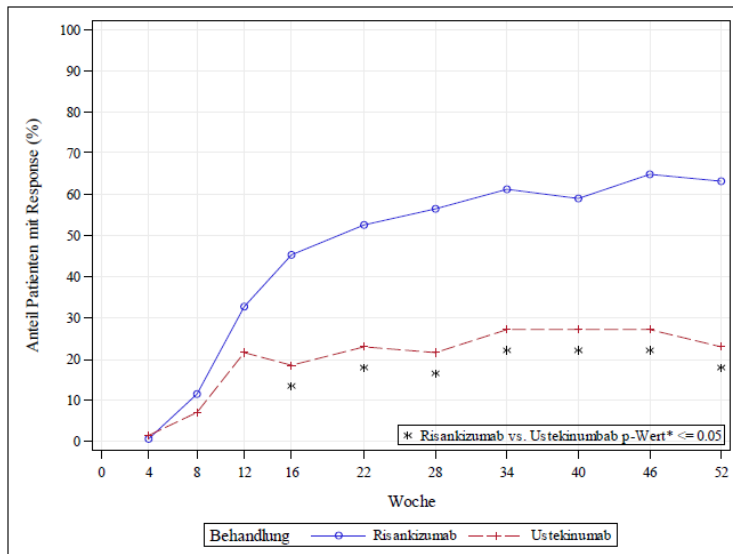


Abbildung 9: Verlaufskurve für den Endpunkt Remission (PASI 100) aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Remission (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

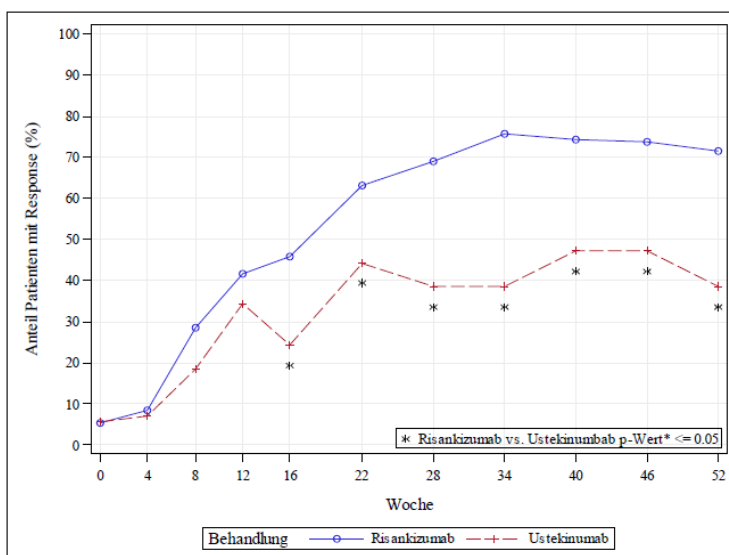


Abbildung 10: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Juckreiz 0 aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PSS-Juckreiz 0 (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

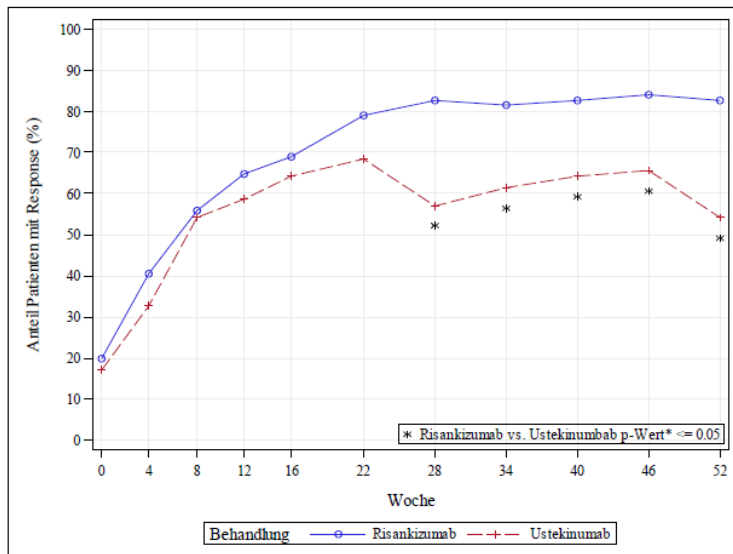


Abbildung 11: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Schmerz 0 aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PSS-Schmerz 0 (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

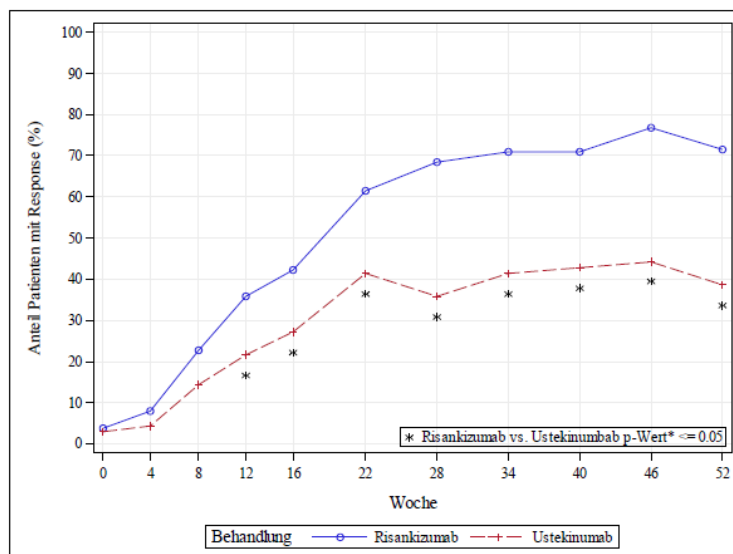


Abbildung 12: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Rötung 0 aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PSS-Rötung 0 (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

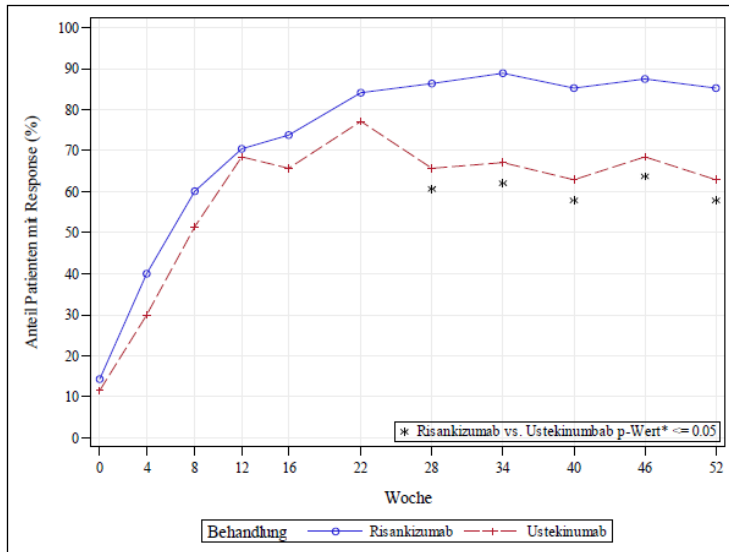


Abbildung 13: Verlaufskurve für den Endpunkt PSS-Brennen 0 aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PSS-Brennen 0 (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

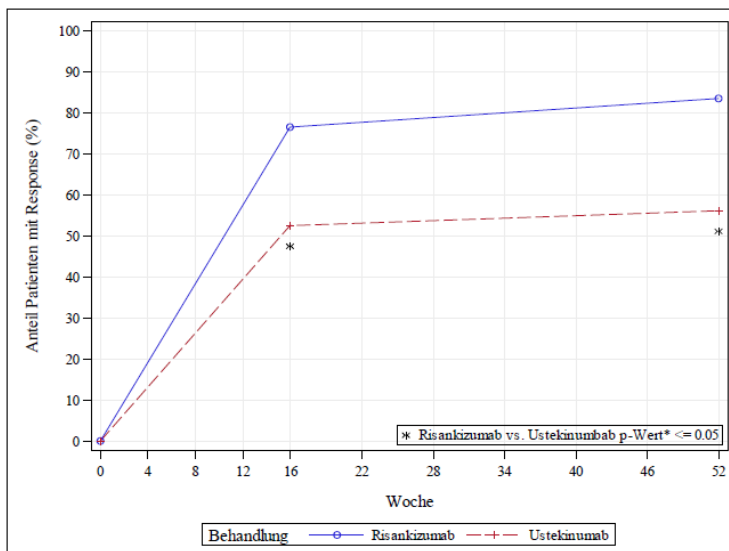


Abbildung 14: Verlaufskurve für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PSSI 0 (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

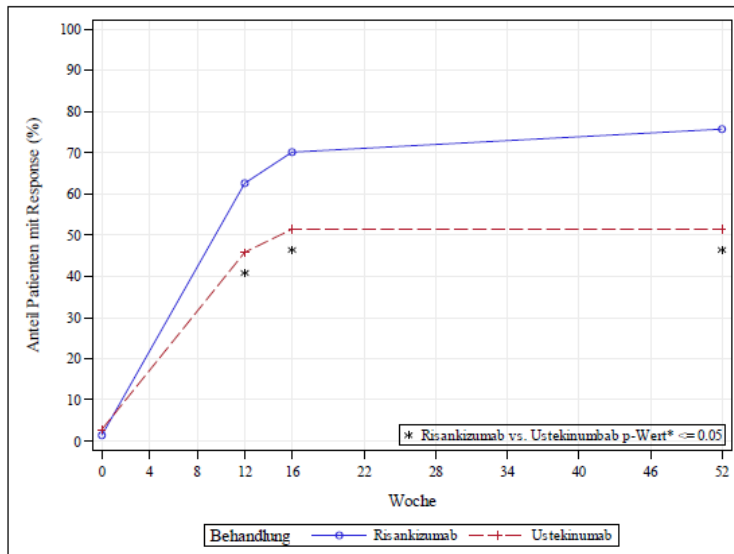


Abbildung 15: Verlaufskurve für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) aus der Metaanalyse der RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 über 52 Wochen. Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit DLQI (0 oder 1) (%) im Risankizumab- und Ustekinumab-Arm in Abhängigkeit von der Zeit (Wochen). *p-Wert basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Studie, Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen.

B.2 – Forest Plots der Metaanalysen

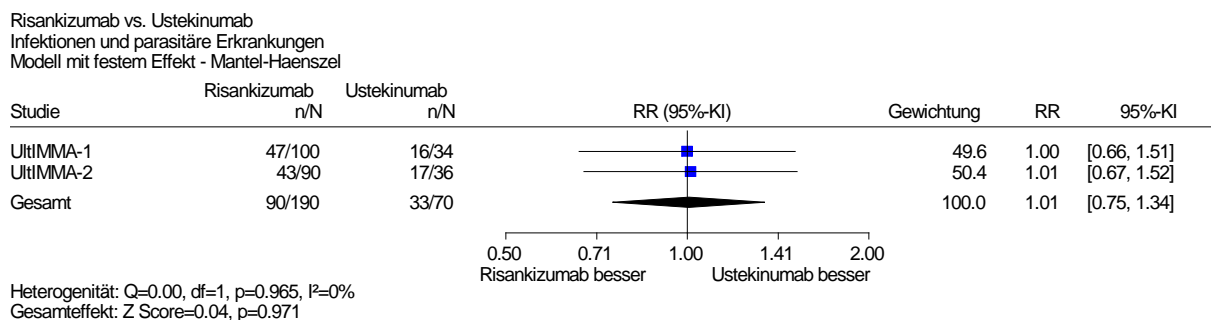


Abbildung 16: Ergebnisse für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Fragestellung B. Metaanalyse für das Effektmaß RR für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit der Mantel-Haenszel-Methodik (siehe Abschnitt 2.6.4.3.1).

B.3 – Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden jeweils getrennt für die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Da die Häufigkeit der in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 aufgetretenen SUEs gering war und keine Ereignisse vorliegen, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind, wird auf die Darstellung der Tabellen zu den häufigen SUEs verzichtet.

Tabelle 35: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B, Studie UltIMMa-1)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 100	Ustekinumab N = 34
Gesamtrate UEs	71 (71,0)	28 (82,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	47 (47,0)	16 (47,1)
virale Infektion der oberen Atemwege	24 (24,0)	13 (38,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (19,0)	10 (29,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (15,0)	4 (11,8)
Untersuchungen	14 (14,0)	3 (8,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (13,0)	3 (8,8)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (10,0)	4 (11,8)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (6,0)	6 (17,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (10,0)	1 (2,9)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 36: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B, Studie UltIMMa-1)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 100	Ustekinumab N = 34
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (1,0)	1 (2,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,0)	0 (0)
Oedem peripher	1 (1,0)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (2,9)
Psoriasis arthropathica	0 (0)	1 (2,9)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
 UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 37: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B, Studie UltIMMa-2)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 90	Ustekinumab N = 36
Gesamtrate UEs	63 (70,0)	28 (77,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (47,8)	17 (47,2)
virale Infektion der oberen Atemwege	16 (17,8)	7 (19,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	12 (13,3)	9 (25,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (15,6)	8 (22,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (12,2)	7 (19,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (13,3)	5 (13,9)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (6,7)	4 (11,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (18,9)	5 (13,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (10,0)	8 (22,2)
Gefaesserkrankungen	5 (5,6)	4 (11,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (4,4)	4 (11,1)
Augenerkrankungen	2 (2,2)	4 (11,1)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (Fragestellung B, Studie UltIMMa-2)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 90	Ustekinumab N = 36
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0)	1 (2,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (2,8)
Psoriasis	0 (0)	1 (2,8)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Nast, Alexander	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Marius Grosser Deutscher Psoriasis Bund e. V. (DPB)	ja	nein / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?