

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Apremilast (Otezla[®])

Celgene GmbH

Modul 4B

Psoriasis-Arthritis

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.02.2015

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 8 |
| Abkürzungsverzeichnis | 10 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 14 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 15 |
| 4.2 Methodik..... | 24 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 24 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 25 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 27 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 28 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 28 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern..... | 29 |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien..... | 30 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 30 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 33 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 33 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 34 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 46 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 48 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 49 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 51 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 54 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 54 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 54 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 54 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 57 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern..... | 58 |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 62 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 64 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 64 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 74 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 76 |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT..... | 77 |
| 4.3.1.3.1.1 Morbidität..... | 77 |
| 4.3.1.3.1.1.1 PsARC..... | 79 |
| 4.3.1.3.1.1.2 Geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke..... | 82 |
| 4.3.1.3.1.1.3 Schmerzen-VAS..... | 89 |

| | | |
|---|--|------------|
| 4.3.1.3.1.1.4 | HAQ-DI..... | 94 |
| 4.3.1.3.1.1.5 | PASI..... | 102 |
| 4.3.1.3.1.2 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität..... | 110 |
| 4.3.1.3.1.2.1 | FACIT-F | 111 |
| 4.3.1.3.1.2.2 | SF-36-PCS und SF-36-MCS | 116 |
| 4.3.1.3.1.3 | Sicherheit | 126 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 153 |
| 4.3.1.3.3 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 169 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 174 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 174 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 174 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 174 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 175 |
| 4.3.2.1.3.1 | Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT | 175 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 178 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 178 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 178 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 179 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 179 |
| 4.3.2.2.3.1 | Endpunkte – nicht randomisierte vergleichende Studien | 179 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 181 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 181 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 181 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 182 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 182 |
| 4.3.2.3.3.1 | Endpunkte – weitere Untersuchungen | 182 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 183 |
| 4.3.2.4 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen | 183 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 184 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 184 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 184 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 200 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 202 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 202 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 202 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 202 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 202 |
| 4.6 | Liste der eingeschlossenen Studien..... | 204 |
| 4.7 | Referenzliste..... | 206 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 213 |

| | |
|--|------------|
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... | 218 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | 221 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... | 222 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | 227 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | 288 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Apremilast | 16 |
| Tabelle 4-2: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Apremilast | 27 |
| Tabelle 4-3: Prä-spezifizierte Subgruppenanalysen der Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 | 51 |
| Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 55 |
| Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 57 |
| Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 60 |
| Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 63 |
| Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 65 |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 69 |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 70 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen: Dauer der Psoriasis-Arthritis, Vortherapie, Gelenkbeteiligung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 70 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Geografische Region und krankheitsspezifische Charakteristika der Plaque-Psoriasis – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 71 |
| Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 75 |
| Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 76 |
| Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 76 |
| Tabelle 4-16: Operationalisierung von PsARC..... | 79 |
| Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PsARC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 79 |
| Tabelle 4-18: Ergebnisse für das Ansprechen nach PsARC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 81 |
| Tabelle 4-19: Operationalisierung von geschwollenen / druckschmerzempfindlichen Gelenken..... | 83 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 83 |
| Tabelle 4-21: Ergebnisse für prozentuale Veränderung der geschwollenen Gelenke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 85 |
| Tabelle 4-22: Ergebnisse für prozentuale Veränderung der druckschmerzempfindlichen Gelenke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 86 |
| Tabelle 4-23: Operationalisierung von Schmerzen-VAS..... | 89 |
| Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzen-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 89 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für Schmerzen-VAS-Responder (Verbesserung ≥ 10 mm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 91 |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse für absolute Veränderung der Schmerzen-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 92 |
| Tabelle 4-27: Operationalisierung von HAQ-DI | 94 |
| Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAQ-DI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 95 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse zum HAQ-DI-Responder (Verbesserung $\geq 0,3$) für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 96 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse zum HAQ-DI-Responder (Verbesserung $\geq 0,13$) für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 97 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse für die absolute Veränderung des HAQ-DI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 99 |
| Tabelle 4-32: Operationalisierung von PASI..... | 102 |
| Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 102 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse zum PASI-75-Responder für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 104 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse zum PASI-50-Responder für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 105 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des PASI-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 107 |
| Tabelle 4-37: Operationalisierung von FACIT-F..... | 111 |
| Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-F in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 111 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse zum FACIT-F-Responder (Verbesserung $\geq 3,56$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 113 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für die absolute Veränderung des FACIT-F aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 114 |
| Tabelle 4-41: Operationalisierung von SF-36-PCS und SF-36-MCS | 117 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36-PCS und SF-36-MCS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 117 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse zur Verbesserung des SF-36-PCS $\geq 2,5$ Punkte für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 119 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse zur Verbesserung des SF-36-MCS $\geq 2,5$ Punkte für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 120 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für die absolute Veränderung des SF-36-PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 122 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für die absolute Veränderung des SF-36-MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 123 |
| Tabelle 4-47: Operationalisierung von Sicherheit | 128 |
| Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 129 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse zur Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.... | 130 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse zur Sicherheit (Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (0-24 Wochen / Sicherheitspopulation) | 133 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse zur Sicherheit (Details) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 134 |
| Tabelle 4-52: Häufigkeiten statistisch signifikanter unerwünschter Ereignisse im zeitlichen Verlauf (0-24 Wochen/Sicherheitspopulation)..... | 142 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse zur Sicherheit (Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (0-24 Wochen / Sicherheitspopulation) | 144 |
| Tabelle 4-54: p-Werte der Interaktionstests für die gepoolten Daten der PSA-002, PSA-003 und PSA-004 für die Wirksamkeitsendpunkte..... | 155 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse zum PsARC stratifiziert nach Geschlecht | 156 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse zum PsARC stratifiziert nach Vortherapie..... | 158 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse zu geschwollenen Gelenken; stratifiziert nach Vortherapie..... | 160 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse zu druckschmerzempfindlichen Gelenken stratifiziert nach Geschlecht | 162 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse zum PASI-75 stratifiziert nach Vortherapie..... | 164 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse zum FACIT-F stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt)..... | 166 |
| Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 175 |
| Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 176 |
| Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 176 |
| Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 177 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 177 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 179 |
| Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 180 |
| Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 180 |
| Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 182 |
| Tabelle 4-70: Zusammenfassung der Ergebnisse | 187 |
| Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 201 |
| Tabelle 4-72: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen..... | 204 |
| Tabelle 4-73 (Anhang): Ovid: Suchstrategie MEDLINE | 214 |
| Tabelle 4-74 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Embase..... | 215 |
| Tabelle 4-75 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane-Datenbanken..... | 216 |
| Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSA-002 | 228 |
| Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSA-003 | 249 |
| Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSA-004 | 268 |
| Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PSA-002> | 289 |
| Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PSA-003> | 298 |
| Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PSA-004> | 308 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung der in den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 auf Schwellungen und Druckschmerzempfindlichkeit hin evaluierten Gelenke | 39 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 58 |
| Abbildung 3: Design der Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 | 72 |
| Abbildung 4: Meta-Analyse für PsARC (Woche 16) aus RCT; Apremilast 30 mg BID versus Placebo | 82 |
| Abbildung 5: Meta-Analyse für Änderung der geschwollenen Gelenke aus RCT; Apremilast versus Placebo | 88 |
| Abbildung 6: Meta-Analyse für Änderung der druckschmerzempfindlichen Gelenke aus RCT; Apremilast versus Placebo | 88 |
| Abbildung 7: Meta-Analyse für Schmerzen-VAS-Responder (Verbesserung ≥ 10 mm) aus RCT; Apremilast versus Placebo | 93 |
| Abbildung 8: Meta-Analyse für Änderung der Schmerzen-VAS aus RCT; Apremilast versus Placebo | 94 |
| Abbildung 9: Meta-Analyse für HAQ-DI-Responder (Verbesserung $\geq 0,3$) aus RCT; Apremilast versus Placebo | 100 |
| Abbildung 10: Meta-Analyse für HAQ-DI-Responder (Verbesserung $\geq 0,13$) aus RCT; Apremilast versus Placebo | 101 |
| Abbildung 11: Meta-Analyse für die absolute Veränderung des HAQ-DI aus RCT; Apremilast versus Placebo | 101 |
| Abbildung 12: Meta-Analyse für PASI-75-Responder aus RCT; Apremilast versus Placebo | 108 |
| Abbildung 13: Meta-Analyse für PASI-50-Responder aus RCT; Apremilast versus Placebo | 109 |
| Abbildung 14: Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung des PASI-Wertes aus RCT; Apremilast versus Placebo | 109 |
| Abbildung 15: Meta-Analyse für FACIT-F (Woche 16) aus RCT; Apremilast 30 mg BID versus Placebo | 115 |
| Abbildung 16: Meta-Analyse für absolute Veränderung des FACIT-F (Woche 16) aus RCT; Apremilast 30 mg BID versus Placebo | 116 |
| Abbildung 17: Meta-Analyse für Verbesserung des SF-36-PCS $\geq 2,5$ Punkte aus RCT; Apremilast versus Placebo | 124 |
| Abbildung 18: Meta-Analyse für Verbesserung des SF-36-MCS $\geq 2,5$ Punkte aus RCT; Apremilast versus Placebo | 125 |
| Abbildung 19: Meta-Analyse für absolute Veränderung des SF-36-PCS aus RCT; Apremilast versus Placebo | 125 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 20: Meta-Analyse für absolute Veränderung des SF-36-MCS aus RCT; Apremilast versus Placebo | 126 |
| Abbildung 21: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Apremilast 30 mg BID versus Placebo | 145 |
| Abbildung 22: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Apremilast versus Placebo | 146 |
| Abbildung 23: Meta-Analyse für Abbruch der Studienmedikation wegen UE aus RCT; Apremilast versus Placebo | 146 |
| Abbildung 24: Meta-Analyse für Diarrhoe aus RCT; Apremilast versus Placebo | 147 |
| Abbildung 25: Meta-Analyse für Nausea aus RCT; Apremilast versus Placebo..... | 147 |
| Abbildung 26: Meta-Analyse für Erbrechen aus RCT; Apremilast versus Placebo | 148 |
| Abbildung 27: Meta-Analyse für Kopfschmerzen aus RCT; Apremilast versus Placebo | 148 |
| Abbildung 28: Meta-Analyse für Infektionen aus RCT; Apremilast versus Placebo | 149 |
| Abbildung 29: Meta-Analyse für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT; Apremilast versus Placebo | 149 |
| Abbildung 30: Meta-Analyse für Nasopharyngitis aus RCT; Apremilast versus Placebo | 150 |
| Abbildung 31: Meta-Analyse für Fatigue aus RCT; Apremilast versus Placebo | 150 |
| Abbildung 32: Meta-Analyse für Depressionen aus RCT; Apremilast versus Placebo..... | 151 |
| Abbildung 33: Meta-Analyse für Gewichtsverlust aus RCT; Apremilast versus Placebo | 151 |
| Abbildung 34: Meta-Analyse für Bluthochdruck aus RCT; Apremilast versus Placebo..... | 152 |
| Abbildung 35: Meta-Analyse für Hypercholesterinämie aus RCT; Apremilast versus Placebo | 152 |
| Abbildung 36: Meta-Analyse für PsARC aus RCT stratifiziert nach Geschlecht, Apremilast versus Placebo | 157 |
| Abbildung 37: Meta-Analyse für PsARC aus RCT stratifiziert nach Vortherapie, Apremilast versus Placebo | 159 |
| Abbildung 38: Meta-Analyse für geschwollene Gelenke aus RCT stratifiziert nach Vortherapie, Apremilast versus Placebo | 161 |
| Abbildung 39: Meta-Analyse für druckschmerzempfindliche Gelenke aus RCT stratifiziert nach Geschlecht, Apremilast versus Placebo | 163 |
| Abbildung 40: Meta-Analyse für PASI-75 aus RCT stratifiziert nach Vortherapie, Apremilast versus Placebo | 165 |
| Abbildung 41: Meta-Analyse für FACIT-F aus RCT stratifiziert nach Vortherapie, Apremilast versus Placebo | 167 |
| Abbildung 42 (Anhang): Flow-Chart zur Studie PSA-002 | 248 |
| Abbildung 43 (Anhang): Flow-Chart zur Studie PSA-003 | 267 |
| Abbildung 44 (Anhang): Flow-Chart zur Studie PSA-004 | 287 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AAR | Apremilast-Patienten gemäß Randomisierung/ Re-Randomisierung |
| AAT | Apremilast-Patienten gemäß Behandlung (as treated) |
| ACR | American College of Rheumatology |
| ACR-N | American College of Rheumatology N Index of Improvement in Rheumatoid Arthritis |
| ADL | Activities of Daily Living (Tätigkeiten des täglichen Lebens) |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ANCOVA | Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse) |
| APR (APR30) | Apremilast (Apremilast 30 mg zweimal täglich) |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| BASDAI | Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score |
| BHPR | British Health Professionals in Rheumatology |
| BID | lat. bis in die (zweimal täglich) |
| BMI | Body Mass Index |
| BSA | Body Surface Area |
| BSR | British Society of Rheumatology |
| CASPAR | Classification Criteria for Psoriatic Arthritis |
| CDX | Cluster of Differentiation No. X (z. B. CD4, CD5, etc.) |
| CDAI | Clinical Disease Activity Index |
| CMC | Carpometacarpal joint (Karpometakarpalgelenk) |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| (e)CRF | (electronic) Case Report Form ((elektronischer) Prüfbogen) |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DAS28 | 28-joint Disease Activity Score |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DIP | Distales Interphalangealgelenk |
| DMARD | Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel) |
| DMC | Data Monitoring Committee |

| | |
|---------|---|
| EE | Behandlungsgruppe bestehend aus Patienten, die an Woche 16 den Early Escape in Anspruch nahmen |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EGA | Evaluator's (Physician's) Global Assessment (umfangreiche Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Prüfarzt) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EQ-5D | EuroQoL-5 Dimensions |
| EU-CTR | EU Clinical Trials Register |
| EULAR | European League Against Rheumatism |
| FACIT-F | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue |
| FAS | Full Analysis Set |
| FEM | Fixed Effect Model (Modelle mit festen Effekten) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GRAPPA | Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis |
| HAQ-DI | Health Assessment Questionnaire - Disability Index |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HRQoL | Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität) |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention To treat |
| IVRS | Interactive Voice Response Systems |
| KI | Konfidenzintervall |
| LEF | Leflunomid |
| LOCF | Last Observation Carried Forward (Verwendung des letzten erhobenen Wertes) |
| MACE | Major Adverse Cardiac Events (schwere kardiale Ereignisse) |
| MAPP | Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis |
| MASES | Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score |
| MCID | Minimal Clinical Important Difference |
| MCP | Metacarpal phalangeal joint (Metakarpo-Phalangealgelenk) |
| MCS | Mental Component Summary (Mentale Summenskala) |

| | |
|--------------------------|---|
| MOS | Medical Outcomes Study |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| MTP | Metatarsal phalangeal joint (Metatarsal-Phalangealgelenk) |
| MTX | Methotrexat |
| MWD | Mittelwertdifferenz |
| NEE | Behandlungsgruppe bestehend aus Patienten, die an Woche 16 den Early Escape nicht in Anspruch nahmen |
| NHS | National Health Services (UK, Vereinigtes Königreich) |
| NRI | Non-Responder Imputation |
| NSAR | Nicht-steroidale Antirheumatika |
| OMERACT | Outcome Measures in Rheumatology |
| OR | Odds Ratio |
| PA | posteriore Ansicht |
| PASI | Psoriasis area and severity index |
| PBO/20 EE bzw. PBO/30 EE | Behandlungsgruppe bestehend aus Patienten, die initial auf Placebo randomisiert waren, den Early Escape in Anspruch nahmen und auf Apremilast 20 oder 30 mg BID re-randomisiert wurden. |
| PBO/20 XO bzw. PBO/30 XO | Behandlungsgruppe bestehend aus Patienten, die initial auf Placebo randomisiert waren und auf Apremilast 20 oder 30 mg BID re-randomisiert wurden. |
| PCS | Physical Component Summary (Körperliche Summenskala) |
| PD | Pharmakodynamik |
| PGA | Patient's (Subject's) Global Assessment (umfangreiche Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten) |
| PIP | Proximales Interphalangealgelenk |
| PK | Pharmakokinetik |
| PPS | Per Protokoll Set |
| PsA | Psoriasis-Arthritis |
| PsARC | Psoriatic Arthritis Response Criteria |
| PUVA | Psoralen in Kombination mit UVA-Licht |
| QD | lat. quaque die (einmal täglich) |
| RA | Rheumatoide Arthritis |
| RCT | Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| REM | Random Effect Model (Modell mit zufälligen Effekten) |

| | |
|-----------|--|
| RevMan | Review Manager |
| RR | Relatives Risiko |
| RT | Röntgenaufnahme des Thorax |
| SD | Standard Deviation (Standardabweichung) |
| SF-36 | 36-item Short Form Health Survey |
| SF-36-MCS | SF-36-Mental Component Summary (SF-36 Mentale Summenskala) |
| SF-36-PCS | SF-36-Physical Component Summary (SF-36 Körperliche Summenskala) |
| SSZ | Sulfasalazin |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TJC | Tender Joint Count |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UVA | Ultraviolett A |
| UVB | Ultraviolett B |
| VAS | Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala) |
| WHO | World Health Organization |
| WLQ-25 | Work Limitations Questionnaire |
| zVT | zweckmäßige Vergleichstherapie |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Apremilast allein oder in Kombination mit Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs, krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln) zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Limited, 2015), zu bestimmen. Die Bewertung erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial (RCT)), die eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen aufweisen.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2014-B-005 für das vorliegende Anwendungsgebiet einen Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat (MTX), als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Apremilast

| Einschlusskriterien | | |
|--|--------------------|--|
| E1 | Population | Erwachsene Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. |
| E2 | Intervention | Apremilast (allein oder in Kombination mit DMARDs) in der zulassungskonformen Dosierung (30 mg zweimal täglich oral nach einer initialen Titrierungsphase) |
| E3 | Vergleichstherapie | Keine Einschränkung ¹ |
| E4 | Endpunkte | Patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit |
| E5 | Studientyp | RCT ² |
| E6 | Publikationstyp | Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar. |
| E7 | Studiendauer | ≥12 Wochen |
| <p>¹ Um alle relevanten Apremilast Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, erfolgte für die Studiensuche keine Einschränkung bzgl. der Vergleichstherapie.</p> <p>² Eingeschlossen werden auch nicht-randomisierte Studien, wenn es sich um die Verlängerungsphase einer für das Dossier relevanten RCT handelt.</p> <p>DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel); RCT: randomized controlled trial</p> | | |

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

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

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

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCT.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung bilden die drei randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004. Die Patientenpopulation dieser Studien entspricht der Zulassung. Aufgrund der grundsätzlichen Vergleichbarkeit der drei Studien wurden die Resultate nach 16-wöchiger Behandlungsdauer in einer Meta-Analyse zusammengeführt, auf der die nachfolgende Nutzenbewertung basiert. Zusätzlich wurden die Wirksamkeitsdaten zu Woche 52 für die Patienten dargestellt, die zu Beginn der Studie zu Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden und für die an Woche 52 Werte vorlagen (*observed cases*). Die Sicherheitsendpunkte wurden für alle Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt in den Studien Apremilast 30 mg BID erhalten hatten, ebenfalls an Woche 52 dargestellt.

Mortalität

Die Psoriasis-Arthritis ist eine chronische und keine akut tödlich verlaufende Erkrankung. Das Gesamtüberleben war daher kein Endpunkt in den verwendeten Studien, in denen auch kein Todesfall in der betrachteten Population beobachtet wurde.

Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität wurden als patientenrelevante Endpunkte die Zielgrößen Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke, Schmerzen-Visual Analog Scale (VAS), Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) sowie Psoriasis Area and Severity Index (PASI) herangezogen.

PsARC

Der PsARC ist ein speziell für die Psoriasis-Arthritis entwickelter Index zur Beurteilung des Therapieansprechens und ein für die Psoriasis-Arthritis validierter und patientenrelevanter Endpunkt. Die in den Studien angewandte Version basiert auf der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Patient und Arzt sowie der Anzahl druckschmerzempfindlicher bzw. geschwollener Gelenke. Eine klinisch relevante Verbesserung (Ansprechen) ist definiert als eine Veränderung um $\geq 30\%$ bei der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter

Gelenke, sowie eine Veränderung um ≥ 20 mm auf einer 100 mm- visuellen Analogskala (VAS) für die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt bzw. den Patienten.

Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate gemäß PsARC gegenüber Placebo an Woche 16 (49,1% vs. 30,0%; Relatives Risiko (RR) [95%-KI (Konfidenzintervall)]: 1,63 [1,37; 1,93]; $p < 0,00001$). Eine klinisch relevante Verbesserung des PsARC hatten 75,7% der Apremilast-Patienten an Woche 52.

Geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke

In Bezug auf die prozentuale Veränderung der Anzahl der geschwollenen Gelenke zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo nach der 16-wöchigen Behandlungsphase (Mittlere Veränderung von Woche 16 zum Ausgangswert (SD): -35,6% (68,4%) vs. -12,0% (81,5%); Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-KI]: -23,49% [-33,14; -13,84]; $p < 0,00001$). Auch bezüglich der druckschmerzempfindlichen Gelenke ergab sich eine größere Reduktion im Apremilast-Arm als im Placebo-Arm (Mittlere Veränderung von Woche 16 zum Ausgangswert (SD): -26,1% (67,3%) vs. -0,03% (66,2%)). Der Unterschied war statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -26,59% [-35,25; -17,93]; $p < 0,00001$). An Woche 52 zeigte sich hinsichtlich der Veränderung der geschwollenen / druckschmerzempfindlichen Gelenke in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Die Anzahl der geschwollenen Gelenke reduzierte sich um 63,2% und die Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke reduzierte sich um 49,8% im Vergleich zum Ausgangswert.

Schmerzen-VAS

Der Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Schmerzen um mindestens 10 mm (gemessen anhand der 100 mm-VAS) war für Apremilast gegenüber Placebo zu Woche 16 signifikant erhöht (50,5% vs. 38,7%; RR [95%-KI]: 1,30 [1,13; 1,50]; $p < 0,0003$). Eine klinisch relevante Verbesserung der Schmerzen an Woche 52 hatten 57,9% der Apremilast-Patienten.

HAQ-DI

Der HAQ-DI ist ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung des körperlichen Funktionsstatus und somit zur Erfassung von Bewegungs- und Funktionseinschränkungen – beides patientenrelevante krankheitsbedingte Symptome bei der Psoriasis-Arthritis. Er gilt im Rahmen der rheumatoiden Arthritis als patientenrelevant und wird von übergreifenden Organisationen, wie der European Medicines Agency (EMA), als valide für den Einsatz auch bei der Psoriasis-Arthritis (PsA) anerkannt. In der Literatur finden sich als klinische Relevanzgrenzen sowohl eine Verbesserung um 0,3 als auch um 0,13 Punkte. Beide wurden in dieser Studie ausgewertet.

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,3 Punkte nach 16 Wochen war unter Behandlung mit Apremilast signifikant höher als unter einer Placebo-

Behandlung (36,4% vs. 26,0%; RR [95%-KI]: 1,40 [1,16; 1,69]; p=0,0005). Gleiches gilt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,13 Punkte (46,5% vs. 36,5%; RR [95%-KI]: 1,27 [1,10; 1,48]; p=0,002). Eine klinisch relevante Verbesserung des HAQ-DI hatten 47,9% (Verbesserung $\geq 0,3$) bzw. 58,8% (Verbesserung $\geq 0,13$) der Apremilast-Patienten an Woche 52.

PASI-75- und PASI-50-Ansprechen

Zur Bestimmung des PASI werden Intensität und Ausmaß der Hautmanifestationen (Rötung, Schichtdicke und Schuppung) vom Arzt für vier anatomisch unterschiedliche Regionen (Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten) separat beurteilt. Er gilt als das adäquateste Instrument zur Erfassung von psoriatischen Läsionen und damit zur Bestimmung des Schweregrades einer Plaque-Psoriasis-Erkrankung. Da bei der PsA die dermatologische Komponente der Erkrankung signifikant zur Krankheitslast beiträgt, ist die Patientenrelevanz der erhobenen Zielgröße auch in diesem Anwendungsgebiet gewährleistet.

Der Anteil der Patienten mit einem PASI-75 (= einer mindestens 75%igen Reduktion des PASI-Scores) war zum Zeitpunkt 16 Wochen ebenso wie der Anteil der Patienten mit einem PASI-50 (= einer mindestens 50%igen Reduktion des PASI-Scores) unter Apremilast statistisch signifikant höher als unter Placebo (PASI-75: 22,1% vs. 5,2%; RR [95%-KI]: 3,96 [2,17; 7,26], p<0,00001 bzw. PASI-50: 43,0% vs. 18,6%; 2,32 [1,57; 3,43], p<0,0001). An Woche 52 zeigte sich in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Zu diesem Zeitpunkt hatten 38,3% bzw. 58,0% der Apremilast-Patienten ein PASI-75- bzw. PASI-50-Ansprechen.

Zusammenfassung zur Morbidität

Apremilast konnte im zugelassenen Anwendungsgebiet in der Indikation Psoriasis-Arthritis gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung in den patientenrelevanten Endpunkten PsARC, geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke, Schmerzen-VAS, HAQ-DI sowie PASI erzielen. Dies ist gleichbedeutend mit einer Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und einer relevanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Aufgrund dieser Verbesserungen liegt ein bedeutsamer medizinischer Nutzen von Apremilast in der Nutzendimension Morbidität, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia, vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels der Zielgrößen Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) und des 36-item Short Form Health Survey (SF-36) dokumentiert.

FACIT-F

Der FACIT-F ist ein Patientenfragebogen, der die physischen und funktionellen Folgen der Fatigue misst. Er gilt als zuverlässiges und valides Instrument zur Messung der Fatigue bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis. Dabei korreliert der Gesamtscore mit der Krankheitsaktivität. Die Fatigue zählt auch nach Auffassung des G-BA zu den

patientenrelevanten krankheitsbedingten Symptomen bei der aktiven Psoriasis-Arthritis (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a).

An Woche 16 lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo hinsichtlich der Verringerung der Fatigue, gemessen über die Verbesserung des FACIT-F um mindestens 3,56 Punkte (45,7% vs. 35,9%; RR [95%-KI]: 1,27 [1,09; 1,48], p-Wert: 0,002) vor. An Woche 52 hatten 49,5% der Apremilast-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des FACIT-F.

SF-36

Der SF-36 ist ein generischer Patientenfragebogen zur Erhebung der Lebensqualität. Es werden 8 Subskalen gebildet, daraus können 2 Summenskalen berechnet werden. Die Physical Component Summary (PCS, Körperliche Summenskala) schließt die Domänen-Scores für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die Mental Component Summary (Mentale Summenskala, MCS) gehen wiederum die Domänen-Scores für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Der SF-36 ist als generisches Instrument geeignet sowohl zur Messung des Therapieerfolgs, als auch um dem Gesundheitsstatus verschiedener Erkrankungen zu vergleichen. Bei PsA-Patienten ist, aufgrund der Gelenkbeteiligung und damit einhergehender Bewegungs- und Funktionseinschränkung, besonders die PCS relevant.

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der SF-36-PCS um mindestens 2,5 Punkte nach 16 Wochen zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (56,5% vs. 44,6%; RR [95%-KI]: 1,27 [1,12; 1,43]; p=0,0002). Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der SF-36-MCS zeigte einen starken Trend zugunsten von Apremilast, der allerdings nicht statistisch signifikant war (37,4% vs. 31,7%; RR [95%-KI]: 1,18 [1,00; 1,40]; p=0,06). Hierbei ist anzumerken, dass die psychische Belastung in der Psoriasis-Arthritis direkt mit der Schwere der Hautsymptome assoziiert ist, welche in der Studienpopulation mit einem durchschnittlichen PASI-Wert zu Beginn der Studien zwischen 7,6 bis 9,2 nur im relativ niedrigen Bereich lag, so dass eine signifikante Verbesserung schwer zu erreichen war. Eine klinisch relevante Verbesserung des SF-36 hatten 67,9% (SF-36-PCS) bzw. 39,9% (SF-36-MCS) der Apremilast-Patienten an Woche 52.

Zusammenfassung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Aufgrund der beschriebenen Verbesserung der Lebensqualität liegt ein bedeutsamer medizinischer Nutzen von Apremilast in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia, vor.

Sicherheit

Die Sicherheit von Apremilast wird durch Erhebung der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), der Zahl an Abbrüchen der Studienmedikation wegen UE und der Zahl an UE, die zum Tode führten

dokumentiert. Zusätzlich wurden, die bereits in den Studienberichten definierten UE von besonderem Interesse (Infektionen, suizidale Gedanken und Verhalten, Major Adverse Cardiac Events (MACE, schwere kardiale Ereignisse), maligne Erkrankungen) dargestellt. Darüber hinaus wurden weitere UE betrachtet, die aufgrund der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung, durch die mit ihr einhergehenden Komorbiditäten und durch die eingesetzten Therapien als relevant eingestuft wurden: Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerz, Fatigue, Depressionen, Gewichtsverlust, Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 und Hypercholesterinämie.

Apremilast zeigte eine statistisch signifikant erhöhte Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) zu Woche 16, die unter Berücksichtigung, dass hier ein aktiver Wirkstoff gegen Placebo verglichen wird, vergleichsweise gering ausfiel (55,7% vs. 44,2%; RR [95%-KI]: 1,26 [1,11; 1,43], $p=0,0004$). Die UE waren insgesamt zumeist von milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Behandlungswochen auf.

Die Gesamtrate der SUE war nach 16-wöchiger Apremilast-Behandlung geringer als unter Placebo (2,2% vs. 3,6%). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,63 [0,30; 1,35], $p=0,23$). Durch die Behandlung mit Apremilast kam es im Vergleich zur Behandlung mit Placebo nach 16 Wochen auch nicht zu signifikant vermehrten Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE (6,4% vs. 4,0%; RR [95%-KI]: 1,59 [0,77; 3,28], $p=0,21$). In den drei Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 traten keine Todesfälle in der betrachteten Population auf.

Die Gesamtraten der UE, der SUE und der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE stiegen im Apremilast-Arm bis Woche 52 nur geringfügig an, vor allem wenn berücksichtigt wird, dass sich der Beobachtungszeitraum im Vergleich zu Woche 16 mehr als verdreifacht (Woche 16 / 52: UE: 55,7% / 69,6%, SUE: 2,2% / 5,7%, Abbrüche der Studienmedikation: 6,4% / 7,8%). Dies zeigt, dass Apremilast auch in der Langzeitanwendung über 52 Wochen ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Für die spezifischen UE trat ein statistisch signifikanter Unterschied von Apremilast gegenüber Placebo zu Woche 16 nur bei Diarrhoe (16,5% vs. 2,8%; RR [95%-KI]: 5,59 [2,94; 10,64]; $p<0,00001$), Nausea (14,9% vs. 4,6%; RR [95%-KI]: 3,18 [1,61; 6,27]; $p=0,0009$), Erbrechen (4,0% vs. 0,8%; RR [95%-KI]: 4,69 [1,59; 13,81]; $p=0,005$) und Kopfschmerzen (10,3% vs. 4,0%; RR [95%-KI]: 2,53 [1,53; 4,18]; $p=0,0003$) auf. Zu Woche 52 betrug die Raten unter Apremilast für Diarrhoe 15,5%, Nausea 14,3%, Erbrechen 4,4% und Kopfschmerzen 10,1%, was einen nur geringen Anstieg gegenüber Woche 16 darstellt. Diese UE waren zumeist milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Wochen der Behandlung auf (siehe auch European Public Assessment Report ((European Medicines Agency, 2014)): „These [gastrointestinal] adverse reactions generally occurred within the first 2 weeks of treatment and usually resolved within 4 weeks – Diese [gastrointestinalen] Nebenwirkungen traten im Allgemeinen in den ersten beiden Behandlungswochen auf und klangen innerhalb von 4 Wochen ab.“).

Keine signifikanten Unterschiede gab es für alle anderen UE. Dies beinhaltet Fatigue, Depressionen, Spannungskopfschmerzen, Gewichtsverlust, Infektionen aller Art (inklusive Infektionen der oberen Atemwege und opportunistischer Infektionen), suizidale Gedanken und Verhalten, schwere kardiale Ereignisse und maligne Erkrankungen. Auch gab es keine Hinweise für eine Erhöhung in der PsA gängiger Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie. Dies ist im besonderen Maße hervorzuheben, da in einem Vergleich Verum versus Placebo bzgl. der Sicherheit, ein Unterschied zuungunsten von Apremilast erwartet hätte werden können.

Zusammenfassung zur Sicherheit

Apremilast zeigt im zugelassenen Anwendungsgebiet in der Indikation Psoriasis-Arthritis eine gute Verträglichkeit und ein gutes Sicherheitsprofil im Untersuchungszeitraum. Lediglich gastrointestinale Nebenwirkungen und Kopfschmerzen traten im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger auf, waren zumeist mild oder moderat in ihrer Ausprägung und traten primär in den ersten Wochen der Behandlung auf. Typische Nebenwirkungen anderer in der Indikation eingesetzter Therapeutika waren unter Apremilast nicht signifikant häufiger als unter Placebo. Auch bekannte Komorbiditäten der Psoriasis-Arthritis traten nicht gehäuft auf. Außerdem waren die UE-Raten von Apremilast im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis mit dem Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis vergleichbar, was zusätzlich das gute Sicherheitsprofil von Apremilast unterstützt.

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

Subgruppen

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den untersuchten Subgruppen. Somit gibt es auch keine Hinweise auf Teilpopulationen innerhalb der Zielpopulation, für die ein abweichender medizinischer Nutzen besteht.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Apremilast erreichte eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit. Die Symptomlast der Patienten wurde durch die Verringerung der Gelenkbeschwerden und der damit einhergehenden Schmerzen deutlich gesenkt, was sich in einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt. Zusätzlich wirkt sich Apremilast deutlich positiv sichtbar auf das mit der Psoriasis-Arthritis assoziierte psoriatische Hautbild aus.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse der drei Zulassungsstudien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 in Anbetracht der Relevanz der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und der guten Verträglichkeit einen bedeutsamen medizinischen Nutzen von Apremilast, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia.

Der G-BA hat im Rahmen der Nutzenbewertung Biologika (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat (MTX) als zVT für die Darstellung des Zusatznutzens von Apremilast bestimmt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche und auch die Studienregisterrecherche zu Apremilast haben keine direkten Vergleichsstudien zu den als zVT definierten Biologika ergeben. Ein Zusatznutzen gegenüber der durch den G-BA bestimmten zVT ist daher auf Basis kontrollierter Vergleichsstudien gemäß der Verfahrensordnung nicht belegbar.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Apremilast allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Limited, 2015), zu bestimmen.

Die Bewertung erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis von Randomized Controlled Trial (RCT, randomisierte kontrollierte Studien), die eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen aufweisen (European Medicines Agency, 2006). Die einzelnen Komponenten dieser Fragestellungen (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2014-B-005 für das vorliegende Anwendungsgebiet einen TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab

oder Infliximab oder Golimumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat (MTX), als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Population

Für dieses Nutzendossier wird die Patientenpopulation gemäß Zulassung herangezogen.

Bezogen auf das Anwendungsgebiet B (Psoriasis-Arthritis) ist die Zielpopulation für Apremilast durch erwachsene Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis charakterisiert, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Limited, 2015).

Intervention

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

Es wird zweimal täglich 1 Tablette zusammen mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

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

Vergleichstherapie

Im Rahmen der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2014-B-005 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 17.04.2014 für das vorliegende

Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b):

- ein TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit MTX

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

Endpunkte

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

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

Studientyp

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

Publikationstyp

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

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

Studiendauer

Laut der European Medicines Agency (EMA) beträgt der Mindestzeitraum für die Bewertung der Wirksamkeit im Rahmen klinischer Studien in der Indikation Psoriasis-Arthritis 12 bis 24 Wochen (European Medicines Agency, 2006). Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 12 Wochen werden daher ausgeschlossen.

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

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

| Einschlusskriterien | | |
|---|--------------------|--|
| E1 | Population | Erwachsene Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. |
| E2 | Intervention | Apremilast (allein oder in Kombination mit DMARDs) in der zulassungskonformen Dosierung (30 mg zweimal täglich oral nach einer initialen Titrierungsphase) |
| E3 | Vergleichstherapie | Keine Einschränkung ¹ |
| E4 | Endpunkte | Patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit |
| E5 | Studientyp | RCT ² |
| E6 | Publikationstyp | Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar. |
| E7 | Studiendauer | ≥12 Wochen |
| <p>¹ Um alle relevanten Apremilast Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, erfolgte für die Studiensuche keine Einschränkung bzgl. der Vergleichstherapie.</p> <p>² Eingeschlossen werden auch nicht-randomisierte Studien wenn es sich um die Verlängerungsphase einer für das Dossier relevanten RCT handelt.</p> <p>DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel); RCT: randomized controlled trial</p> | | |

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Apremilast wurde am 13.01.2015 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of

Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen. Auch fand keine Einschränkung auf RCT statt.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

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

Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen. Auch fand keine Einschränkung auf RCT statt.

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-E):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

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

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

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

Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCT.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

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

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen sollten berücksichtigt werden:

Mortalität:

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

Morbidität:

- Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)
- Geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke
- Schmerzen-Visual Analog Scale (VAS)
- Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)
- Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)
- 36-item Short Form Health Survey (SF-36)

Sicherheit:

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

- Schwere kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events [MACE])
- Gewichtsverlust
- Bluthochdruck
- Diabetes Mellitus Typ 2
- Hypercholesterinämie
- Maligne Erkrankungen

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

Zielgrößen zur Verbesserung der Morbidität

Die Psoriasis-Arthritis ist eine den Patienten stark belastende chronische Erkrankung, die mit Schmerzen und Schwellungen der entzündeten Gelenke (Arthritis) einhergeht. Meist liegen außerdem psoriatische Hautläsionen und Nagelpsoriasis vor. Die krankheitsbedingten Symptome bringen funktionelle Einschränkungen, eine spürbare Einbuße an Lebensqualität sowie hohe psychische Belastung mit sich (Olivieri et al., 2014).

PsARC

Der PsARC ist ein speziell für die Psoriasis-Arthritis entwickelter Index zur Beurteilung des Therapieansprechens (Clegg et al., 1996; Mease et al., 2000). Er umfasst folgende vier Parameter:

- Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt
- Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten
- Score für druckschmerzempfindliche Gelenke (von 68 Gelenken)
- Score für geschwollene Gelenke (von 66 Gelenken)

Gemäß PsARC können Psoriasis-Arthritis-Patienten als Responder klassifiziert werden, wenn sie in mindestens zwei der vier Parameter, davon wenigstens in einem Gelenkkriterium, eine Verbesserung erzielt haben und in keinem eine Verschlechterung eintrat.

Eine Verbesserung bzw. Verschlechterung ist dabei definiert als eine Veränderung um $\geq 30\%$ bei den Gelenkscores sowie eine Veränderung um 1 auf einer 5-Punkte Likert-Skala bei der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Arzt bzw. Patient.

In den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 wurde eine modifizierte Version des PsARC verwendet (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a). In dieser Version wurden anstatt der Gelenkscores die Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke (Joint-Counts) bestimmt, sowie eine

Verbesserung bzw. Verschlechterung der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Arzt bzw. Patienten als eine Veränderung um ≥ 20 mm auf einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS) definiert. Der PsARC wurde von den Zulassungsbehörden nicht gefordert und wurde daher ursprünglich in den Studien nicht als Endpunkt aufgenommen. Um allerdings auch diesen inzwischen gebräuchlichen Endpunkt in der Psoriasis-Arthritis darzustellen, wurde dieser in einem Amendment des Studienprotokolls als zusätzlicher Endpunkt aufgenommen (Celgene Corporation, 2012a; Celgene Corporation, 2012b; Celgene Corporation, 2012c). Da die Gelenkscores für die Patienten nicht erhoben worden waren, wurde eine modifizierte Version des PsARC verwendet, der sich statt auf die Gelenkscores auf die Anzahl der druckschmerzempfindlichen bzw. geschwollenen Gelenke bezieht. Diese Daten waren prospektiv erhoben worden.

Die aktuelle Leitlinie der British Society of Rheumatology (BSR) und der British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis mit Biologika empfiehlt die Verwendung des PsARC als Kriterium für die Beurteilung des Therapieansprechens bei der peripheren Psoriasis-Arthritis (Coates et al., 2013b). Auch die European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt einen der validierten zusammengesetzten Scores, wie z. B. den PsARC, zu verwenden, um die Aktivität der Psoriasis-Arthritis in der klinischen Praxis zu beurteilen (Gossec et al., 2012a). Zudem akzeptiert die EMA den PsARC als primären Endpunkt in klinischen Studien mit PsA-Patienten, speziell bei peripherer Ausprägung (European Medicines Agency, 2006), er wird jedoch häufiger als sekundärer Endpunkt verwendet (Mease, 2011b).

Der PsARC unterscheidet gut zwischen aktiver Behandlung und Placebo (European Medicines Agency, 2006; Fransen et al., 2006). Die Validität des PsARC für die Psoriasis-Arthritis wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2014-B-005) bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a).

Entsprechend der aktuellen Version (4.1) des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) soll als „patientenrelevant“ verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann, oder ob er überlebt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013a). Der modifizierte PsARC setzt sich aus Endpunkten zusammen, die direkt patientenrelevant sind, oder sich aus der Arzt / Patienten Interaktion ergeben. Die Schwellung und Druckschmerzempfindlichkeit der Gelenke wird durch den Patienten direkt empfunden (siehe nächster Abschnitt) und schränken diesen ein. Zudem ist die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten Ausdruck seines subjektiven Empfindens hinsichtlich seiner Krankheitslast und daher patientenrelevant. Die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt ergänzt diese Einschätzung und basiert üblicherweise auf der Anamnese und der Beurteilung der Symptome infolge der körperlichen Untersuchung durch den Arzt.

Geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke

Sowohl für die Erhebung von geschwollenen als auch von druckschmerzempfindlichen Gelenken werden sogenannte Joint-Counts durchgeführt (Mease, 2011b). Hierbei wird die

Anzahl der betroffenen Gelenke notiert. Beim 66 / 68 Joint-Count werden 66 Gelenke auf Schwellung und 68 Gelenke auf Druckschmerzempfindlichkeit hin untersucht. Für die Beurteilung der Schwellung und Druckschmerzempfindlichkeit werden dieselben Gelenke einbezogen mit Ausnahme der beiden Hüftgelenke, die nur auf Druckschmerzempfindlichkeit untersucht werden, da eine Schwellung hier nicht zuverlässig identifiziert werden kann (Deandrade und Casagrande, 1965).

Der 66 / 68 Joint-Count wird von den Arbeitsgruppen Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) und Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) als Endpunkt für klinische Studien mit Psoriasis-Arthritis-Patienten empfohlen (Gladman et al., 2007), während bei der rheumatoiden Arthritis häufig vereinfachte Joint-Counts mit z. B. 28 oder 44 Gelenken in interventionellen Studien und der klinischen Praxis zum Einsatz kommen (Coates et al., 2013a). Dies ist zum einen dadurch begründet, dass beim 66 / 68 Joint-Count auch die Fingerendgelenke betrachtet werden, die bei der Psoriasis-Arthritis, im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis, häufig betroffen sind. Außerdem ist die Gelenkverteilung bei der Psoriasis-Arthritis oft asymmetrisch und häufiger oligoartikulär (<5 Gelenke) als bei der rheumatoiden Arthritis (Mease, 2011b).

In den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) wurden zusätzlich zu den 66 / 68 Gelenken die acht Zehenendgelenke (distale Interphalangealgelenke (DIP)) sowie die beiden Handwurzel-Mittelhand-Gelenke (Carpometacarpalgelenke) abgetastet. Insgesamt wurden so 76 Gelenke hinsichtlich einer Schwellung und 78 Gelenke hinsichtlich ihrer Druckschmerzempfindlichkeit beurteilt (vgl. Abbildung 1).

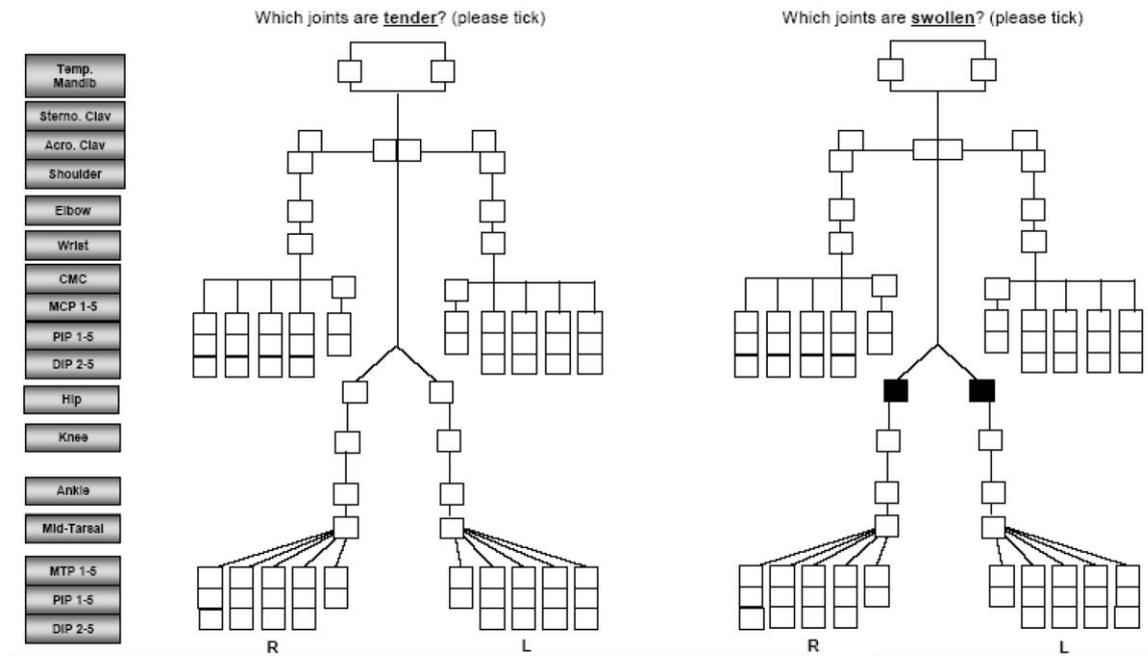


Abbildung 1: Schematische Darstellung der in den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 auf Schwellungen und Druckschmerzempfindlichkeit hin evaluierten Gelenke

CMC: Carpometacarpal joint (Karpometakarpalgelenk); DIP: Distales Interphalangealgelenk; MCP: Metacarpal phalangeal joint (Metakarpo-Phalangealgelenk); MTP: Metatarsal phalangeal joint (Metatarsal-Phalangealgelenk); PIP: Proximales Interphalangealgelenk

Die durch die Entzündungsreaktion verursachte Schwellung und Druckschmerzempfindlichkeit der Gelenke werden durch den Patienten direkt empfunden, schränken diesen ein und sind daher patientenrelevant. Die Bedeutung der Gelenkbeschwerden für die Patienten wird durch die Ergebnisse der multinationalen Umfrage Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) unterstrichen. Dabei nannten 45% der über 700 diagnostizierten Psoriasis-Arthritis-Patienten die Schmerzen / Schwellung der Gelenke als wichtigsten Faktor, der zur Schwere ihrer Erkrankung beiträgt (Lebwohl et al., 2014).

Schmerzen-VAS

Schmerz zählt unabhängig von der Erkrankung immer zu den patientenrelevanten Endpunkten, da Schmerz subjektiv erfahr- und einschätzbar ist. Für die aktive PsA wurde dies auch in der Beratung durch den G-BA bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b). Schmerzen gehören darüber hinaus zu den Empfindungen, die das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Betroffenen am stärksten beeinträchtigen.

Zur Erhebung der Schmerzen wurde der Patient gebeten, eine Markierung auf einer 100 mm-VAS zu platzieren. Dabei steht die linke äußere Grenze der 100 mm-VAS für „kein Schmerz“ und die rechte äußere Grenze für „Schmerz so stark wie vorstellbar“. Erfasst wurde der Abstand von der linken äußeren Grenze in Millimetern. Für die Beurteilung der Schmerzen des Patienten wurde eine Minimal Clinical Important Difference (MCID) von

einer 10 mm oder größeren Veränderung (Reduktion) verglichen zum Ausgangswert angenommen (Dworkin et al., 2008).

HAQ-DI

Der HAQ-DI ist ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung des körperlichen Funktionsstatus und somit zur Erfassung von Bewegungs- und Funktionseinschränkungen – beides patientenrelevante krankheitsbedingte Symptome bei der Psoriasis-Arthritis. Er wurde in den 1970er Jahren entwickelt und erstmals 1980 publiziert (Fries et al., 1980). In den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 wurde der HAQ-DI erhoben (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a). Dieser umfasst folgende acht Kategorien:

- Anziehen (2 Items)
- Aufstehen (2 Items)
- Essen (3 Items)
- Gehen (2 Items)
- Körperpflege (3 Items)
- Gegenstände reichen (2 Items)
- Greifen (3 Items)
- Allgemeine tägliche Aktivitäten (3 Items)

Es wird abgefragt, ob eine Tätigkeit ohne, mit geringer oder großer Schwierigkeit oder nicht ohne fremde Hilfe bewältigt werden kann und die Antwort entsprechend mit 0-3 bewertet. Der Gesamtscore errechnet sich als Mittelwert aus den höchsten Zahlenwerten, die jeweils für die acht unterschiedlichen Bereiche angegeben wurden. Es ergibt sich wiederum ein Wert von 0-3 (Bruce und Fries, 2003).

Für die MCID des HAQ-DI bei der Psoriasis-Arthritis liegen unterschiedliche Schwellenwerte vor. Initial wurde von Mease et al. eine Änderung um -0,30 (95%-Konfidenzintervall (KI): -0,35; -0,24) vom Ausgangswert als MCID vorgeschlagen. Dies wurde als Abstract publiziert (Mease et al., 2004) und später aktualisiert (Mease et al., 2011). Ein zweiter Schwellenwert, eine Änderung um -0,13 (95%-KI: -0,219; -0,0436) vom Ausgangswert, stammt von Kwok et al.⁴ (Kwok und Pope, 2010). Die Unterschiede in den vorgeschlagenen Schwellenwerten beruhen auf Unterschieden in der Methodik und möglicherweise auch auf leicht unterschiedlichen Patientencharakteristika der zur Definition der MCID herangezogenen Studien. In den Apremilast-Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 wurden Analysen mit beiden Schwellenwerten durchgeführt (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a).

⁴ In der Publikation Kwok et al, 2010 wird der Schwellenwert mit 0,131 angegeben. In den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 wurde der gerundete Wert 0,13 als Schwellenwert verwendet.

Der HAQ-DI wurde im Rahmen des IQWiG-Berichts „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis“ als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013a). Die Psoriasis-Arthritis führt im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis in geringerem Maße zu irreversiblen Schäden an den peripheren Gelenken, jedoch bei äquivalenter Krankheitsdauer zu einer ähnlich starken funktionellen Beeinträchtigung, vermutlich aufgrund der zusätzlichen Hautbeteiligung (Sokoll und Helliwell, 2001). Zudem ist der Funktionsverlust, gemessen anhand des HAQ-DI, bei der Psoriasis-Arthritis ein Faktor, der mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Ritchlin et al., 2009). Daher ist der HAQ-DI bei der Psoriasis-Arthritis ebenfalls ein patientenrelevanter Endpunkt.

Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde von der GRAPPA / OMERACT als eine der sechs Kerndomänen genannt, die in klinischen Studien mit PsA-Patienten enthalten sein sollten. Sowohl der HAQ-DI als auch die Körperliche Summenskala (PCS) des SF-36 wurden als geeignete Messinstrumente für die körperliche Funktionsfähigkeit erachtet (Gladman et al., 2007). Auch die EMA akzeptiert den HAQ-DI als Instrument, um die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mit Psoriasis-Arthritis in klinischen Studien zu beurteilen (European Medicines Agency, 2006).

PASI

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

Zur Bestimmung des PASI werden Intensität und Ausmaß der Hautmanifestationen vom Arzt für vier anatomisch unterschiedliche Regionen (Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten) separat beurteilt. Die Intensität von Rötung, Schichtdicke und Schuppung wird jeweils auf einer 5-Punkte-Skala bewertet, wobei „0“ keine, „1“ leichte, „2“ mittlere, „3“ schwere und „4“ sehr schwere Beteiligung bedeuten. Dem prozentualen Befall der jeweiligen Körperregion wird ein numerischer Wert 0-6 zugeordnet, wobei 0 = keine Beteiligung, 1 = 1-9%, 2 = 10-29%, 3 = 30-49%, 4 = 50-69%, 5 = 70-89% und 6 = 90-100% Körperoberflächen-Beteiligung entspricht. Bei der Berechnung des PASI werden die Körperregionen entsprechend ihres Anteils an der gesamten Körperoberfläche berücksichtigt. Die PASI-Skala erstreckt sich von 0 bis 72, wobei Werte >40 selten erreicht werden (Mrowietz und Reich, 2009).

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

Ein Nachteil des PASI ist die geringe Sensitivität bei geringem Hautbefall (Spuls et al., 2010) und die mangelnde Berücksichtigung besonderer Lokalisationen, wie Hand / Fuß, Nägel, Gesicht und Genitalien. Trotz dieser Einschränkung stellt der PASI insgesamt das am besten validierte Instrument zur Messung des Schweregrades der Hautbeteiligung dar und weist eine gute Reproduzierbarkeit auf (Test-Rest-Variabilität <2%) (Weisman et al., 2003).

Da bei der Psoriasis-Arthritis die dermatologische Komponente der Erkrankung signifikant zur Krankheitslast beiträgt (vgl. Modul 3B des vorliegenden Dossiers), ist der PASI, als objektives Maß zur Bestimmung der krankheitsbedingten Morbidität durch die Hautbeteiligung mit seiner Erfassung der Intensität und des Ausmaßes der Manifestationen an Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten, als eindeutig patientenrelevanter Endpunkt in der Psoriasis-Arthritis zu sehen.

In den eingeschlossenen Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 wurde sowohl das Ansprechen der Patienten gemäß PASI-75 als auch dasjenige gemäß PASI-50 sowie die prozentuale Verbesserung des PASI zum Ausgangswert erhoben (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a).

Zielgrößen zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Psoriasis-Arthritis wirkt sich signifikant negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life = HRQoL) der Patienten aus (Rapp et al., 1999; Gladman, 2009; Chang et al., 2011). Das primäre Ziel einer jeden Therapie der Psoriasis-Arthritis ist daher der langfristige Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität (Gossec et al., 2012b).

Die Lebensqualität wird über Patientenfragebögen zur Selbsteinschätzung erhoben, die zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dienen. Die Erfassung erfolgt in der Regel über Abfrage der Teilbereiche physisches, psychisches, funktionales und soziales Wohlbefinden (Guyatt et al., 1993; Testa und Simonson, 1996). In den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Patientenfragebögen HAQ-DI, FACIT-F und SF-36 erhoben. Der HAQ-DI diente zur Beurteilung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) und wird im vorliegenden Dossier als Morbiditätsendpunkt dargestellt, da hier der körperliche Funktionsstatus im Fokus steht.

Bei Psoriasis-Patienten ist sowohl die generische als auch die krankheitsspezifische HRQoL stark beeinträchtigt (Rosen et al., 2012). In klinischen Studien werden in der Regel beide Typen von Fragebögen kombiniert, um unterschiedliche Aspekte und Zielsetzungen abzudecken (Mease et al., 2005; Mease, 2011a).

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

Der FACIT-F ist ein Patientenfragebogen, der die physischen und funktionellen Folgen der Fatigue misst. Der FACIT-F umfasst 13 Fragen, die jeweils auf einer 5-Punkte Likert-Skala (von 0 = „gar nicht“ bis 4 = „sehr“) bewertet werden. Der Gesamtscore kann damit Werte von 0 bis 52 erreichen, wobei höhere Werte ein geringeres Ausmaß der Fatigue bedeuten (Yellen

et al., 1997). Der FACIT-F ist ein zuverlässiges und valides Instrument zur Messung der Fatigue bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis. Dabei korreliert der Gesamtscore mit der Krankheitsaktivität (Chandran et al., 2007).

Eine Veränderung des FACIT-Fatigue Gesamtscores um mindestens 3,56 Punkte gilt bei der rheumatoiden Arthritis als klinisch relevant (Cella et al., 2005). Da für die Psoriasis-Arthritis bislang keine eigene MCID validiert wurde, aber die beiden chronischen Entzündungskrankheiten Psoriasis-Arthritis und Rheumatoide Arthritis einen starken negativen Einfluss auf den Erschöpfungszustand der Patienten haben (Chandran et al., 2007), wurde in den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004, neben der absoluten Veränderung des Gesamtscores, der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F um mindestens 3,56 Punkte erhoben (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a).

Etwa die Hälfte der PsA-Patienten leidet unter mittelschwerer bis schwerer Fatigue, 29% sind von schwerer Fatigue betroffen (Husted et al., 2009). Einer Studie der Universität Erlangen-Nürnberg zufolge tragen systemische Symptome wie Fatigue und Schlaflosigkeit mit etwa einem Viertel zur Krankheitslast der Psoriasis-Arthritis bei (Dandorfer et al., 2012). Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen der Fatigue und der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität und wird mit einer geminderten Arbeitsproduktivität von PsA-Patienten assoziiert (Walsh et al., 2014). Fatigue zählt zu den patientenrelevanten krankheitsbedingten Symptomen bei der aktiven Psoriasis-Arthritis (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

Da die Patienten die Fatigue direkt erleben und über den FACIT-F deren Auswirkung selbst berichten, handelt es sich beim FACIT-F um einen patientenrelevanten Endpunkt.

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

Der SF-36 ist ein generischer Patientenfragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (Ware und Sherbourne, 1992). Es werden 8 Subskalen gebildet, die wiederum wie folgt zu zwei Summenskalen zusammengefasst werden:

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

Der SF-36 ist als generisches Instrument geeignet sowohl zur Messung des Therapieerfolgs als auch für den Vergleich des Gesundheitsstatus verschiedener Erkrankungen. Aus einer Evaluierung anhand des SF-36 geht hervor, dass die verschiedenen Typen der Psoriasis bzw. der Psoriasis-Arthritis unterschiedlich starke Beeinträchtigungen zwischen den Domänen aufzeigen (Sampogna et al., 2006). Bei Psoriasis-Arthritis Patienten ist, wegen der Gelenkbeteiligung und den damit einhergehenden Bewegungs- und Funktionseinschränkungen, vorrangig der PCS relevant. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Hautbeteiligung bei der Psoriasis-Arthritis ist das Gefühl der Scham mehr oder weniger stark ausgeprägt, je nachdem, wie stark die Hautsymptomatik als Beeinträchtigung wahrgenommen wird (Fortune et al., 1997). Damit verbunden kann die psychische Komponente und damit die Auswertung des MCS auch bei der Psoriasis-Arthritis von Bedeutung sein.

In den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 wurde sowohl die absolute Veränderung der SF-36-MCS bzw. -PCS gegenüber dem Ausgangswert als auch der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der MCS bzw. PCS um mindestens 2,5 Punkte erhoben (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a). Die Verbesserung um mindestens 2,5 Punkte gilt als klinisch relevant (Revicki et al., 2008).

Der SF-36 ist der am häufigsten in PsA-Studien verwendete Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (Mease, 2011b). Das Instrument ist zuverlässig im Sinne der internen Konsistenz und wurde für die Psoriasis-Arthritis validiert (Husted et al., 1997; Leung et al., 2010).

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

Sicherheit

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

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

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

Mild:

- asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtung [*asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only*]
- keine Intervention indiziert [*intervention not indicated*]
- Tätigkeiten des täglichen Lebens nicht oder nur gering beeinträchtigt [*activities of daily living minimally or not affected*]
- keine oder geringfügige Intervention/Therapie erforderlich [*no or minimal intervention/therapy may have been required*]

Moderat:

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

Schwer:

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

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

Die Meta-Analyse wurde mittels der Software Review Manager (RevMan, Version 5), durchgeführt. Sofern berichtet, wurden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Falls vorhanden wurden adjustierte Werte gegenüber „rohen“ Werten bevorzugt. Alle Meta-Analysen basierten auf einem Random Effect Model (REM, Modell mit zufälligen Effekten); Modelle mit festen Effekten (Fixed Effect Models (FEM)) wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem REM und dem FEM wurden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, konnten diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des RR zusammengefasst. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder im Falle hoher Ereignisraten, wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das OR) und für Sensitivitätsanalysen verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Diese Effektmaße werden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen / Abweichungen im Vergleich zum RR gibt. Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwertdifferenzen berechnet.

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

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

Einzelstudien klinische Heterogenität aufwiesen, wurden deren Ergebnisse nur tabellarisch dargestellt.

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sensitivitätsanalysen können sich dabei auf die Variation meta-analytischer Methodik beziehen (wie z. B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten oder die Nicht-Berücksichtigung von Studien mit geringerer Qualität). Im Dossier wurden

primär Modelle mit zufälligen Effekten dargestellt, bei widersprüchlichen Ergebnissen zwischen den Modellen wurden beide dargestellt und entsprechend diskutiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein

Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppen unterscheidet.

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

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

Eine etablierte Unterteilung des Schweregrads der PsA existiert derzeit nicht, wodurch eine Subgruppen-Bildung bzgl. des Schweregrads nicht möglich ist. Deshalb wurde eine Aufteilung der Patienten über die Vortherapiestufen mit und ohne Biologika vorgenommen, um so über die Abschätzung des Erkrankungsverlaufs eine Einteilung zu erreichen.

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

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

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

Tabelle 4-3: Prä-spezifizierte Subgruppenanalysen der Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004

| Subgruppenbildendes Merkmal zur Baseline | Studie | | |
|--|---------|---------|---------|
| | PSA-002 | PSA-003 | PSA-004 |
| Geschlecht (männlich, weiblich) | x | x | x |
| Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, andere) | x | x | x |
| Alter (<65, ≥65 Jahre) | x | x | x |
| Gewicht (<70, 70 - <85, 85 - <100, ≥100 kg) | x | x | x |
| BMI (<25, 25 - <30, 30 - <35, 35 - <40, ≥40 kg/m ²) | x | x | x |
| Geografische Region (Nordamerika, Europa, andere) | x | x | x |
| Gebrauch konventioneller systemischer Therapien zu Baseline (ja, nein) | x | x | x |
| Konventionelle systemische Therapie zu Baseline (MTX, kein MTX) | x | x | x |
| Anzahl vorangegangener konventionell systemischer Therapien (1, 2, ≥3) | x | x | x |
| Vorangegangener Biologika Gebrauch (ja, nein) | x | x | x |
| Auf vorangegangenes Biologikum versagt (ja, nein) | x | x | x |
| Anzahl vorangegangener systemischer Therapien (1, 2, 3, ≥4) | x | x | x |
| Dauer der PsA (≤2, 2 - ≤5, 5 - ≤10, >10 Jahre) | x | x | x |
| Anmerkung: Die in der Tabelle dargestellten Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt ACR-20-Ansprechen prä-spezifiziert. Dieser Endpunkt wird jedoch im Dossier nicht dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). | | | |

Subgruppenbetrachtungen in kontrollierten Studien

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|---------|----------------------------|-------------------|--|--|--|
| PSA-001 | nein | ja | <u>Placebo-kontrollierte Phase:</u> abgeschlossen <u>Erhaltungsphase:</u> abgeschlossen | <u>Placebokontrollierte Phase:</u> 84 Tage <u>Erhaltungsphase:</u> 84 Tage | <u>Placebokontrollierte Phase:</u> Apremilast 20 mg BID Apremilast 40 mg QD Placebo <u>Erhaltungsphase:</u> Apremilast 20 mg BID Apremilast 40 mg QD |
| PSA-002 | ja | ja | <u>Placebo-kontrollierte Phase:</u> abgeschlossen <u>Erhaltungsphase:</u> laufend | <u>Placebokontrollierte Phase:</u> 24 Wochen <u>Erhaltungsphase:</u> 236 Wochen | <u>Placebokontrollierte Phase:</u> Apremilast 20 mg BID Apremilast 30 mg BID Placebo <u>Erhaltungsphase:</u> Apremilast 20 mg BID Apremilast 30 mg BID |
| PSA-003 | ja | ja | <u>Placebo-kontrollierte Phase:</u> abgeschlossen <u>Erhaltungsphase:</u> laufend | <u>Placebokontrollierte Phase:</u> 24 Wochen <u>Erhaltungsphase:</u> 236 Wochen | <u>Placebokontrollierte Phase:</u> Apremilast 20 mg BID Apremilast 30 mg BID Placebo <u>Erhaltungsphase:</u> Apremilast 20 mg BID Apremilast 30 mg BID |

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|--|----------------------------|-------------------|---|--|--|
| PSA-004 | ja | ja | <u>Placebo-</u> <u>kontrollierte</u> <u>Phase:</u> abgeschlossen <u>Erhaltungsphase:</u> laufend | <u>Placebokontrollierte</u> <u>Phase:</u> 24 Wochen <u>Erhaltungsphase:</u> 236 Wochen | <u>Placebokontrollierte</u> <u>Phase:</u> Apremilast 20 mg BID Apremilast 30 mg BID Placebo <u>Erhaltungsphase:</u> Apremilast 20 mg BID Apremilast 30 mg BID |
| PSA-005 | ja | ja | <u>Placebo-</u> <u>kontrollierte</u> <u>Phase:</u> abgeschlossen <u>Erhaltungsphase:</u> laufend | <u>Placebokontrollierte</u> <u>Phase:</u> 24 Wochen <u>Erhaltungsphase:</u> 236 Wochen | <u>Placebokontrollierte</u> <u>Phase:</u> Apremilast 20 mg BID Apremilast 30 mg BID Placebo <u>Erhaltungsphase:</u> Apremilast 20 mg BID Apremilast 30 mg BID |
| PSA-006 | nein | ja | laufend | <u>Placebokontrollierte</u> <u>Phase:</u> 24 Wochen <u>Erhaltungsphase:</u> 80 Wochen | <u>Placebokontrollierte</u> <u>Phase:</u> Apremilast 30 mg BID Placebo <u>Erhaltungsphase:</u> Apremilast 30 mg BID |
| BID: lat. bis in die (zweimal täglich); QD: lat. quaque die (einmal täglich) | | | | | |

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

Der Studienstatus entspricht dem Stand vom 05.02.2015.

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

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

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|--|
| PSA-001 | In der Studie wurde nicht die zulassungskonforme Dosierung von Apremilast verwendet. |
| PSA-005 | Die Studie wird ausschließlich an zuvor unbehandelten (therapienaiven) PsA-Patienten durchgeführt. |
| PSA-006 | Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor. |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

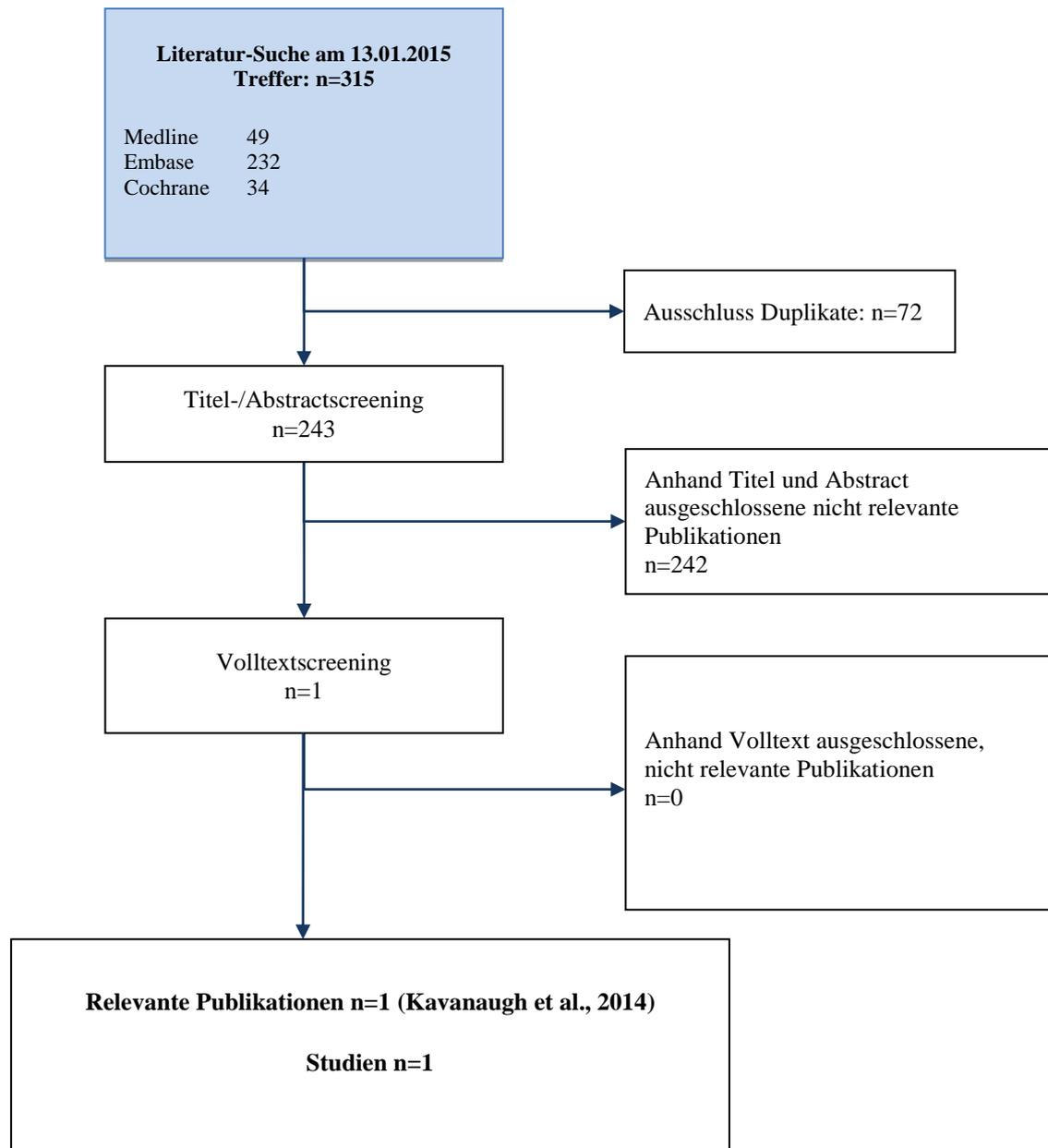


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei dem als relevant identifizierten Artikel handelt es sich um eine Publikation zur Studie PSA-002.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die

Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---------|---|--|---|---|
| PSA-002 | ClinicalTrials.gov [NCT01172938] (ClinicalTrials.gov, 2015d) ICTRP [EUCTR2010- 018385-23-HU] (ICTRP Search Portal, 2015c); [NCT01172938] (ICTRP Search Portal, 2015d) EU CTR [2010-018385-23] (EU Clinical Trials Register, 2015d) PharmNet.Bund [2010-018385-23] (PharmNet.Bund, 2015b) | ja | ja | laufend |
| PSA-003 | ClinicalTrials.gov [NCT01212757] (ClinicalTrials.gov, 2015c) ICTRP [NCT01212757] (ICTRP Search Portal, 2015f) EU CTR [2010-018386-32] (EU Clinical Trials Register, 2015c) PharmNet.Bund [2010-018386-32] (PharmNet.Bund, 2015a) | ja | nein | laufend |

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|--|--|---|---|
| PSA-004 | ClinicalTrials.gov [NCT01212770] (ClinicalTrials.gov, 2015b) ICTRP [EUCTR2010- 019941-24-LT] (ICTRP Search Portal, 2015g); [NCT01212770] (ICTRP Search Portal, 2015e) EU CTR [2010-019941-24] (EU Clinical Trials Register, 2015b) PharmNet.Bund [2010-019941-24] (PharmNet.Bund, 2014) | ja | nein | laufend |
| PSA-006* | ClinicalTrials.gov [NCT01925768] (ClinicalTrials.gov, 2015a) ICTRP [EUCTR2013-001590-25- HU] (ICTRP Search Portal, 2015b); [NCT01925768] (ICTRP Search Portal, 2015a) EU CTR [2013-001590-25] (EU Clinical Trials Register, 2015a) | ja | nein | laufend |
| ^a : Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, die im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. * zu Studie PSA-006 liegen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch keine Daten vor. | | | | |

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

Die Studienregistersuche wurde am 13.01.2015 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|--|--|-----------------------------|-------------------------------------|--|----------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| PSA-002 | ja | ja | nein | ja (Celgene Corporation, 2013c) | ja (ClinicalTrials.gov, 2015d) (ICTRP Search Portal, 2015c); (ICTRP Search Portal, 2015d) (EU Clinical Trials Register, 2015d) (PharmNet.Bund, 2015b) | ja (Kavanaugh et al., 2014) |
| PSA-003 | ja | ja | nein | ja (Celgene Corporation, 2013b) | ja (ClinicalTrials.gov, 2015c) (ICTRP Search Portal, 2015f) (EU Clinical Trials Register, 2015c) (PharmNet.Bund, 2015a) | nein |
| PSA-004 | ja | ja | nein | ja (Celgene Corporation, 2013a) | ja (ClinicalTrials.gov, 2015b) (ICTRP Search Portal, 2015g); ICTRP Search Portal, 2015e) (EU Clinical Trials Register, 2015b) (PharmNet.Bund, 2014) | nein |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - |
| ^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | | | |

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante Endpunkte |
|---------|---|--|---|--|--|---|
| PSA-002 | RCT, Phase III, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch (83 Zentren in 13 Ländern) | Erwachsene Patienten, mit einer: <ul style="list-style-type: none"> - dokumentierten PsA, definiert nach dem Klassifikationskriterium für die PsA (CASPAR) - aktiven PsA (≥3 geschwollene und ≥3 druckschmerzempfindliche Gelenke) - inadäquaten Kontrolle der aktiven PsA durch DMARDs | Apremilast: <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg BID (n=168) • 30 mg BID (n=168) Placebo: (n=168) | <p><u>Placebokontrollierte Phase:</u> Dauer: 24 Wochen Woche 16: Placebo-Non-Responder (Verbesserung in geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenken <20%) wurden zu 20 mg BID oder 30 mg BID re-randomisiert.</p> <p><u>Erhaltungsphase:</u> Dauer: 236 Wochen Unterteilung der Erhaltungsphase in zwei Abschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierte, doppelblinde, aktive Behandlungsphase von 28 Wochen - Offene, Langzeit - Sicherheitsphase von 4 Jahren | International° (Österreich (2), Frankreich (1), Deutschland (3), Ungarn (5), Polen(6), Spanien (4), England (3), Kanada (15), USA (24), Australien (5), Neuseeland (5), Russland (5), Südafrika (5)) | <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit ACR-20-Ansprechen in Woche 16^ <p>Haupt-Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des HAQ-DI in Woche 16 <p>Weitere patientenrelevante Endpunkte*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modifizierter PsARC - Geschwollene/ druckschmerzempfindliche Gelenke - Schmerzen-VAS - PASI-75 und -50 - FACIT-F - SF-36 - Sicherheit |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante Endpunkte |
|---------|---|--|---|---|--|--|
| PSA-003 | RCT, Phase III, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch (84 Zentren in 16 Ländern) | Erwachsene Patienten, mit einer: <ul style="list-style-type: none"> - dokumentierten PsA, definiert nach dem Klassifikationskriterium für die PsA (CASPAR) - aktiven PsA (≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke) - inadäquaten Kontrolle der aktiven PsA durch DMARDs | Apremilast: <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg BID (n=163) • 30 mg BID (n=162) Placebo: (n=159) | <p><u>Placebokontrollierte Phase</u></p> <p>Dauer: 24 Wochen</p> <p>Woche 16: Placebo-Non-Responder (Verbesserung in geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenken <20%) wurden zu 20 mg BID oder 30 mg BID re-randomisiert.</p> <p><u>Erhaltungsphase:</u></p> <p>Dauer: 236 Wochen</p> <p>Unterteilung der Erhaltungsphase in zwei Abschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierte, doppelblinde, aktive Behandlungsphase von 28 Wochen - Offene, Langzeit - Sicherheitsphase von 4 Jahren | International° Belgien (3), Bulgarien(5), Tschechische Republik (9), Estonien (5), Frankreich (2), Deutschland (4), Ungarn (3), Italien (4), Polen (5), Spanien (3), England (4), Kanada (7), USA (19), Russland (4), Südafrika (3), Taiwan (4) | <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit ACR-20-Ansprechen in Woche 16[^] <p>Haupt-Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des HAQ-DI in Woche 16 <p>Weitere patientenrelevante Endpunkte*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modifizierter PsARC - Geschwollene/ druckschmerzempfindliche Gelenke - Schmerzen-VAS - PASI-75 und -50 - FACIT-F - SF-36 - Sicherheit |

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

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante Endpunkte |
|---------|---|--|---|---|--|---|
| PSA-004 | RCT, Phase III, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch (78 Zentren in 16 Ländern) | Erwachsene Patienten, mit einer: <ul style="list-style-type: none"> - dokumentierten PsA, definiert nach dem Klassifikationskriterium für die PsA (CASPAR) - aktiven PsA (≥3geschwollene und ≥3 druckschmerzempfindliche Gelenke) - aktiven Psoriasis Hautbeteiligung (mindestens eine ausgebildete Psoriasis Läsion ≥2 cm) - inadäquaten Kontrolle der aktiven PsA durch DMARDs | Apremilast: <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg BID (n=169) • 30 mg BID (n=167) Placebo: (n=169) | <p><u>Placebokontrollierte Phase</u> Dauer: 24 Wochen Woche 16: Placebo-Non-Responder (Verbesserung in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken <20%) wurden zu 20 mg BID oder 30 mg BID re-randomisiert.</p> <p><u>Erhaltungsphase:</u> Dauer: 236 Wochen Unterteilung der Erhaltungsphase in zwei Abschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierte, doppelblinde, aktive Behandlungsphase von 28 Wochen - Offene, Langzeit - Sicherheitsphase von 4 Jahren | International° Finnland (3), Frankreich (2), Deutschland (4), Italien (2), Litauen (4), Polen (5), Rumänien (6), Slowakei (2), Spanien (3), Schweiz (3), England (1), Kanada (5), USA (20), Australien (6), Südkorea (7), Russland (5), <p><u>Placebo-kontrollierte Phase:</u> 6/2010 -07/2012</p> <p><u>Erhaltungsphase:</u> laufend</p> | <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit ACR-20-Ansprechen in Woche 16^ <p>Haupt-Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des HAQ-DI in Woche 16 <p>Weitere patientenrelevante Endpunkte*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modifizierter PsARC - Geschwollene/ druckschmerzempfindliche Gelenke - Schmerzen-VAS - PASI-75 und -50 - FACIT-F - SF-36 - Sicherheit |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante Endpunkte |
|---|---------------|------------|--|--|-----------------------------------|---|
| <p>° Land (Anzahl der Zentren)</p> <p>* Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte, die im Dossier zur Darstellung des medizinischen Nutzens dargestellt werden.</p> <p>^ ACR-20-Ansprechen wird im Dossier nicht dargestellt, da dieser einen kombinierten Endpunkt darstellt und für dessen Komponente C-reaktives Protein (CRP) die Patientenrelevanz unklar ist.</p> <p>RCT: Randomized Controlled Trial; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; SF-36: 36-item Short Form Health Survey</p> | | | | | | |

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

| Studie | Placebo | Apremilast 30 mg BID | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|---|---------------------------------------|--|---|
| PSA-002 | Tablette (zweimal täglich oral) | Tablette (30 mg, zweimal täglich oral) | Titration zu Beginn: Tag 1: 10 mg morgens Tag 2: 10 mg BID Tag 3: 10 mg morgens und 20 mg abends Tag 4: 20 mg BID Tag 5: 20 mg morgens und 30 mg abends Ab Tag 6: 30 mg BID |
| PSA-003 | Tablette (zweimal täglich oral) | Tablette (30 mg, zweimal täglich oral) | Titration zu Beginn: Tag 1: 10 mg morgens Tag 2: 10 mg BID Tag 3: 10 mg morgens und 20 mg abends Tag 4: 20 mg BID Tag 5: 20 mg morgens und 30 mg abends Ab Tag 6: 30 mg BID |
| PSA-004 | Tablette (zweimal täglich oral) | Tablette (30 mg, zweimal täglich oral) | Titration zu Beginn: Tag 1: 10 mg morgens Tag 2: 10 mg BID Tag 3: 10 mg morgens und 20 mg abends Tag 4: 20 mg BID Tag 5: 20 mg morgens und 30 mg abends Ab Tag 6: 30 mg BID |
| Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | |

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie Gruppe | N | Alter (Jahre) Mittelwert (SD) | Geschlecht w/m (%) | Gewicht (kg) Mittelwert (SD) | Body Mass Index kg/m ² Mittelwert (SD) | Ethnische Zugehörigkeit % Kaukasisch/Andere |
|---|-----|----------------------------------|--------------------|---------------------------------|--|--|
| PSA-002 | | | | | | |
| APR30 | 168 | 51,4 (11,72) | 54,8/45,2 | 87,1 (19,6) | 30,6 (5,9) | 90,5/9,5 |
| Placebo | 168 | 51,1 (12,13) | 47,6/52,4 | 89,8 (22,3) | 31,1 (6,6) | 91,1/8,9 |
| PSA-003 | | | | | | |
| APR30 | 162 | 50,5 (11,20) | 58,6/41,4 | 82,7 (18,9) | 29,2 (6,2) | 96,9/3,1 |
| Placebo | 159 | 51,2 (10,97) | 53,5/46,5 | 84,8 (20,3) | 29,5 (6,5) | 95,6/4,4 |
| PSA-004 | | | | | | |
| APR30 | 167 | 49,9 (11,38) | 52,7/47,3 | 83,7 (20,1) | 29,2 (6,4) | 97,6/2,4 |
| Placebo | 169 | 49,5 (11,64) | 53,8/46,2 | 84,4 (20,0) | 29,5 (6,4) | 93,5/6,5 |
| APR30: Apremilast 30 mg BID; SD: Standardabweichung; Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | |

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen: Dauer der Psoriasis-Arthritis, Vortherapie, Gelenkbeteiligung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie Gruppe | N | Dauer der PsA (Jahre seit Diagnose) Mittelwert (SD) | Vorangegangener Biologika-Gebrauch Ja/Nein (%) | Vorangegangener DMARD-Gebrauch (konventionell systemisch oder Biologikum) Ja/Nein^ (%) | Geschwollene Gelenke Mittelwert (SD) | Druckschmerzempfindliche Gelenke Mittelwert (SD) |
|--|-----|--|--|--|---|---|
| PSA-002 | | | | | | |
| APR30 | 168 | 8,1 (8,1) | 24,4/75,6 | 98,2/1,8 | 12,8 (7,8) | 23,1 (14,4) |
| Placebo | 168 | 7,3 (7,1) | 24,4/75,6 | 95,8/4,2 | 12,8 (8,8) | 23,3 (15,2) |
| PSA-003 | | | | | | |
| APR30 | 162 | 6,8 (7,6) | 14,2/85,8 | 96,9/3,1 | 10,3 (8,1) | 21,8 (16,8) |
| Placebo | 159 | 7,8 (8,3) | 14,5/85,5 | 99,4/0,6 | 9,2 (6,6) | 18,0 (13,5) |
| PSA-004 | | | | | | |
| APR30 | 167 | 7,5 (7,6) | 25,7/74,3 | 100,0/0,0 | 11,6 (8,7) | 20,9 (14,4) |
| Placebo | 169 | 6,8 (6,5) | 28,4/71,6 | 100,0/0,0 | 11,1 (7,9) | 18,3 (14,9) |
| APR30: Apremilast 30 mg BID; SD: Standardabweichung; DMARD: krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel ^ Patienten, für die eine Kontraindikation für eine systemische Therapie vorlag Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | |

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Geografische Region und krankheitsspezifische Charakteristika der Plaque-Psoriasis – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie Gruppe | N | Region Nordamerika/Eu ropa/Andere (%) | PASI-Wert Mittelwert (SD) | Krankengeschichte der Plaque Psoriasis (Diagnose) Ja/Nein (%) | Dauer der Plaque Psoriasis (Jahre seit Diagnose) Mittelwert (SD) |
|---|-----|---|------------------------------|---|--|
| PSA-002 | | | | | |
| APR30 | 168 | 41,1/25,0/33,9 | 9,2 (9,7) | 98,8/1,2 | 16,5 (12,3) |
| Placebo | 168 | 48,2/23,2/28,6 | 9,1 (9,5) | 100,0/0,0 | 15,7 (13,0) |
| PSA-003 | | | | | |
| APR30 | 162 | 26,5/62,3/11,1 | 7,8 (7,3) | 98,1/0,6 | 18,7 (14,5) |
| Placebo | 159 | 22,0/66,7/11,3 | 8,6 (10,0) | 98,7/0,6 | 17,8 (13,9) |
| PSA-004 | | | | | |
| APR30 | 167 | 34,7/46,7/18,6 | 7,9 (6,3) | 100,0/0,0 | 17,1 (12,1) |
| Placebo | 169 | 28,4/44,4/27,2 | 7,6 (7,2) | 100,0/0,0 | 17,8 (13,3) |
| APR30: Apremilast 30 mg BID; SD: Standardabweichung; PASI: Psoriasis area and severity index Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | |

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

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

Bei allen drei Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 handelt es sich um randomisierte, parallele, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studien zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Apremilast gegenüber Placebo bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis. Das Studiendesign der drei Studien ist identisch. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind nahezu identisch. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Alle Patienten dieser Studien sind somit Teil der Zulassungspopulation.

Nach den beiden Phase-III-Studien PSA-002 und PSA-003 wurde zusätzlich die Phase-III-Studie PSA-004 durchgeführt, um speziell Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Hautbeteiligung zu untersuchen. Deshalb wurde als ein zusätzliches Einschlusskriterium eine ausgebildete Psoriasis Läsion ≥ 2 cm gefordert. Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E aufgelistet.

Die Studien untersuchen Apremilast in zwei Phasen, einer 24-wöchigen placebokontrollierten und einer 236-wöchigen Erhaltungsphase (5 Jahre). Für die placebokontrollierte Phase wurden die Patienten in den Studien im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme 20 mg

BID, 30 mg BID Apremilast oder Placebo randomisiert. Im Dossier wird im Folgenden entsprechend der Zulassung nur der 30 mg Apremilast-Arm mit dem Placebo-Arm verglichen.

Die Patienten im Placebo-Arm wurden an Woche 24 in einem Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme 20 mg BID oder 30 mg BID Apremilast re-randomisiert (Abbildung 3). Für Patienten, die im Placebo-Arm bereits an Woche 16 keine Verbesserung in geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenken um mindestens 20% aufwiesen, also kein Ansprechen zeigten, wurde ein *Early Escape* ermöglicht. Hierzu wurden sie bereits an Woche 16 in einem Verhältnis 1:1 zu 20 mg BID oder 30 mg BID Apremilast re-randomisiert. Aufgrund des *Early Escape* wurde der primäre Endpunkt in Woche 16 erhoben, da nur zu diesem Zeitpunkt sichergestellt werden konnte, dass genügend Patienten im Placebo-Arm vorhanden sind und so ein valider Vergleich möglich ist. Patienten in den beiden Apremilast Armen wurden weiterhin mit Apremilast behandelt, auch wenn sie keine Verbesserung in geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenken um mindestens 20% aufwiesen.

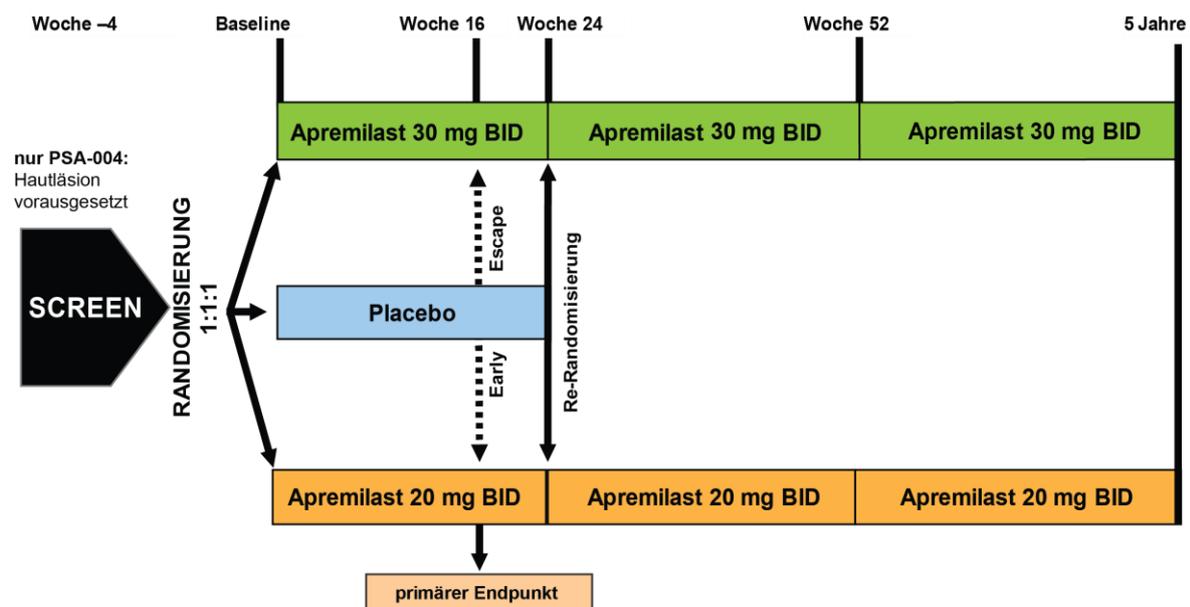


Abbildung 3: Design der Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004

Die Dosierung von Apremilast wurde gemäß Titrationsschemata einschleichend begonnen, anschließend zweimal täglich eine Tablette. Apremilast wurde zusammen mit oder unabhängig von den Mahlzeiten oral eingenommen. Patienten im Placebo-Arm erhielten ebenfalls zweimal täglich eine äußerlich identische Placebo-Tablette zur oralen Einnahme.

Während der 236-wöchigen Erhaltungsphase war eine Unterteilung in zwei Abschnitte vorgesehen. Eine randomisierte, doppelblinde, aktive Behandlungsphase von 28 Wochen und eine offene, Langzeit-Sicherheitsphase von 4 Jahren. Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E hinterlegt.

In allen drei Studien war der Anteil der Patienten mit einem American College of Rheumatology-20 (ACR-20)-Ansprechen in Woche 16 der primäre Endpunkt. Der Anteil der Patienten mit ACR-20-Ansprechen wird im Dossier nicht dargestellt, da dieses für die rheumatoide Arthritis entwickelt wurde und einen kombinierten Endpunkt darstellt, für dessen Komponente C-reaktives Protein (CRP) die Patientenrelevanz in der Psoriasis-Arthritis unklar ist (Bogliolo et al., 2012). Der wichtigste sekundäre Endpunkt war definiert als die Veränderung des HAQ-DI zwischen Studienbeginn und Woche 16.

Zusätzlich erfasst und ausgewertet wurden weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte hinsichtlich Morbidität (u. a. PsARC, geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke, Schmerzen-VAS, PASI), gesundheitsbezogener Lebensqualität (u. a. FACIT-F, SF-36), sowie unerwünschte Ereignisse. Die in der placebokontrollierten Phase an Woche 16 und Woche 24 erfassten Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter wurden auch in der verblindeten aktiven Behandlungsphase bis Woche 52 bestimmt. Dies war ein prä-spezifizierter Analysezeitpunkt und beinhaltet die 24 Wochen der placebokontrollierten Phase und die ersten 28 Wochen (randomisierte, doppelblinde, aktive Behandlungsphase) der insgesamt 236-wöchigen Erhaltungsphase.

Die aktuelle Leitlinie der BSR und BHPR zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis mit Biologika empfiehlt die Verwendung des PsARC als Kriterium für die Beurteilung des Therapieansprechen bei der peripheren Psoriasis-Arthritis (Coates et al., 2013b). Auch die EULAR empfiehlt einen der validierten zusammengesetzten Scores, wie z. B. den PsARC, zu verwenden, um die Aktivität der Psoriasis-Arthritis in der klinischen Praxis zu beurteilen (Gossec et al., 2012a). Der Italian Society of Rheumatology zufolge sollten unter anderem die Joint-Counts, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und der HAQ-DI erhoben werden, um den Therapieerfolg bei Behandlung mit TNF-Inhibitoren zu überwachen (Salvarani et al., 2006). Die GRAPPA empfiehlt unter anderem die Erhebung der Joint-Counts, der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, des HAQ-DI sowie des SF-36 zu Behandlungsbeginn bei Patienten mit peripherer Psoriasis-Arthritis (Ritchlin et al., 2009).

Die in den Apremilast-Studien erhobenen Endpunkte entsprechen damit den Instrumenten, die von den europäischen Therapieempfehlungen zur Diagnose und Therapieüberwachung der Psoriasis-Arthritis empfohlen werden. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 zeigen die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

In allen drei Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 ergaben sich bezüglich der demografischen Faktoren keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zwischen 49,5 und 51,4 Jahren. Der Anteil der Frauen mit 52,7% bis 58,6% war in den Studien PSA-003 und PSA-004 geringfügig höher im Vergleich zu dem Anteil der Männer. Lediglich im Placebo-Arm der Studie PSA-002 war der Anteil der Männer mit 52,4% geringfügig höher als der Anteil der

Frauen mit 47,6%. Das mittlere Körpergewicht bzw. der mittlere BMI bei Beginn der Studie variierte zwischen 82,7 kg bzw. 29,2 kg/m² und 89,8 kg bzw. 31,1 kg/m². Die Mehrzahl der Patienten war in allen drei Studien in jedem Behandlungsarm von kaukasischer Herkunft (alle Anteile >90%). Die demografischen Patientencharakteristika der nationalen Versorgungsstudie PsoHealth 2007 (Radtko et al., 2009) sind mit denen der Apremilast-Studien in den Faktoren Alter (53,6 ± 12,4 Jahre) und BMI (Frauen: 27,8 ± 4,9 kg/m²; Männer: 27,9 ± 4,4 kg/m²) vergleichbar, der Anteil der Frauen (45,3%) ist etwas geringer. Nationale Daten einer kürzlich durchgeführten internationalen Patientenumfrage (MAPP) zeigen, dass das durchschnittliche Alter der deutschen Psoriasis-Arthritis-Patienten bei 52 Jahren und die Geschlechterverteilung bei 56,2% Frauen zu 43,8% Männer liegt (Celgene GmbH, 2014).

Auch bei der Betrachtung der krankheitsspezifischen Charakteristika ergaben sich für alle drei Studien nur geringfügige Abweichungen zwischen den Behandlungsarmen. So lag die mittlere Dauer der Psoriasis-Arthritis zwischen 6,8 und 8,1 Jahren. Zwischen 98,1% und 100,0% der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten eine Vorgeschichte der Plaque-Psoriasis, mit einer mittleren Dauer der Plaque-Psoriasis (seit Diagnose) von 15,7 bis 18,7 Jahren. Der mittlere Psoriasis area and severity index (PASI)-Wert zu Beginn der Studie variierte zwischen 7,6 und 9,2. Die Patienten hatten also primär Gelenkmanifestationen bei einer geringen Hautbeteiligung. Zwischen 95,8% und 100,0% der Patienten in beiden Behandlungsarmen wurden mit DMARDs vorbehandelt.

Die mittlere Anzahl der geschwollenen Gelenke lag zwischen 9,2 und 12,8, die mittlere Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke zwischen 18,0 und 23,3. Zwischen 22,0% und 48,2% der Patienten in beiden Behandlungsarmen stammten aus Nordamerika, zwischen 23,2% und 66,7% aus Europa und zwischen 11,1% und 33,9% aus anderen Ländern.

Insgesamt waren die Behandlungsarme in allen drei Studien zu Beginn der placebokontrollierten Phase hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika vergleichbar.

Weniger als ein Drittel der Patienten im Placebo-Arm (156 / 496 = 31,5%) verblieben nach Woche 16 in diesem Behandlungsarm. Die restlichen Patienten brachen die Studie ab oder genügten den Kriterien des *Early Escape* und wurden in die Apremilast-Arme re-randomisiert (siehe Anhang 4-E).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| PSA-002 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-003 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-004 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei allen drei Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 handelt es sich um randomisierte, parallele, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen mit einem Verhältnis von 1:1:1 erfolgte verdeckt mittels eines Interactive Voice Response Systems (IVRS), die Erzeugung der Randomisierungsliste wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Während der 24-wöchigen placebokontrollierten Phase waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Auch während der folgenden 28-wöchigen aktiven Behandlungsphase blieben sowohl die Patienten, als auch die behandelnden Personen verblindet.

Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte anstatt zu Woche 24, nach Beendigung der placebokontrollierten Phase, bereits an Woche 16. Hintergrund hierfür ist der *Early Escape* (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Bei diesem wurden Patienten im Placebo-Arm, die in Woche 16 Non-Responder waren, d. h. keine Verbesserung in geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenken um mindestens 20% aufwiesen, in einem Verhältnis von 1:1 zu 20 mg oder 30 mg Apremilast re-randomisiert. Non-Responder in den Apremilast Armen wurden weiterhin mit Apremilast behandelt. Nur zu Woche 16 kann sichergestellt werden, dass genügend Patienten im Placebo-Arm vorhanden waren und so ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen valide ist.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es lassen sich auf Studienebene keine Anzeichen ergebnisgesteuerter Berichterstattung oder sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte identifizieren. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte für eine inhaltliche oder formal verzerrende Darstellung der Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher für alle drei Studien als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

| Studie | Mortalität* | Morbidität | | | | |
|---------|-------------|------------|---|---------------|--------|------|
| | | PsARC | Geschwollene/druckschmerzempfindliche Gelenke | Schmerzen-VAS | HAQ-DI | PASI |
| PSA-002 | nein | ja | ja | ja | ja | ja |
| PSA-003 | nein | ja | ja | ja | ja | ja |
| PSA-004 | nein | ja | ja | ja | ja | ja |

Die Tabelle gibt eine Übersicht zu den Endpunktkategorien. Die einzelnen Operationalisierungen der jeweiligen Kategorie werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.
 * Die Mortalität wird im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dargestellt. Dies war in den Studien kein eigener Endpunkt, da die Psoriasis-Arthritis keine akut tödlich verlaufende Erkrankung ist.
 PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Lebensqualität | | Sicherheit |
|---------|----------------|-------|-------------------------|
| | FACIT-F | SF-36 | Unerwünschte Ereignisse |
| PSA-002 | ja | ja | ja |
| PSA-003 | ja | ja | ja |
| PSA-004 | ja | ja | ja |

Die Tabelle gibt eine Übersicht zu den Endpunktkategorien. Die einzelnen Operationalisierungen der jeweiligen Kategorie werden in den folgenden Abschnitten beschrieben. SF-36: 36-item Short Form Health Survey; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue

Im vorliegenden Dossier wurden für die Wirksamkeitsendpunkte an Woche 16 (placebo-kontrollierte Phase) die Ergebnisse für den Apremilast 30 mg BID-Arm und den Placebo-Arm dargestellt. Alle Patienten, die randomisiert und eine Studienmedikation erhalten haben, sind in diesen Analysen (Full Analysis Set (FAS) Population) enthalten, gemäß der Behandlung, zu der sie randomisiert wurden (*intent to treat*-Prinzip). Die Wirksamkeitsdaten wurden zu Woche 52 für die Patienten dargestellt, die zu Beginn der Studie zu Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden und für die an Woche 52 Werte vorlagen (*observed cases*). Woche 52 war ein prä-spezifizierter Analysezeitpunkt und beinhaltet die 24 Wochen der placebokontrollierten Phase und die ersten 28 Wochen (randomisierte, doppelblinde, aktive Behandlungsphase) der insgesamt 236-wöchigen Erhaltungsphase.

Die Sicherheitsdaten (unerwünschte Ereignisse) wurden in Woche 16 für den Apremilast 30 mg BID-Arm und den Placebo-Arm dargestellt. Zusätzlich wurden die Woche 52 Daten für die Patienten dargestellt, die zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie Apremilast 30 mg BID erhielten (*Safety*-Population). Dies sind zum einen Patienten, die bereits zu Studienbeginn auf Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden, als auch Patienten, die an Woche 16 durch die Möglichkeit des *Early Escape* von Placebo auf Apremilast 30 mg BID wechselten oder an Woche 24 gemäß Studiendesign von Placebo auf Apremilast 30 mg BID re-randomisiert wurden. Für die letzteren beiden Patienten-Arme wurden nur die UE in der Analyse dargestellt, die nach Woche 16 bzw. Woche 24 also mit Beginn der Apremilast 30 mg BID Dosierung auftraten. In allen Armen wurden grundsätzlich die UE erfasst, die bis zu 28 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten.

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

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Morbidität

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1.1 PsARC

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von PsARC

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| PSA-002 | Anteil der Patienten zu Woche 16 und 52 mit einer Verbesserung des PsARC, definiert als eine Verbesserung in zwei der folgenden vier Kriterien (davon wenigstens ein Gelenkkriterium): <ul style="list-style-type: none"> eine Verbesserung um $\geq 30\%$ bei der Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke, eine Verbesserung um $\geq 30\%$ bei der Anzahl der geschwollenen Gelenke, eine Veränderung um ≥ 20 mm auf einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS) für die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt im Vergleich zum Ausgangswert, und eine Veränderung um ≥ 20 mm auf einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS) für die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten im Vergleich zum Ausgangswert. |
| PSA-003 | siehe PSA-002 |
| PSA-004 | siehe PSA-002 |
| PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria | |

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PsARC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PSA-002 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-003 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-004 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 wurde eine modifizierte Version des PsARC verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Dieser umfasste die vier Parameter: globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke und Anzahl geschwollener Gelenke. Patienten wurden als Responder klassifiziert, wenn sie in mindestens zwei der vier Parameter, davon wenigstens ein Gelenkkriterium, eine Verbesserung erzielt haben und in keinem der vier Parameter eine Verschlechterung eintrat. Eine Verbesserung vom Ausgangswert zu Woche 16 ist dabei definiert als eine Veränderung um $\geq 30\%$ bei der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke, sowie eine Veränderung um ≥ 20 mm auf einer 100 mm-VAS für die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt bzw. den Patienten (Gottlieb et al., 2008).

Aus allen drei Studien wird der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PsARC zu Woche 16 ausgewertet. Um die Langzeitwirksamkeit zu zeigen, werden zusätzlich Ergebnisse der Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn zu Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden und für die an Woche 52 der Endpunkt erhoben wurde.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PsARC an Woche 16 wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfarzte verblindet. Die Auswertung erfolgte anhand der Full Analysis Set (FAS)-Population. Diese enthält, gemäß Protokoll, alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal eine Dosis Studienmedikation erhielten.

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

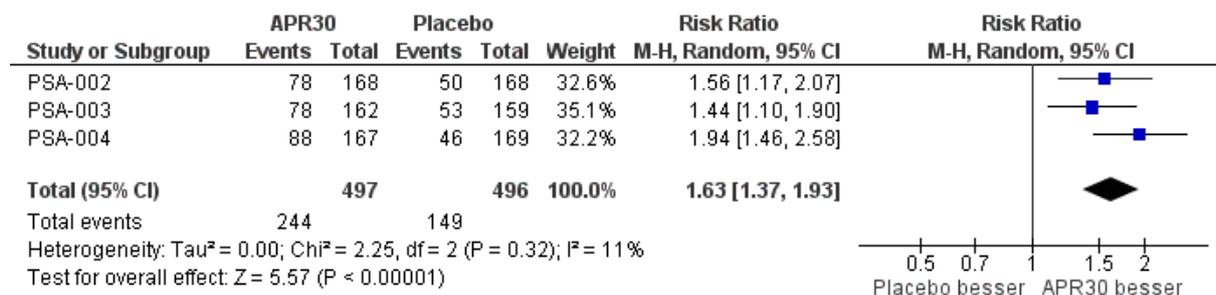
Tabelle 4-18: Ergebnisse für das Ansprechen nach PsARC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | ARP30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo | | |
|--|----------------------|---------------|---------|---------------------------|--|------------------------------------|--------------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ^a | OR [95%-KI] p-Wert ^a | ARR [95%-KI] p-Wert |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, NRI) | | | | | | | |
| PSA-002 | 168 | 78 (46,4) | 168 | 50 (29,8) | 1,56 [1,17; 2,07] 0,0021 | 2,05 [1,31; 3,20] 0,0018 | 16,7 [6,6; 26,8] 0,0017* |
| PSA-003 | 162 | 78 (48,1) | 159 | 53 (33,3) | 1,44 [1,10; 1,90] 0,0080 | 1,86 [1,18; 2,92] 0,0072 | 14,9 [4,3; 25,5] 0,0065* |
| PSA-004 | 167 | 88 (52,7) | 169 | 46 (27,2) | 1,94 [1,46; 2,58] <0,0001 | 2,98 [1,89; 4,69] <0,0001 | 25,4 [15,5; 35,3] <0,0001** |
| Gesamt | 497 | 244 (49,1) | 496 | 149 (30,0) | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | |
| | APR30 / randomisiert | | | Gesamtrate der Ereignisse | | | |
| | N | n (%) | | N | | n (%) | |
| PSA-002 | 129 | 95 (73,6) | | 367 | | 278 (75,7) | |
| PSA-003 | 114 | 85 (74,6) | | | | | |
| PSA-004 | 124 | 98 (79,0) | | | | | |
| ^a Eigene Berechnung APR30: Apremilast 30 mg BID ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; NRI: Non Responder Imputation; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; * p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach DMARD-Gebrauch zu Studienbeginn ** p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach DMARD-Gebrauch zu Studienbeginn (ja/nein) und BSA mit Plaque Psoriasis zu Studienbeginn (\geq vs $<$ 3%) Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | |

Der Anteil der Patienten zu Woche 16 mit einer Verbesserung des PsARC war in allen drei Studien, verglichen mit Placebo, unter Apremilast höher. Sowohl die Studien PSA-002 (RR [95%-KI]: 1,56 [1,17; 2,07]; p-Wert: 0,0021) und PSA-003 (RR [95%-KI]: 1,44 [1,10; 1,90]; p-Wert: 0,0080) als auch die Studie PSA-004 (RR [95%-KI]: 1,94 [1,46; 2,58]; p-Wert: $<$ 0,0001) zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Apremilast.

Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Von allen Patienten, die in Woche 52 noch in der Studie waren, hatten 75,7% eine klinisch relevante Verbesserung des PsARC.

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



APR30: Apremilast 30 mg BID; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria;

Abbildung 4: Meta-Analyse für PsARC (Woche 16) aus RCT; Apremilast 30 mg BID versus Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt PsARC zeigt bei niedriger Heterogenität ($I^2=11\%$; $p=0,32$) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 1,63 [1,37; 1,93], p -Wert: $<0,00001$). Dies bedeutet, dass die Chance auf ein Ansprechen gemäß dem PsARC unter Apremilast um 63% erhöht war.

Eine Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

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

4.3.1.3.1.2 Geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von geschwollenen / druckschmerzempfindlichen Gelenken

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| PSA-002 | Prozentuale Veränderung der geschwollenen / druckschmerzempfindlichen Gelenke von Studienbeginn zu Woche 16 und 52 |
| PSA-003 | siehe PSA-002 |
| PSA-004 | siehe PSA-002 |

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PSA-002 | niedrig | ja | ja | ja | Ja | niedrig |
| PSA-003 | niedrig | ja | ja | ja | Ja | niedrig |
| PSA-004 | niedrig | ja | ja | ja | Ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl für die Erhebung von geschwollenen als auch von druckschmerzempfindlichen Gelenken werden sogenannte Joint-Counts durchgeführt. Es wird die Anzahl der betroffenen Gelenke notiert. Beim 66 / 68 Joint-Count werden 66 Gelenke auf Schwellung und 68 Gelenke auf Druckschmerzempfindlichkeit hin untersucht. Für die Beurteilung der Schwellung und Druckschmerzempfindlichkeit werden dieselben Gelenke einbezogen mit Ausnahme der beiden Hüftgelenke, die nur auf Druckschmerzempfindlichkeit untersucht werden, da eine Schwellung hier unter Umständen schwer zu identifizieren ist. Bei der modifizierten Version der Joint-Counts, werden zusätzlich die Zehenendgelenke (distales Interphalangealgelenk (DIP)) sowie die Handwurzel-Mittelhand-Gelenke (Karpometakarpalgelenke) abgetastet. Insgesamt werden so 76 Gelenke hinsichtlich einer Schwellung und 78 Gelenke hinsichtlich ihrer Druckschmerzempfindlichkeit beurteilt.

Aus allen drei Studien werden die prozentualen Veränderungen der Anzahl der geschwollenen / druckschmerzempfindlichen Gelenke von Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn dargestellt. Dabei bedeutet eine negative Änderung eine Verbesserung hinsichtlich geschwollener / druckschmerzempfindlicher Gelenke. Als Operationalisierung dieses Endpunkts wurde die prozentuale statt der absoluten Veränderung gewählt, da die erstere ein Bestandteil des medizinisch gebräuchlichen ACR-20 ist (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Um die Langzeitwirksamkeit zu zeigen, werden zusätzlich Ergebnisse der Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn zu APR30 randomisiert wurden und für die an Woche 52 der Endpunkt erhoben wurde.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke an Woche 16 wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfer verblindet. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten der FAS-Population, die mindestens einen Wert nach Studienbeginn hatten.

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

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für prozentuale Veränderung der geschwollenen Gelenke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | N ^b | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | N ^b | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert ^a |
|---|----------------|---|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|-------------------------|-----------------------------|--|
| | | APR30 | | | | Placebo | | | |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF^b) | | | | | | | | | |
| PSA-002 | 164 | 12,9 (7,82) | 7,5 (8,26) | -40,24 (54,271) | 166 | 12,8 (8,87) | 10,9 (10,20) | -6,73 (102,490) | -33,51 [-51,18; -15,84] 0,0002 |
| PSA-003 | 155 | 10,3 (8,01) | 6,0 (7,10) | -42,21 (54,925) | 154 | 9,1 (6,53) | 7,0 (7,48) | -20,07 (68,717) | -22,14 [-36,02; -8,26] 0,0019 |
| PSA-004 | 161 | 11,3 (8,44) | 7,8 (9,21) | -24,55 (95,756) | 165 | 11,1 (7,91) | 9,8 (9,91) | -9,63 (72,525) | -14,92 [-33,39; 3,55] 0,1132 |
| Gesamt | 480 | 11,5 (9,79) | 7,1 (8,20) | -35,6 (68,4) | 485 | 11,1 (9,70) | 9,3 (9,24) | -12,0 (81,5) | |
| 30 / randomisiert | | | | | | | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | | | |
| Studie | N | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | | | | |
| PSA-002 | 131 | 12,7 (8,16) | 5,0 (7,29) | -50,41 (95,070) | -63,2 (62,6) | | | | |
| PSA-003 | 118 | 9,7 (7,43) | 2,6 (5,37) | -73,60 (40,926) | | | | | |
| PSA-004 | 127 | 11,3 (8,68) | 3,6 (5,17) | -66,80 (49,242) | | | | | |
| ^a Eigene Berechnung ; ^b Alle Patienten mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen APR30: Apremilast 30 mg BID; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward (letzte Beobachtung wird verwendet). Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für prozentuale Veränderung der druckschmerzempfindlichen Gelenke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

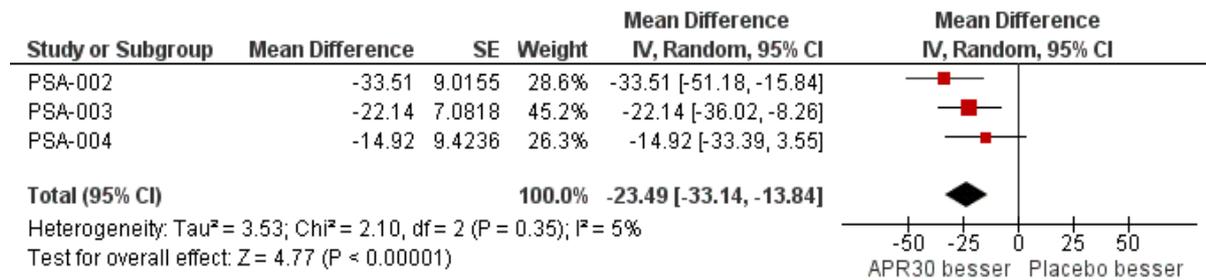
| Studie | N ^b | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | N ^b | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert ^a | |
|--|----------------|---|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|-------------------------|-----------------------------|--|--|
| APR30 | | | | | Placebo | | | | | |
| Placebo-kontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF) | | | | | | | | | | |
| PSA-002 | 164 | 23,2 (14,51) | 15,8 (14,73) | -27,28 (74,109) | 166 | 23,3 (15,25) | 21,2 (16,18) | -0,34 (65,121) | -26,94 [-42,00; -11,88] 0,0005 | |
| PSA-003 | 155 | 21,3 (16,47) | 16,2 (16,47) | -18,56 (72,418) | 154 | 18,0 (13,60) | 16,5 (16,25) | -0,71 (65,819) | -17,85 [-33,28; -2,42] 0,0241 | |
| PSA-004 | 161 | 20,3 (13,89) | 14,0 (15,29) | -32,13 (55,508) | 165 | 18,2 (14,79) | 17,4 (16,08) | 0,91 (67,784) | -33,04 [-46,47; -19,61] <0,0001 | |
| Gesamt | 480 | 21,6 (14,9) | 15,3 (15,48) | -26,1 (67,3) | 485 | 19,9 (14,57) | 18,4 (16,17) | -0,03 (66,2) | | |
| APR30 / randomisiert | | | | | | | | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | | | | |
| Studie | N | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | | | | | |
| PSA-002 | 131 | 23,4 (14,88) | 12,1 (13,84) | -44,35 (73,693) | -49,8 (54,4) | | | | | |
| PSA-003 | 118 | 22,0 (16,25) | 10,0 (11,95) | -51,80 (40,363) | | | | | | |
| PSA-004 | 127 | 20,2 (13,97) | 9,5 (13,65) | -53,50 (47,570) | | | | | | |
| ^a Eigene Berechnung; ^b Alle Patienten mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen APR30: Apremilast 30 mg BID; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward (letzte Beobachtung wird verwendet). Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | | | | |

Die prozentuale Veränderung der geschwollenen Gelenke nach der 16-wöchigen Behandlungsphase zeigte sowohl für die Studien PSA-002 (Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-KI]: -33,51% [-51,18; -15,84], p-Wert: 0,0002) und PSA-003 (MWD [95%-KI]: -22,14% [-36,02; -8,26], p-Wert: 0,0019) jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo. In der Studie PSA-004 ergab sich eine stärkere Reduzierung der geschwollenen Gelenke in der Apremilast-Behandlungsgruppe. Dieser war gegenüber Placebo nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -14,92% [-33,39; 3,55], p-Wert: 0,1132).

Bei nahezu gleichen Ausgangswerten in den drei Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 zeigte sich bezüglich der Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke (zwischen 20,3 und 23,2) unter Apremilast eine 18,56%ige bis 32,13%ige Reduzierung, während sich unter Placebo kaum eine Veränderung zeigte. Die prozentuale Veränderung der druckschmerzempfindlichen Gelenke war nach der 16-wöchigen Behandlungsphase in allen drei Studien statistisch signifikant zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: PSA-002: -26,94% [-42,00; -11,88], p-Wert: 0,0005; PSA-003: -17,85% [-33,28; -2,42], p-Wert: 0,0241 und PSA-004: -33,04% [-46,47; -19,61], p-Wert: <0,0001).

Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten hinsichtlich der Veränderung der geschwollenen / druckschmerzempfindlichen Gelenke in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren und sich die Anzahl der geschwollenen Gelenke um 63,2% und die Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke um 49,8% verringerten.

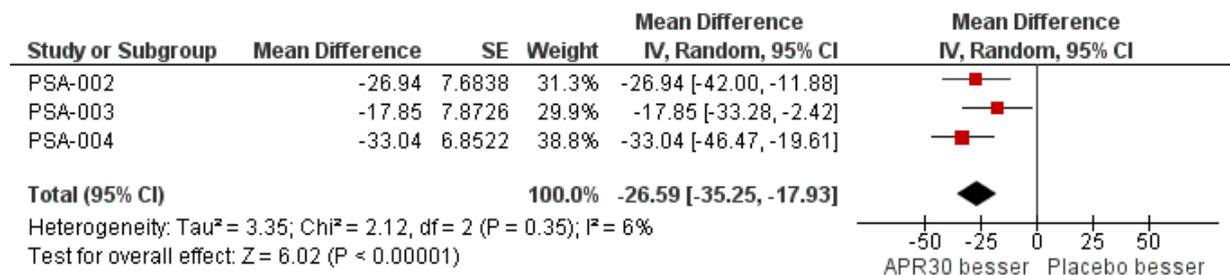
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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



APR30: Apremilast 30 mg BID ;

Abbildung 5: Meta-Analyse für Änderung der geschwollenen Gelenke aus RCT; Apremilast versus Placebo

Für die Meta-Analyse der Änderung der Anzahl der geschwollenen Gelenke zeigt sich bei niedriger Heterogenität der Studien ($I^2 = 5\%$ $p=0,35$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: -23,49% [-33,14; -13,84], p-Wert: <0,00001 / Hedges'g: -0,31 [-0,45; -0,17], p-Wert: <0,000001). Dies bedeutet, dass sich im Vergleich zu Placebo unter Apremilast die Anzahl der geschwollenen Gelenke um zusätzliche 23,49% verringerte.



APR30: Apremilast 30 mg BID ;

Abbildung 6: Meta-Analyse für Änderung der druckschmerzempfindlichen Gelenke aus RCT; Apremilast versus Placebo

Für die Meta-Analyse der Änderung der Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke zeigt sich bei niedriger Heterogenität der Studien ($I^2 = 6\%$; $p=0,35$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: -26,59% [-35,25; -17,93], p-Wert: <0,00001 / Hedges'g: -0,39 [-0,55; -0,24], p-Wert: <0,000001). Dies bedeutet, dass im Vergleich zu Placebo unter Apremilast die Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke sich um zusätzliche 26,59% verringerte.

Eine Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die untersuchte Population entspricht der Versorgungsrealität (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und daher sind auch die Ergebnisse des Endpunktes geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Schmerzen-VAS

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Schmerzen-VAS

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| PSA-002 | <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Veränderung (Reduktion) der Schmerzen, beurteilt durch den Patienten, um mindestens 10 mm (gemessen anhand von 100 mm-VAS) an Woche 16 und 52 im Vergleich zum Studienbeginn Absolute Veränderung der Schmerzen-VAS, beurteilt durch den Patienten von Studienbeginn zu Woche 16 und zu Woche 52 |
| PSA-003 | siehe PSA-002 |
| PSA-004 | siehe PSA-002 |
| VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala) | |

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzen-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PSA-002 | niedrig | ja | ja | ja | Ja | niedrig |
| PSA-003 | niedrig | ja | ja | ja | Ja | niedrig |
| PSA-004 | niedrig | ja | ja | ja | Ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zur Dokumentation der Schmerzen wurde der Patient gebeten, eine Markierung auf einer 100 mm-VAS zu platzieren. Dabei steht die linke äußere Grenze der 100 mm-VAS für „kein Schmerz“ und die rechte äußere Grenze für „Schmerz so stark wie vorstellbar“. Erfasst wurde der Abstand von der linken äußeren Grenze in Millimetern. Für die Beurteilung der Schmerzen des Patienten wird eine MCID von 10 mm oder eine größere Veränderung (Reduktion) verglichen zum Ausgangswert angenommen (Dworkin et al., 2008).

Aus allen drei Studien wird der Anteil Patienten mit einer Veränderung (Reduktion) um 10 mm für Schmerzen-VAS zu Woche 16 gegenüber Baseline ausgewertet. Zusätzlich werden die absoluten Veränderungen der Schmerzen-VAS, beurteilt durch den Patienten, von Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn dargestellt. Dabei bedeutet eine negative Änderung eine Verbesserung hinsichtlich des Schmerzes.

Um die Langzeitwirksamkeit zu zeigen, werden zusätzlich Ergebnisse der Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn zu APR30 randomisiert wurden und für die an Woche 52 der Endpunkt erhoben wurde.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerzen-VAS an Woche 16 wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfer verblindet. Die Auswertung erfolgte anhand der FAS-Population. Diese enthält, gemäß Protokoll, alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal eine Dosis Studienmedikation erhielten.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Schmerzen-VAS-Responder (Verbesserung ≥ 10 mm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | ARP30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo | | |
|---|-----------------------------|---------------|---------|----------------------------------|--|------------------------------------|------------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ^a | OR [95%-KI] p-Wert ^a | ARR [95%-KI] p-Wert |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF^b) | | | | | | | |
| PSA-002 | 168 | 88 (52,4) | 168 | 73 (43,5) | 1,21 [0,96; 1,51] 0,1033 | 1,43 [0,93; 2,20] 0,1019 | 8,9 [-1,7; 19,5] 0,1052* |
| PSA-003 | 162 | 80 (49,4) | 159 | 59 (37,1) | 1,33 [1,03; 1,72] 0,0283 | 1,65 [1,06; 2,58] 0,0269 | 12,2 [1,5; 23,0] 0,0273* |
| PSA-004 | 167 | 83 (49,7) | 169 | 60 (35,5) | 1,40 [1,09; 1,80] 0,0095 | 1,80 [1,16; 2,78] 0,0087 | 14,0 [3,6; 24,4] 0,0096** |
| Gesamt | 497 | 251 (50,5) | 496 | 192 (38,7) | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | |
| | APR30 / randomisiert | | | Gesamtrate der Ereignisse | | | |
| | N | n (%) | | N | | n (%) | |
| PSA-002 | 131 | 83 (63,4) | | 375 | | 217 (57,9) | |
| PSA-003 | 117 | 54 (46,2) | | | | | |
| PSA-004 | 127 | 80 (63,0) | | | | | |
| ^a Eigene Berechnungen; ^b Patienten ohne Wert nach Studienbeginn wurden als Non-Responder gewertet APR30: Apremilast 30 mg BID ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; LOCF: Last observation carried forward (letzte Beobachtung wird verwendet); VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala); * p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach DMARD-Gebrauch zu Studienbeginn ** p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach DMARD-Gebrauch zu Studienbeginn (ja/nein) und BSA mit Plaque Psoriasis zu Studienbeginn (\geq vs < 3 %) | | | | | | | |
| Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | |

Der Anteil der Patienten zu Woche 16 mit einer Verbesserung des Schmerzes (≥ 10 mm) war in allen drei Studien, verglichen mit Placebo, unter Apremilast höher. Sowohl die Studie PSA-003 (RR [95%-KI]: 1,33 [1,03; 1,72]; p-Wert: 0,0283) als auch die Studie PSA-004 (RR [95%-KI]: 1,40 [1,09; 1,80]; p-Wert: 0,0095) zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Apremilast. Für die Studie PSA-002 (RR [95%-KI]: 1,21 [0,96; 1,51] ; p-Wert: 0,1033) lag ein statistisch nicht signifikanter Trend vor.

Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Von allen Patienten, die in Woche 52 noch in der Studie waren, hatten 57,9% eine klinisch relevante Verbesserung bezüglich der Schmerzen-VAS.

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

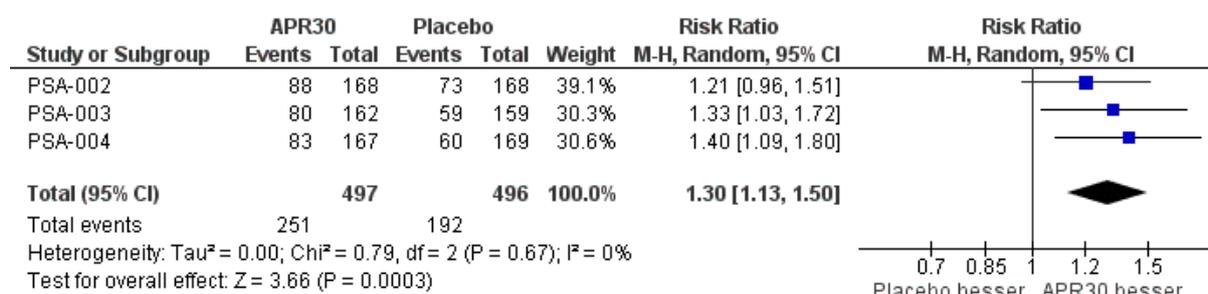
Tabelle 4-26: Ergebnisse für absolute Veränderung der Schmerzen-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | N ^a | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert mm (SD) | N ^a | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert mm (SD) | Gruppenunterschied Mittelwert mm [95%-KI] p-Wert |
|--|----------------|---|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|-------------------------|--------------------------------|--|
| APR30 | | | | | Placebo | | | | |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF) | | | | | | | | | |
| PSA-002 | 159 | 58,4 (20,13) | 44,4 (25,27) | -13,5 [^] (1,85) | 165 | 61,0 (20,27) | 53,4 (23,45) | -5,7 (1,83) [^] | -7,9 [-12,9; -2,8] 0,0023 [^] |
| PSA-003 | 152 | 56,4 (20,68) | 44,3 (25,17) | -11,9 [^] (1,90) | 151 | 55,5 (19,21) | 48,7 (24,71) | -7,0 [^] (1,93) | -4,9 [-10,0; 0,3] 0,0648 [^] |
| PSA-004 | 161 | 56,2 (22,94) | 43,2 (25,24) | -12,7* (1,81) | 164 | 55,6 (21,06) | 50,7 (25,55) | -4,9* (1,79) | -7,8 [-12,8; -2,9] 0,0021 |
| Gesamt | 472 | 57,0 (21,26) | 44,0 (25,23) | -12,7 (1,85) | 480 | 57,4 (20,21) | 51,0 (24,56) | -5,8 (1,85) | |
| APR30 / randomisiert | | | | | | | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | | | |
| Studie | N | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert mm (SD) | Veränderung Mittelwert mm (SD) | | | | |
| PSA-002 | 131 | 59,4 (19,34) | 39,1 (22,98) | -20,3 (23,37) | -17,4 (25,59) | | | | |
| PSA-003 | 117 | 57,2 (19,38) | 44,3 (23,06) | -12,9 (26,54) | | | | | |
| PSA-004 | 127 | 56,2 (23,12) | 37,5 (22,06) | -18,7 (27,01) | | | | | |
| <p>^a Alle Patienten mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen; [^] <i>Least Squares</i>-Mittelwert mit Standardfehler basierend auf einer ANCOVA berechnet, mit Behandlungsgruppe und Baseline DMARDs als Faktor und Baselinewerten als Kovariate; * <i>Least Squares</i>-Mittelwert mit Standardfehler basierend auf einer ANCOVA berechnet, mit Behandlungsgruppe und Baseline DMARDs und Beteiligung $\geq 3\%$ BSA mit Plaque Psoriasis als Faktor und Baselinewerten als Kovariate; APR30: Apremilast 30 mg BID; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward (letzte Beobachtung wird verwendet); VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala); Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a)</p> | | | | | | | | | |

Die absolute Veränderung der Schmerzen-VAS, beurteilt durch den Patienten nach der 16-wöchigen Behandlungsphase, zeigte für die Studien PSA-002 (Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-KI]: 7,9 mm [-12,9; -2,8], p-Wert: 0,0023) und PSA-004 (MWD [95%-KI]: -7,8 mm [-12,8; -2,9], p-Wert: 0,0021) jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo. In der Studie PSA-003 ergab sich ebenfalls eine stärkere Reduzierung der Schmerzen-VAS in der Apremilast-Behandlungsgruppe. Dieser war gegenüber Placebo nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -4,9 mm [-10,0; 0,3], p-Wert: 0,0648).

Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten hinsichtlich der Veränderung der Schmerzen-VAS in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren und sich der Schmerz um 17,4 mm auf der Skala verringerte.

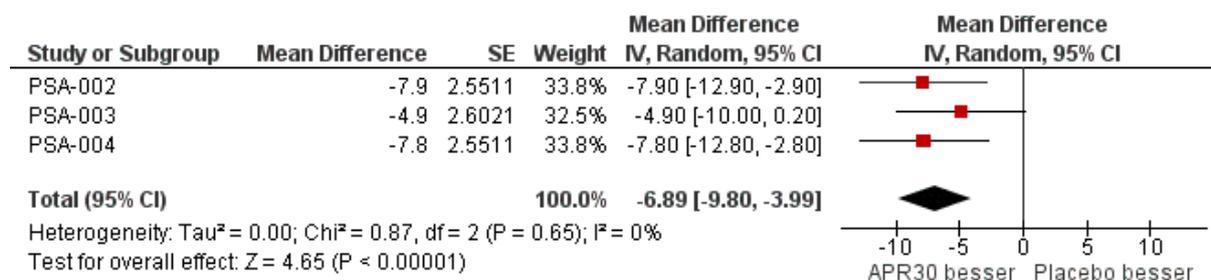
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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



APR30: Apremilast 30 mg BID; VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala);

Abbildung 7: Meta-Analyse für Schmerzen-VAS-Responder (Verbesserung ≥ 10 mm) aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse bezüglich der Schmerzen-VAS Ansprechraten zeigt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,67$) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 1,30 [1,13; 1,50], p-Wert: $<0,0003$). Dies bedeutet, dass die Chance auf ein Ansprechen unter Apremilast um 30% erhöht war.



APR30: Apremilast 30 mg BID; VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala);

Abbildung 8: Meta-Analyse für Änderung der Schmerzen-VAS aus RCT; Apremilast versus Placebo

Für die Meta-Analyse der absoluten Veränderung der Schmerzen-VAS zeigt sich bei homogener Datenlage der Studien ($I^2=0\%$; $p=0,65$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: -6,89 mm [-9,80; -3,99], p-Wert: <0,00001). Dies bedeutet, dass im Vergleich zu Placebo unter Apremilast eine Verringerung der Schmerzen auf der VAS von 6,89 mm erreicht wurde.

Eine Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

4.3.1.3.1.1.4 HAQ-DI

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von HAQ-DI

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| PSA-002 | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Veränderung um 0,3, bzw. 0,13 Punkte im HAQ-DI an Woche 16 und 52 gegenüber Baseline • Absolute Veränderung des HAQ-DI von Studienbeginn zu Woche 16 und zu Woche 52 |
| PSA-003 | siehe PSA-002 |
| PSA-004 | siehe PSA-002 |
| HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index | |

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAQ-DI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PSA-002 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-003 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-004 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der körperliche Funktionsstatus wurde in den Studien mittels des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) erhoben. Der HAQ-DI ist ein Fragebogen zur Erfassung der Funktionseinschränkung durch eine entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung. Der Patient füllt diesen Fragebogen selbst aus und bewertet dabei seine Fähigkeiten, die folgenden Tätigkeiten in acht alltäglichen Funktionsbereichen durchzuführen: Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen, allgemeine tägliche Aktivitäten. Es wird dabei jeweils auf einer Skala von 0 bis 3 unterschieden, ob die Tätigkeiten ohne Schwierigkeiten verrichtet werden können (Skalenwert 0 = keine Einschränkung), mit Mühe verrichtet werden können, nur mit fremder Hilfe verrichtet werden können oder gar nicht verrichtet werden können (Skalenwert 3 = hohe Einschränkung). Der HAQ-DI ist der Mittelwert aus den höchsten Zahlenwerten, die jeweils für die acht unterschiedlichen Bereiche angegeben wurden, der maximal erreichbare Wert ist 3. Hohe HAQ-DI-Werte entsprechen einem hohen Grad der Einschränkung.

Aus allen drei Studien wird der Anteil Patienten mit einer Veränderung um 0,3 bzw. 0,13 Punkte im HAQ-DI zu Woche 16 gegenüber Baseline ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2 für Details zu den klinischen Relevanzgrenzen). Zusätzlich wird die absolute Veränderung des HAQ-DI von Studienbeginn zu Woche 16 dargestellt. Dabei bedeutet eine negative Änderung eine Verbesserung hinsichtlich des HAQ-DI. Um die Langzeitwirksamkeit zu zeigen, wurden zusätzlich Ergebnisse der Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn zu Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden und für die an Woche 52 der Endpunkt erhoben wurde.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HAQ-DI an Woche 16 wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfarzte verblindet. Die

Auswertung erfolgte anhand der FAS-Population. Diese enthält, gemäß Protokoll, alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal eine Dosis Studienmedikation erhielten.

Die Rücklaufquote (Compliance) für den HAQ-DI an Woche 16 lag bei 97% (Celgene Europe Limited, 2014c). Die Rücklaufquote ist definiert als die Rate der Patienten, für die auswertbare Daten an Woche 16 vorlagen, bezogen auf alle Patienten, die zur Visite an Woche 16 erschienen.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse zum HAQ-DI-Responder (Verbesserung $\geq 0,3$) für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | ARP30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo | | |
|---|----------------------|---------------|---------|---------------------------|--|------------------------------------|------------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ^a | OR [95%-KI] p-Wert ^a | ARR [95%-KI] p-Wert |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF^b) | | | | | | | |
| PSA-002 | 168 | 64 (38,1) | 168 | 45 (26,8) | 1,42 [1,04; 1,95] 0,0288 | 1,68 [1,06; 2,67] 0,0274 | 11,5 [1,6;21,4] 0,0249* |
| PSA-003 | 162 | 61 (37,7) | 159 | 39 (24,5) | 1,54 [1,10; 2,15] 0,0127 | 1,86 [1,15; 3,01] 0,0116 | 13,2 [3,2; 23,2] 0,0110* |
| PSA-004 | 167 | 56 (33,5) | 169 | 45 (26,6) | 1,26 [0,91; 1,75] 0,1695 | 1,39 [0,87; 2,22] 0,1682 | 6,9 [-2,9; 16,6] 0,1726** |
| Gesamt | 497 | 181 (36,4) | 496 | 129 (26,0) | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | |
| | APR30 / randomisiert | | | Gesamtrate der Ereignisse | | | |
| | N | n (%) | N | n (%) | | | |
| PSA-002 | 132 | 59 (44,7) | 376 | 180 (47,9) | | | |
| PSA-003 | 117 | 55 (47,0) | | | | | |
| PSA-004 | 127 | 66 (52,0) | | | | | |
| ^a Eigene Berechnungen; ^b Patienten ohne Wert nach Studienbeginn wurden als Non-Responder gewertet APR30: Apremilast 30 mg BID ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; LOCF: Last observation carried forward (letzte Beobachtung wird verwendet); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; * p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach DMARD-Gebrauch zu Studienbeginn ** p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach DMARD-Gebrauch zu Studienbeginn (ja/nein) und BSA mit Plaque Psoriasis zu Studienbeginn (\geq vs <3 %) | | | | | | | |
| Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | |

In der Literatur finden sich zwei Schwellenwerte für klinische Relevanz (0,3 und 0,13; siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für die Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,3 nach 16 Wochen zeigte sich in allen drei Studien ein höherer Anteil in der Apremilast-Gruppe, wobei der Unterschied gegenüber Placebo in den Studien PSA-002 und PSA-003 statistisch signifikant war (RR [95%-KI] der PSA-002: 1,42 [1,04; 1,95], p-Wert: 0,0288 und RR [95%-KI] der PSA-003: 1,54 [1,10; 2,15], p-Wert: 0,0127). Für die Studie PSA-004 (RR [95%-KI]: 1,26 [0,91; 1,75]; p-Wert: 0,1695) lag ein statistisch nicht signifikanter Trend vor.

Tabelle 4-30: Ergebnisse zum HAQ-DI-Responder (Verbesserung $\geq 0,13$) für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | ARP30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo | | |
|--|----------------------|---------------|---------|---------------------------|--|------------------------------------|-------------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ^a | OR [95%-KI] p-Wert ^a | ARR [95%-KI] p-Wert |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF^b) | | | | | | | |
| PSA-002 | 168 | 81 (48,2) | 168 | 64 (38,1) | 1,27 [0,99; 1,62] 0,0631 | 1,51 [0,98; 2,34] 0,0616 | 10,2 [-0,2 ;20,7] 0,0586 * |
| PSA-003 | 162 | 76 (46,9) | 159 | 55 (34,6) | 1,36 [1,04; 1,78] 0,0266 | 1,67 [1,07; 2,62] 0,0252 | 12,4 [1,7; 23,0] 0,0244* |
| PSA-004 | 167 | 74 (44,3) | 169 | 62 (36,7) | 1,21 [0,93; 1,57] 0,1562 | 1,37 [0,89; 2,13] 0,1550 | 7,6 [-2,9; 18,0] 0,1596** |
| Gesamt | 497 | 231 (46,5) | 496 | 181 (36,5) | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | |
| | APR30 / randomisiert | | | Gesamtrate der Ereignisse | | | |
| | N | n (%) | N | n (%) | | | |
| PSA-002 | 132 | 79 (59,8) | 376 | | 221 (58,8) | | |
| PSA-003 | 117 | 68 (58,1) | | | | | |
| PSA-004 | 127 | 74 (58,3) | | | | | |
| ^a Eigene Berechnungen; ^b Patienten ohne Wert nach Studienbeginn wurden als Non-Responder gewertet APR30: Apremilast 30 mg BID ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; LOCF: Last observation carried forward (letzte Beobachtung wird verwendet); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; * p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach DMARD-Gebrauch zu Studienbeginn ** p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach DMARD-Gebrauch zu Studienbeginn (ja/nein) und BSA mit Plaque Psoriasis zu Studienbeginn (\geq vs $<$ 3 %) | | | | | | | |
| Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | |

Unter einer Apremilast-Behandlung war in jeder der drei Studien (PSA-002, PSA-003, PSA-004) ebenfalls der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um mindestens

0,13 nach 16 Wochen größer als unter einer Placebo-Behandlung. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich in der Studie PSA-003 (RR [95%-KI]: 1,36 [1,04; 1,78], p-Wert: 0,0266). Für die Studien PSA-002 (RR [95% KI]: 1,27 [0,99; 1,62]; p-Wert: 0,0631) und PSA-004 (RR [95%-KI]: 1,21 [0,93; 1,57]; p-Wert: 0,1562) lag jeweils ein statistisch nicht signifikanter Trend vor.

Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Von allen Patienten, die in Woche 52 noch in der Studie waren, hatten 47,9% bzw. 58,8% eine klinisch relevante Verbesserung des HAQ-DI (MCID=0,3 bzw. 0,13).

Unterstützend wurde in Tabelle 4-31 zusätzlich noch die absolute Veränderung des HAQ-DI von Studienbeginn zu Woche 16 und zu Woche 52 dargestellt.

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

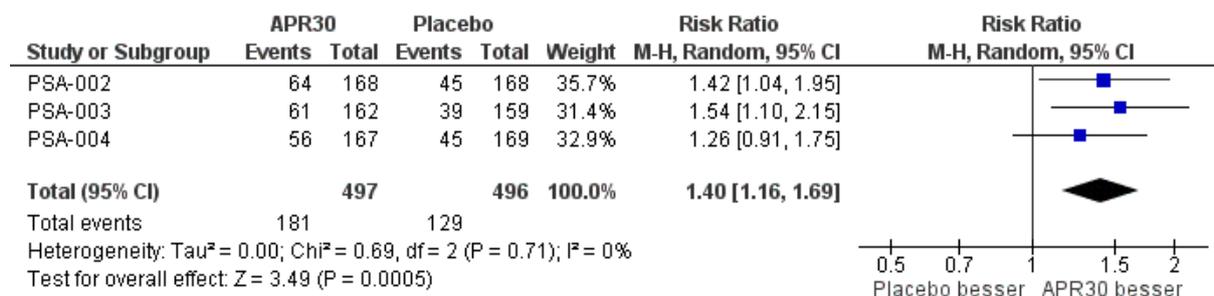
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die absolute Veränderung des HAQ-DI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | N ^a | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | N ^a | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert |
|--|----------------|---|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|---|-------------------------|------------------------------|---|
| APR30 | | | | | Placebo | | | | |
| Placebo-kontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF) | | | | | | | | | |
| PSA-002 | 159 | 1,231 (0,6093) | 0,972 (0,6810) | -0,244 (0,0364) [^] | 165 | 1,206 (0,6039) | 1,110 (0,6394) | -0,086 (0,0360) [^] | -0,159 [-0,258; -0,060] 0,0017 [^] |
| PSA-003 | 154 | 1,222 (0,6288) | 0,995 (0,6080) | -0,193 (0,0354) [^] | 153 | 1,147 (0,5998) | 1,078 (0,6536) | -0,053 (0,0358) [^] | -0,140 [-0,236; -0,045] 0,0042 [^] |
| PSA-004 | 160 | 1,160 (0,6535) | 0,965 (0,6944) | -0,192 (0,0339)* | 163 | 1,160 (0,6326) | 1,091 (0,6779) | -0,065 (0,0355)* | -0,127 [-0,220; -0,034] 0,0073* |
| Gesamt | 473 | 1,204 (0,6306) | 0,977 (0,7533) | -0,210 (0,0445) | 481 | 1,172 (0,6123) | 1,093 (0,6570) | -0,068 (0,035) | |
| APR30 / randomisiert | | | | | | | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | | | |
| Studie | N | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | | | | |
| PSA-002 | 132 | 1,263 (0,6071) | 0,945 (0,6588) | -0,318 (0,5470) | -0,33 (0,52) | | | | |
| PSA-003 | 117 | 1,252 (0,6004) | 0,922 (0,6396) | -0,330 (0,5089) | | | | | |
| PSA-004 | 127 | 1,204 (0,6608) | 0,853 (0,6779) | -0,350 (0,5052) | | | | | |
| ^a Alle Patienten mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen [^] <i>Least Squares</i> -Mittelwert mit Standardfehler basierend auf einer ANCOVA berechnet, mit Behandlungsgruppe und Baseline DMARDs als Faktor und Baselinewerte als Kovariate; * <i>Least Squares</i> -Mittelwert mit Standardfehler basierend auf einer ANCOVA berechnet, mit Behandlungsgruppe und Baseline DMARDs und Beteiligung ≥3% BSA mit Plaque Psoriasis als Faktor und Baselinewerte als Kovariate; APR30: Apremilast 30 mg BID; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall ; LOCF: Last observation carried forward (letzte Beobachtung wird verwendet); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | | | |

In Bezug auf die absolute Veränderung des HAQ-DI nach der 16-wöchigen Behandlungsphase zeigte sich sowohl für die Studien PSA-002 (MWD [95%-KI]: -0,159 [-0,258; -0,060], p-Wert: 0,0017) und PSA-003 (MWD [95%-KI]: -0,140 [-0,236; -0,045], p-Wert: 0,0042) als auch für die Studie PSA-004 (MWD [95%-KI]: -0,127 [-0,220; -0,034], p-Wert: 0,0073) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo.

Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten hinsichtlich der Veränderung des HAQ-DI in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Über alle drei Studien verbesserte sich der HAQ-DI an Woche 52 um 0,33 Punkte (SD: 0,52).

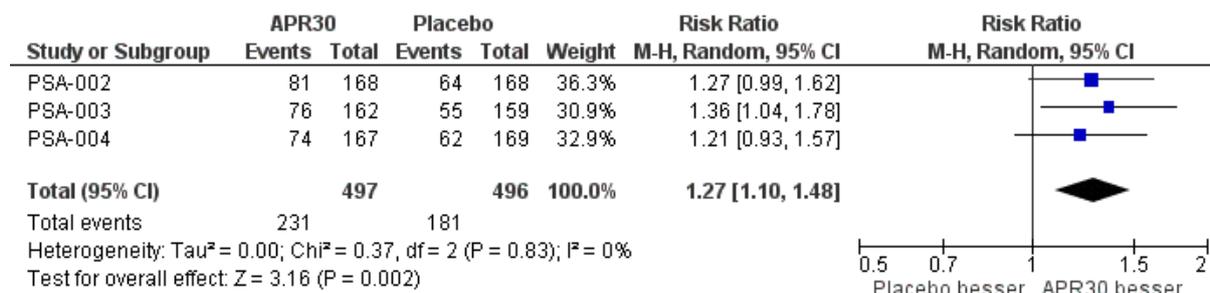
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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



APR30: Apremilast 30 mg BID; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index;

Abbildung 9: Meta-Analyse für HAQ-DI-Responder (Verbesserung $\geq 0,3$) aus RCT; Apremilast versus Placebo

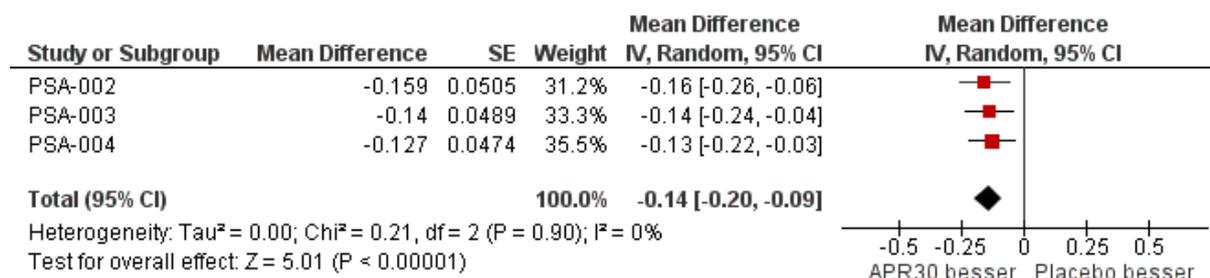
Auch bezüglich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,3 Punkte nach 16 Wochen zeigt die Meta-Analyse der drei Studien bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,71$) einen statistisch signifikanten Vorteil von Apremilast (RR [95%-KI]: 1,40 [1,16; 1,69], p-Wert: 0,0005). Dies bedeutet, dass die Chance auf ein Ansprechen des HAQ-DI (MCID=0,3) unter Apremilast um 40% erhöht war.



APR30: Apremilast 30 mg BID; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index;

Abbildung 10: Meta-Analyse für HAQ-DI-Responder (Verbesserung $\geq 0,13$) aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse ergibt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,13 Punkte nach 16 Wochen bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,83$) einen signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 1,27 [1,10; 1,48], p -Wert: 0,002). Dies bedeutet, dass die Chance auf ein Ansprechen des HAQ-DI (MCID=0,13) unter Apremilast um 27% erhöht war.



APR30: Apremilast 30 mg BID; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index;

Abbildung 11: Meta-Analyse für die absolute Veränderung des HAQ-DI aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse zeigt für die absolute Veränderung des HAQ-DI bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,90$) einen statistisch signifikanten Vorteil für Apremilast (MWD [95%-KI]: -0,14 [-0,20; -0,09], p -Wert: <0,00001).

Eine Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die untersuchte Population entspricht der Versorgungsrealität (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und daher sind auch die Ergebnisse des Endpunktes HAQ-DI auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.5 PASI

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von PASI

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| PSA-002 | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit PASI-75–Ansprechen zu Woche 16 und 52 definiert als Verbesserung (Reduktion) des PASI-Wertes um 75% relativ zum Ausgangswert (PASI (Therapieende) – PASI (Baseline)) / PASI (Baseline) $\geq 75\%$) • Anteil der Patienten mit PASI-50–Ansprechen zu Woche 16 und 52 definiert als Verbesserung (Reduktion) des PASI-Wertes um 50% relativ zum Ausgangswert • Prozentuale Veränderung des PASI-Wertes von Baseline zu Woche 16 und 52 (Veränderung des PASI-Wertes von Baseline zu Woche 16 bzw. Woche 52 / PASI-Werte zu Baseline *100) |
| PSA-003 | siehe PSA-002 |
| PSA-004 | siehe PSA-002 |
| PASI: Psoriasis area and severity index | |

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PSA-002 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-003 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-004 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der PASI-Score beschreibt den Schweregrad und die Ausbreitung der Psoriasis. In diesem Score gehen vor allem der Anteil der befallenen Körperfläche sowie die Kriterien Rötung,

Schichtdicke und Schuppung ein. Der PASI-Score nimmt Werte zwischen 0 und 72 Punkten an, wobei ein höherer Wert auf einen stärkeren Psoriasis-Befall hindeutet.

Der PASI-Score wurde nur für Patienten bestimmt, welche zu Studienbeginn eine psoriatische Hautbeteiligung von mindestens 3% (=Body Surface Area (BSA) ≥ 3) aufwiesen, wobei der durchschnittliche PASI-Wert von 7,6 bis 9,2 der Studienpopulation zu Beginn der Studien nur im relativ niedrigen Bereich lag. Dabei ist zu beachten, dass der PASI nur eine geringe Sensitivität bei geringem Hautbefall aufweist (Spuls et al., 2010), wodurch größere Unterschiede zum Ausgangswert schwerer zu erreichen waren.

Aus allen drei Studien wird der Anteil der Patienten mit einem PASI-75 bzw. PASI-50 zu Woche 16 ausgewertet. Zusätzlich wird die prozentuale Veränderung des PASI-Wertes von Studienbeginn zu Woche 16 dargestellt. Dabei bedeutet eine negative Änderung eine Verbesserung hinsichtlich des PASI-Wertes. Um die Langzeitwirksamkeit zu zeigen, werden zusätzlich Ergebnisse der Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn zu Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden und für die an Woche 52 der Endpunkt erhoben wurde.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PASI an Woche 16 wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfarzte verblindet. Die Auswertung erfolgte anhand Patienten der FAS-Population, die eine psoriatische Hautbeteiligung von mindestens 3% aufwiesen.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse zum PASI-75-Responder für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | ARP30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo | | |
|---|----------------------|--------------|----------------|---------------------------|--|------------------------------------|-----------------------------|
| | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ^a | OR [95%-KI] p-Wert ^a | ARR [95%-KI] p-Wert |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF^c) | | | | | | | |
| PSA-002 | 82 | 18 (22,0) | 68 | 3 (4,4) | 4,98 [1,53;16,18] 0,0077 | 6,09 [1,71; 21,70] 0,0053 | 17,6 [7,4; 27,7] 0,0022* |
| PSA-003 | 77 | 17 (22,1) | 74 | 2 (2,7) | 8,17 [1,95; 34,14] 0,0040 | 10,20 [2,27; 45,93] 0,0025 | 19,7 [9,9; 29,5] 0,0002* |
| PSA-004 | 90 | 20 (22,2) | 89 | 7 (7,9) | 2,83 [1,26; 6,35] 0,0119 | 3,35 [1,34; 8,38] 0,0099 | 14,6 [4,5; 24,8] 0,0062* |
| Gesamt | 249 | 55 (22,1) | 231 | 12 (5,2) | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | |
| | APR30 / randomisiert | | | Gesamtrate der Ereignisse | | | |
| | N | n (%) | N | n (%) | | | |
| PSA-002 | 68 | 25 (36,8) | 188 | 72 (38,3) | | | |
| PSA-003 | 56 | 22 (39,3) | | | | | |
| PSA-004 | 64 | 25 (39,1) | | | | | |
| ^a Eigene Berechnungen; ^b Patienten mit einer psoriatischen Hautbeteiligung von mindestens 3% (=BSA \geq 3) zu Studienbeginn wurden eingeschlossen ^c Patienten ohne Wert nach Studienbeginn wurden als Non-Responder gewertet APR30: Apremilast 30 mg BID ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; NRI: Non-Responder-Imputation; PASI-75: 75%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index); * p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach DMARD-Gebrauch zu Studienbeginn Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | |

Für den Anteil der Patienten mit PASI-75 nach 16 Wochen zeigte sich in allen drei Studien ein höherer Anteil in der Apremilast-Gruppe. In allen drei Studien war der Unterschied gegenüber Placebo statistisch signifikant (RR [95%-KI] der PSA-002: 4,98 [1,53; 16,18], p-Wert: 0,0077), (RR [95%-KI] der PSA-003: 8,17 [1,95; 34,14], p-Wert: 0,0040) und (RR [95%-KI] der PSA-004: 2,83 [1,26; 6,35], p-Wert: 0,0119).

Tabelle 4-35: Ergebnisse zum PASI-50-Responder für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | ARP30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo | | |
|---|----------------------|---------------|----------------|---------------------------|--|------------------------------------|-------------------------------|
| | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ^a | OR [95%-KI] p-Wert ^a | ARR [95%-KI] p-Wert |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF^c) | | | | | | | |
| PSA-002 | 82 | 36 (43,9) | 68 | 11 (16,2) | 2,71 [1,50; 4,91] 0,0010 | 4,06 [1,86; 8,84] 0,0004 | 27,8 [13,9; 41,6] 0,0003* |
| PSA-003 | 77 | 33 (42,9) | 74 | 10 (13,5) | 3,17 [1,69; 5,96] 0,0003 | 4,80 [2,15; 10,74] 0,0001 | 29,9 [16,7; 43,1] <0,0001* |
| PSA-004 | 90 | 38 (42,2) | 89 | 22 (24,7) | 1,71 [1,10; 2,64] 0,0160 | 2,23 [1,18; 4,21] 0,0140 | 17,9 [4,6; 31,3] 0,0105* |
| Gesamt | 249 | 107 (43,0) | 231 | 43 (18,6) | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | |
| | APR30 / randomisiert | | | Gesamtrate der Ereignisse | | | |
| | N | n (%) | N | | n (%) | | |
| PSA-002 | 68 | 41 (60,3) | 188 | | 109 (58,0) | | |
| PSA-003 | 56 | 33 (58,9) | | | | | |
| PSA-004 | 64 | 35 (54,7) | | | | | |
| ^a Eigene Berechnungen; ^b Patienten mit einer psoriatischen Hautbeteiligung von mindestens 3% (=BSA _{≥3}) zu Studienbeginn wurden eingeschlossen ^c Patienten ohne Wert nach Studienbeginn wurden als Non-Responder gewertet APR30: Apremilast 30 mg BID ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; NRI: Non-Responder-Imputation; PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index); * p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach DMARD-Gebrauch zu Studienbeginn Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | |

Unter einer Apremilast-Behandlung war in jeder der drei Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 der Anteil der Patienten mit PASI-50 nach 16 Wochen größer als unter einer Placebo-Behandlung. In allen drei Studien war der Unterschied gegenüber Placebo statistisch signifikant (RR [95%-KI] der PSA-002: 2,71[1,50; 4,91], p-Wert: 0,0010), (RR [95%-KI] der PSA-003: 3,17[1,69; 5,96], p-Wert: 0,0003) und (RR [95%-KI] der PSA-004: 1,71 [1,10 2,64], p-Wert: 0,0160).

Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Von allen Patienten, die in Woche 52 noch in der Studie waren, hatten 38,3% bzw. 58,0% ein PASI-75- bzw. PASI-50-Ansprechen.

Unterstützend wurde in Tabelle 4-36 zusätzlich noch die Veränderung des PASI-Wertes von Studienbeginn zu Woche 16 und zu Woche 52 dargestellt.

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

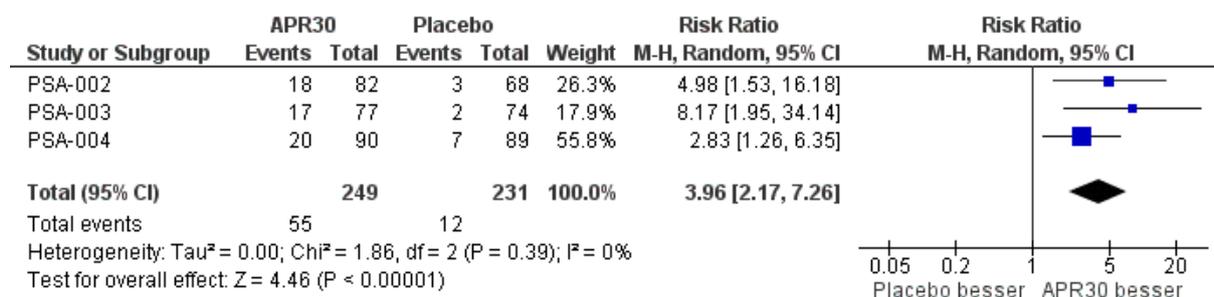
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des PASI-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | N ^b | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | N ^b | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert ^a |
|--|----------------|---|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|-------------------------|-----------------------------|--|
| APR30 | | | | | Placebo | | | | |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF) | | | | | | | | | |
| PSA-002 | 79 | 9,34 (9,880) | 5,72 (8,045) | -32,95 (58,554) | 63 | 9,11 (9,649) | 9,09 (10,295) | 5,26(71,349) | -38,21 [-60,05; -16,37] 0,0006 |
| PSA-003 | 66 | 7,98 (7,428) | 5,03 (6,886) | -31,01 (85,672) | 69 | 8,82 (10,109) | 8,37 (8,678) | 19,29 (80,797) | -50,30 [-78,42; -22,18] 0,0006 |
| PSA-004 | 83 | 7,76 (6,065) | 5,54 (6,304) | -23,59 (67,254) | 82 | 7,78 (7,286) | 7,36 (7,142) | 11,84 (119,400) | -35,43 [-65,05; -5,81] 0,0199 |
| Gesamt | 228 | 8,37 (7,781) | 5,45 (7,076) | -28,98(69,571) | 214 | 8,51 (8,837) | 8,19 (8,565) | 12,31 (92,807) | |
| APR30 / randomisiert | | | | | | | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | | | |
| Studie | N | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | | | | |
| PSA-002 | 68 | 9,66 (10,240) | 4,83 (7,665) | -49,80 (44,887) | -42,78 (59,395) | | | | |
| PSA-003 | 56 | 8,35 (7,827) | 5,04 (7,928) | -35,92 (74,234) | | | | | |
| PSA-004 | 64 | 7,73 (5,870) | 4,24 (5,087) | -41,32 (61,826) | | | | | |
| ^a eigene Berechnung; ^b Patienten mit einer psoriatischen Hautbeteiligung von mindestens 3% (=BSA≥3) zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen APR30: Apremilast 30 mg BID; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall ; LOCF: Last observation carried forward (letzte Beobachtung wird verwendet); PASI-Scores: Psoriasis Area and Severity Index; Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | | | |

In Bezug auf die prozentuale Veränderung des PASI-Wertes nach der 16-wöchigen Behandlungsphase zeigte sich sowohl für die Studien PSA-002 (MWD [95%-KI]: -38,21 [-60,05; -16,37], p-Wert: 0,0006) und PSA-003 (MWD [95%-KI]: -50,30 [-78,42; -22,18], p-Wert: 0,0006) als auch für die Studie PSA-004 (MWD [95%-KI]: -35,43 [-65,05; -5,81], p-Wert: 0,0199) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo.

Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten hinsichtlich der Veränderung des PASI-Wertes in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Über alle drei Studien verbesserte sich der PASI-Wert an Woche 52 um -42,78%.

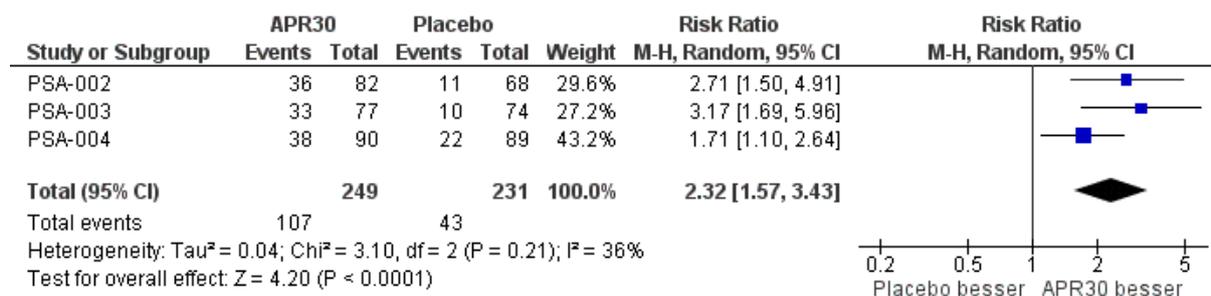
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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



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

Abbildung 12: Meta-Analyse für PASI-75-Responder aus RCT; Apremilast versus Placebo

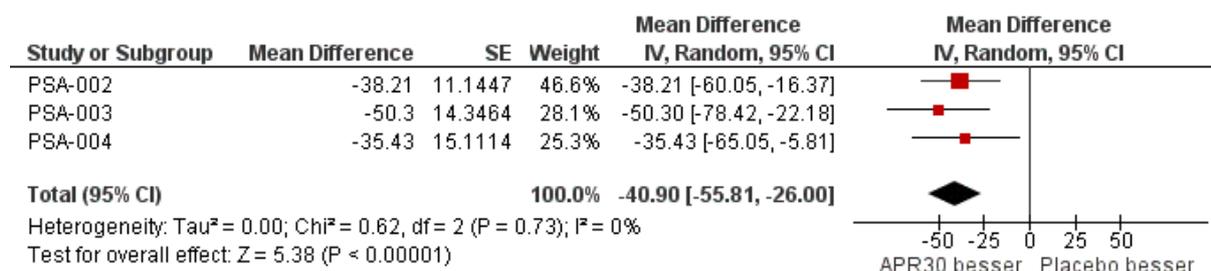
Bezüglich des Anteils der Patienten mit einem PASI-75 nach 16 Wochen zeigt die Meta-Analyse der drei Studien bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,39$) einen statistisch signifikanten Vorteil von Apremilast (RR [95%-KI]: 3,96 [2,17; 7,26], p-Wert: <0,00001). Dies bedeutet, dass die Chance auf ein Ansprechen des PASI-75 unter Apremilast um 296% erhöht war.



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

Abbildung 13: Meta-Analyse für PASI-50-Responder aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse ergibt für den Anteil der Patienten mit PASI-50 nach 16 Wochen bei geringer Heterogenität ($I^2=36\%$, $p=0,21$) einen signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 2,32 [1,57; 3,43], p -Wert: $<0,0001$). Dies bedeutet, dass die Chance auf ein Ansprechen unter Apremilast um 132% erhöht war.



APR30: Apremilast 30 mg BID; PASI-Scores: Psoriasis Area and Severity Index;

Abbildung 14: Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung des PASI-Wertes aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse zeigt für die prozentuale Veränderung des PASI-Wertes bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,73$) einen statistisch signifikanten Vorteil für Apremilast (MWD [95%-KI]: -40,90 [-55,81; -26,00], p -Wert: $<0,00001$).

Eine Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.2.1 FACIT-F

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von FACIT-F

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| PSA-002 | <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Veränderung um mindestens 3,56 Punkte im FACIT-F an Woche 16 und 52 gegenüber Baseline Veränderung des FACIT-F von Studienbeginn zu Woche 16 und zu Woche 52 |
| PSA-003 | siehe PSA-002 |
| PSA-004 | siehe PSA-002 |
| FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue | |

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-F in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PSA-002 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-003 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-004 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der FACIT-F ist ein Patientenfragebogen, der die physischen und funktionellen Folgen der Fatigue misst. Der FACIT-F umfasst 13 Fragen, die jeweils auf einer 5-Punkte Likert-Skala (von 0 = „gar nicht“ bis 4 = „sehr“) bewertet werden. Der Gesamtscore kann damit Werte von 0 bis 52 erreichen, wobei höhere Werte ein geringeres Ausmaß der Fatigue bedeuten.

Aus allen drei Studien werden die Änderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACIT-F von Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Dabei

bedeutet eine positive Änderung eine Verbesserung hinsichtlich des Wohlbefindens. Eine Veränderung des FACIT-Fatigue Gesamtscores um mindestens 3,56 Punkte wurde in den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 als klinisch relevante Veränderung analysiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Um die Langzeitwirksamkeit zu zeigen, werden zusätzlich Ergebnisse der Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn zu Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden und für die an Woche 52 der Endpunkt erhoben wurde.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACIT-F an Woche 16 wird als niedrig bewertet. Auf Studien und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfarzte verblindet. Die Auswertung erfolgte anhand der FAS-Population. Diese enthält, gemäß Protokoll, alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal eine Dosis Studienmedikation erhielten.

Die Rücklaufquote (Compliance) für den FACIT-F an Woche 16 lag bei 97% (Celgene Europe Limited, 2014c). Die Rücklaufquote ist definiert als die Rate der Patienten, für die auswertbare Daten an Woche 16 vorlagen, bezogen auf alle Patienten, die zur Visite an Woche 16 erschienen.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse zum FACIT-F-Responder (Verbesserung $\geq 3,56$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | ARP30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo | | |
|---|----------------------|---------------|---------|---------------------------|--|------------------------------------|-----------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ^a | OR [95%-KI] p-Wert ^a | ARR [95%-KI] p-Wert |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF^b) | | | | | | | |
| PSA-002 | 168 | 79 (47,0) | 168 | 64 (38,1) | 1,23 [0,96; 1,59] 0,0999 | 1,44 [0,93; 2,23] 0,0984 | 9,3[-1,0; 19,7] 0,0803* |
| PSA-003 | 162 | 70 (43,2) | 159 | 53 (33,3) | 1,30 [0,98; 1,72] 0,0712 | 1,52 [0,97; 2,39] 0,0694 | 10,0[-0,5; 20,5] 0,0641* |
| PSA-004 | 167 | 78 (46,7) | 169 | 61 (36,1) | 1,29 [1,00; 1,67] 0,0501 | 1,55 [1,00; 2,40] 0,0488 | 11,0[0,6; 21,4] 0,0413** |
| Gesamt | 497 | 227 (45,7) | 496 | 178 (35,9) | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | |
| | APR30 / randomisiert | | | Gesamtrate der Ereignisse | | | |
| | N | n (%) | N | n (%) | | | |
| PSA-002 | 128 | 58 (45,3) | 370 | 183 (49,5) | | | |
| PSA-003 | 115 | 52 (45,2) | | | | | |
| PSA-004 | 127 | 73 (57,5) | | | | | |
| ^a Eigene Berechnung; ^b Patienten ohne Wert nach Studienbeginn wurden als Non-Responder gewertet APR30: Apremilast 30 mg BID ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; LOCF: Last Observation Carried Forward; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; * p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach DMARD-Gebrauch zu Studienbeginn ** p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach DMARD-Gebrauch zu Studienbeginn (ja/nein) und BSA mit Plaque Psoriasis zu Studienbeginn (\geq vs <3 %) | | | | | | | |
| Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | |

Der Anteil der Patienten zu Woche 16 mit einer Verbesserung des FACIT-F war in allen drei Studien, verglichen mit Placebo, unter Apremilast höher. Alle Studien zeigten einen numerischen Vorteil für den Apremilast-Arm, der nicht signifikant war (PSA-002: RR [95 %-KI]: 1,23 [0,96; 1,59], p-Wert: 0,0999; PSA-003: RR [95 %-KI]: 1,30 [0,98; 1,72], p-Wert: 0,0712; PSA-004: RR [95 %-KI]: 1,29 [1,00; 1,67], p-Wert: 0,0501). Von allen Patienten, die in Woche 52 noch in der Studie waren, hatten 49,5% eine klinisch relevante Verbesserung des FACIT-F.

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

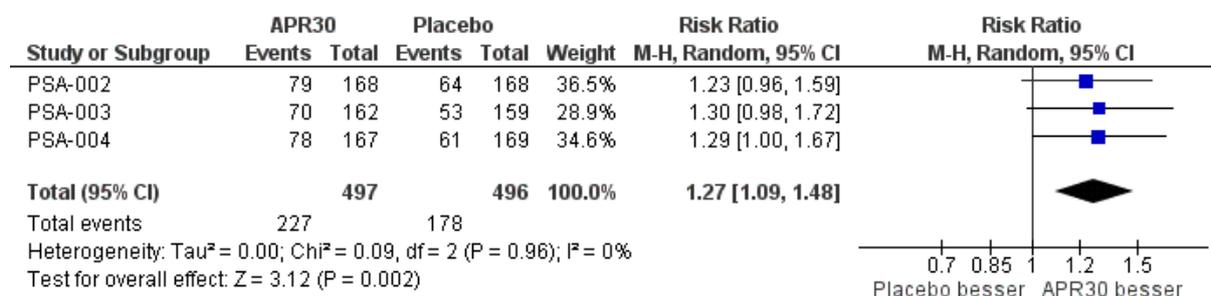
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die absolute Veränderung des FACIT-F aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | N ^a | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | N ^a | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert |
|---|----------------|---|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|-------------------------|-----------------------------|---|
| APR30 | | | | | Placebo | | | | |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF) | | | | | | | | | |
| PSA-002 | 159 | 30,06 (10,345) | 34,34 (11,332) | 3,88 (0,695) [^] | 162 | 29,31 (11,261) | 31,57 (10,627) | 1,55 (0,693) [^] | 2,33 [0,43; 4,23] 0,0165 [^] |
| PSA-003 | 154 | 29,89 (11,063) | 33,31 (11,577) | 2,75 (0,715) [^] | 153 | 30,63 (9,898) | 31,78 (11,239) | 0,63 (0,724) [^] | 2,12 [0,19; 4,06] 0,0318 [^] |
| PSA-004 | 160 | 28,65 (11,461) | 32,65 (10,910) | 3,72 (0,641) [*] | 160 | 28,86 (11,120) | 30,28 (11,954) | 1,18 (0,640) [*] | 2,54 [0,77; 4,30] 0,0049 [*] |
| Gesamt | 473 | 29,53 (10,956) | 33,43 (11,269) | 3,46 (0,683) | 475 | 29,58 (10,774) | 31,20 (11,271) | 1,13 (0,685) | |
| APR30 / randomisiert | | | | | | | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | | | |
| Studie | N | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | | | | |
| PSA-002 | 128 | 29,59 (10,162) | 33,26 (11,212) | 3,67 (9,078) | 4,75 (9,180) | | | | |
| PSA-003 | 115 | 29,22 (10,776) | 33,60 (10,996) | 4,38 (9,847) | | | | | |
| PSA-004 | 127 | 27,98 (11,474) | 34,18 (10,183) | 6,20 (8,679) | | | | | |
| ^a Alle Patienten mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen; [^] <i>Least Squares</i> -Mittelwert mit Standardfehler basierend auf einer ANCOVA berechnet, mit Behandlungsgruppe und Baseline DMARDs als Faktor und Baselinewerte als Kovariate; [*] <i>Least Squares</i> -Mittelwert mit Standardfehler basierend auf einer ANCOVA berechnet, mit Behandlungsgruppe und Baseline DMARDs und Beteiligung $\geq 3\%$ BSA mit Plaque Psoriasis als Faktor und Baselinewerte als Kovariate; APR30: Apremilast 30 mg BID; SD: Standardabweichung; LOCF: Last observation carried forward (letzte Beobachtung wird verwendet); FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | | | |

In Bezug auf die absolute Veränderung des FACIT-F nach der 16-wöchigen Behandlungsphase zeigten sich sowohl für die Studien PSA-002 (MWD [95%-KI]: 2,33 [0,43; 4,23], p-Wert: 0,0165) und PSA-003 (MWD [95%-KI]: 2,12 [0,19; 4,06], p-Wert: 0,0318) als auch für die Studie PSA-004 (MWD [95%-KI]: 2,54 [0,77; 4,30], p-Wert: 0,0049) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo.

Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten hinsichtlich der Veränderung des FACIT-F in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren und in den drei Studien der FACIT-F Wert sich um 4,75 Punkte (SD: 9,180) verbessert und somit über der MCID von 3,56 Punkten liegt.

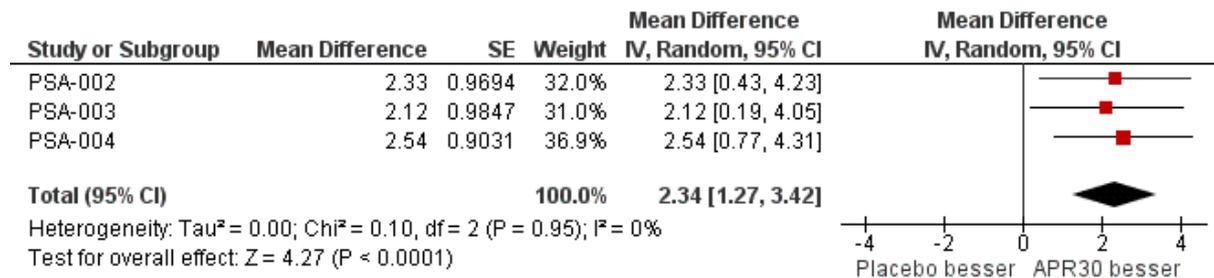
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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



APR30: Apremilast 30 mg BID; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue;

Abbildung 15: Meta-Analyse für FACIT-F (Woche 16) aus RCT; Apremilast 30 mg BID versus Placebo

Die Meta-Analyse zeigt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,96$) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 1,27 [1,09; 1,48], p-Wert: 0,002). Dies bedeutet, dass die Chance auf eine klinisch relevante Verbesserung gemäß dem FACIT-F unter Apremilast um 27% erhöht war.



APR30: Apremilast 30 mg BID; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue;

Abbildung 16: Meta-Analyse für absolute Veränderung des FACIT-F (Woche 16) aus RCT; Apremilast 30 mg BID versus Placebo

Die Meta-Analyse zeigt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,95$) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 2,34 [1,27; 3,42], p-Wert: <0,0001).

Eine Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die untersuchte Population entspricht der Versorgungsrealität (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und daher sind auch die Ergebnisse des Endpunktes FACIT-F auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

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

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von SF-36-PCS und SF-36-MCS

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| PSA-002 | SF-36-PCS: <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der „Körperlichen Summenskala“ des SF-36 von mindestens 2,5 Punkten an Woche 16 und 52 • Veränderung der „Körperlichen Summenskala“ des SF-36-Fragebogen zu Woche 16 und 52 verglichen zum Ausgangswert SF-36-MCS: <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der „Mentalen Summenskala“ des SF-36 von mindestens 2,5 Punkten an Woche 16 und 52 • Veränderung der „mentalen Summenskala“ des SF-36-Fragebogen zu Woche 16 und 52 verglichen zum Ausgangswert |
| PSA-003 | siehe PSA-002 |
| PSA-004 | siehe PSA-002 |
| SF-36: 36-item Short Form Health Survey; PCS: Physical Component Summary (Körperliche Summenskala); MCS: Mental Component Summary (Mentale Summenskala) | |

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36-PCS und SF-36-MCS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PSA-002 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-003 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-004 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Lebensqualität. Der Fragebogen enthält die 8 Skalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und „psychisches

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

Aus allen drei Studien wird der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der PCS und MCS des SF-36 von mindestens 2,5 Punkten an Woche 16 dargestellt, sowie die absolute Veränderung der PCS und der MCS des SF-36 im Vergleich zum Ausgangswert.

Um die Langzeitwirksamkeit zu zeigen, werden zusätzlich Ergebnisse der Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn zu Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden und für die an Woche 52 der Endpunkt erhoben wurde.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SF-36 an Woche 16 wird als niedrig bewertet. Auf Studien- und Endpunktebene liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfarzte verblindet. Die Auswertung erfolgte anhand der FAS-Population. Diese enthält, gemäß Protokoll, alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal eine Dosis Studienmedikation erhielten.

Die Rücklaufquote (Compliance) für den SF-36-PCS und SF-36-MCS an Woche 16 lag bei 97% (Celgene Europe Limited, 2014c). Die Rücklaufquote ist definiert als die Rate der Patienten, für die auswertbare Daten an Woche 16 vorlagen, bezogen auf alle Patienten, die zur Visite an Woche 16 erschienen.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse zur Verbesserung des SF-36-PCS $\geq 2,5$ Punkte für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | ARP30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo | | |
|---|----------------------|---------------|---------|---------------------------|--|------------------------------------|-----------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ^a | OR [95%-KI] p-Wert ^a | ARR [95%-KI] p-Wert |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF^b) | | | | | | | |
| PSA-002 | 168 | 102 (60,7) | 168 | 81 (48,2) | 1,26 [1,03; 1,54] 0,0228 | 1,66 [1,08; 2,56] 0,0218 | 12,5 [1,9;23,0] 0,0220* |
| PSA-003 | 162 | 87 (53,7) | 159 | 73 (45,9) | 1,17 [0,94; 1,46] 0,1647 | 1,37 [0,88; 2,12] 0,1632 | 7,9 [-3,0;18,8] 0,1573* |
| PSA-004 | 167 | 92 (55,1) | 169 | 67 (39,6) | 1,39 [1,10; 1,75] 0,0052 | 1,87 [1,21; 2,88] 0,0047 | 15,4 [4,9; 25,9] 0,0047* |
| Gesamt | 497 | 281 (56,5) | 496 | 221 (44,6) | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | |
| | APR30 / randomisiert | | | Gesamtrate der Ereignisse | | | |
| | N | n (%) | | N | n (%) | | |
| PSA-002 | 130 | 86 (66,2) | | 371 | 252 (67,9) | | |
| PSA-003 | 115 | 80 (69,6) | | | | | |
| PSA-004 | 126 | 86 (68,3) | | | | | |
| ^a Eigene Berechnungen; ^b Patienten ohne Wert nach Studienbeginn wurden als Non-Responder gewertet; APR30: Apremilast 30 mg BID ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; SF-36-PCS: 36-item Short Form Health Survey-Körperliche Summenskala; * p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert nach DMARD-Gebrauch zu Studienbeginn. Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | |

Tabelle 4-44: Ergebnisse zur Verbesserung des SF-36-MCS $\geq 2,5$ Punkte für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | ARP30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo | | |
|--|----------------------|---------------|---------|---------------------------|--|------------------------------------|-------------------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ^a | OR [95%-KI] p-Wert ^a | ARR [95%-KI] p-Wert ^a |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF^b) | | | | | | | |
| PSA-002 | 168 | 61 (36,3) | 168 | 50 (29,8) | 1,22 [0,90; 1,66] 0,2038 | 1,35 [0,85; 2,12] 0,2026 | 0,07 [-0,03; 0,17] 0,2009 |
| PSA-003 | 162 | 60 (37,0) | 159 | 52 (32,7) | 1,13 [0,84; 1,53] 0,4164 | 1,21 [0,76; 1,92] 0,4157 | 0,04 [-0,06; 0,15] 0,4149 |
| PSA-004 | 167 | 65 (38,9) | 169 | 55 (32,5) | 1,20 [0,90; 1,60] 0,2240 | 1,32 [0,84; 2,07] 0,2230 | 0,06 [-0,04; 0,17] 0,2216 |
| Gesamt | 497 | 186 (37,4) | 496 | 157 (31,7) | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | |
| | APR30 / randomisiert | | | Gesamtrate der Ereignisse | | | |
| | N | n (%) | | N | n (%) | | |
| PSA-002 | 130 | 50 (38,5) | | 371 | 148 (39,9) | | |
| PSA-003 | 115 | 45 (39,1) | | | | | |
| PSA-004 | 126 | 53 (42,1) | | | | | |
| ^a Eigene Berechnungen; ^b Patienten ohne Wert nach Studienbeginn wurden als Non-Responder gewertet; APR30: Apremilast 30 mg BID ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; LOCF: Last Observation Carried Forward; SF-36-MCS: 36-item Short Form Health Survey-Mentale Summenskala Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | |

In den Studien PSA-002 und PSA-004 zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36-PCS um mindestens 2,5 Punkte (RR [95%-KI] der PSA-002: 1,26 [1,03; 1,54], p-Wert: 0,0228; und RR [95%-KI] der PSA-004: 1,39 [1,10; 1,75], p-Wert: 0,0052). In der Studie PSA-003 gab es einen Trend zugunsten von Apremilast, der nicht signifikant war (RR [95%-KI] der PSA-003: 1,17 [0,94; 1,46], p-Wert: 0,1647).

Im Apremilast-Arm bzw. im Placebo-Arm erreichten in der Studie PSA-002 36,3% bzw. 35,1%, in der Studie PSA-003 37,0% bzw. 32,7% und in der Studie PSA-004 38,9% bzw. 32,5% eine Verbesserung ihres SF-36-MCS um mindestens 2,5 Punkte. Es zeigte sich jedoch

keine statistisch signifikante Verbesserung des SF-36-MCS für den Apremilast-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (RR [95%-KI] der PSA-002: 1,22 [0,90; 1,66], p-Wert: 0,2038; RR [95%-KI] der PSA-003: 1,13 [0,84; 1,53], p-Wert: 0,4164 und RR [95%-KI] der PSA-004: 1,20 [0,90; 1,60], p-Wert: 0,2240).

Von allen Patienten, die in Woche 52 noch in der Studie waren, hatten 67,9% eine klinisch relevante Verbesserung des PCS und 39,9% eine klinisch relevante Verbesserung des MCS.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die absolute Veränderung des SF-36-PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | N ^a | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | N ^a | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert |
|---|----------------|---|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|-------------------------|-----------------------------|---|
| APR30 | | | | | Placebo | | | | |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF) | | | | | | | | | |
| PSA-002 | 159 | 33,84 (8,340) | 38,70 (9,876) | 4,86 (7,892) [^] | 163 | 34,43 (8,834) | 36,97 (9,238) | 2,54 (7,078) [^] | 2,20 [0,54; 3,86] 0,0097 [^] |
| PSA-003 | 153 | 32,94 (8,799) | 37,24 (9,941) | 4,30 (7,706) [^] | 153 | 35,20 (7,980) | 37,20 (9,659) | 2,00 (7,909) [^] | 1,74 [0,14; 3,34] 0,0335 [^] |
| PSA-004 | 160 | 34,47 (8,937) | 37,96 (10,096) | 3,49 (6,871) [*] | 162 | 34,30 (8,641) | 35,71 (9,969) | 1,41 (6,706) [*] | 2,11[0,61; 3,61] 0,0060 [*] |
| Gesamt | 472 | 33,76 (8,691) | 37,98 (9,971) | 4,21 (7,486) | 478 | 34,63 (8,495) | 36,62 (9,620) | 1,98 (7,218) | |
| APR30 / randomisiert | | | | | | | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | | | |
| Studie | N | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | | | | |
| PSA-002 | 130 | 33,63 (7,987) | 40,08 (9,617) | 6,45 (8,693) | 6,23 (8,024) | | | | |
| PSA-003 | 115 | 32,26 (8,360) | 38,61 (9,600) | 6,35 (8,668) | | | | | |
| PSA-004 | 126 | 34,92 (8,777) | 40,83 (9,012) | 5,91 (6,748) | | | | | |
| ^a : Alle Patienten mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen [^] adjustierter <i>Least Squares</i> -Mittelwert mit Standardfehler basierend auf einer ANCOVA berechnet, mit Behandlungsgruppe und Baseline DMARDs als Faktor und Baselinewerte als Kovariate [*] adjustierter <i>Least Squares</i> -Mittelwert mit Standardfehler basierend auf einer ANCOVA berechnet, mit Behandlungsgruppe und Baseline DMARDs und Beteiligung ≥3% BSA mit Plaque Psoriasis als Faktor und Baselinewerte als Kovariate; APR30: Apremilast 30 mg BID; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall ; LOCF: Last observation carried forward (letzte Beobachtung wird verwendet); SF-36-PCS: 36-item Short Form Health Survey-Körperliche Summenskala; Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die absolute Veränderung des SF-36-MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

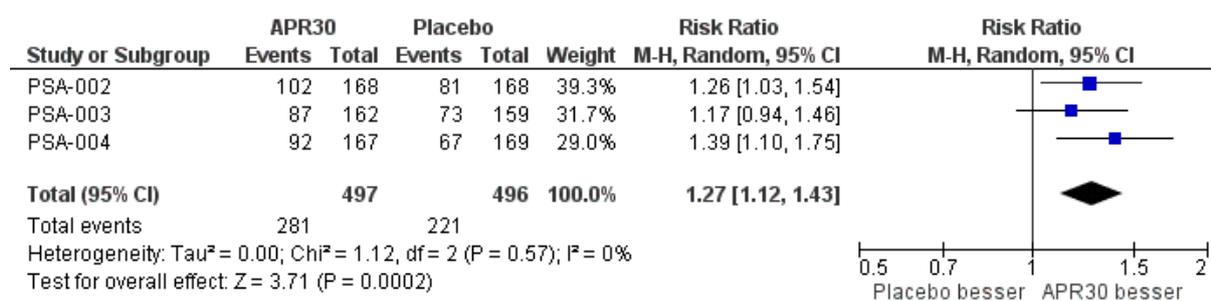
| Studie | N ^b | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | N ^b | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert ^a |
|---|----------------|---|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|-------------------------|-----------------------------|--|
| APR30 | | | | | Placebo | | | | |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16, LOCF) | | | | | | | | | |
| PSA-002 | 159 | 42,90 (10,280) | 43,77 (10,347) | 0,86 (10,609) | 163 | 43,38 (10,275) | 43,41 (10,247) | 0,03 (9,087) | 0,83 [-1,33; 2,99] 0,4510 |
| PSA-003 | 153 | 43,42 (8,771) | 44,32 (9,501) | 0,90 (8,112) | 153 | 42,59 (10,134) | 41,86 (10,694) | -0,72 (9,036) | 1,62 [-0,30; 3,54] 0,0999 |
| PSA-004 | 160 | 42,21 (10,037) | 43,23 (10,132) | 1,02 (7,767) | 162 | 41,49 (9,088) | 41,68 (9,894) | 0,19 (7,371) | 0,83 [-0,82; 2,48] 0,3260 |
| Gesamt | 472 | 42,83 (9,708) | 43,77 (9,999) | 0,93 (8,836) | 478 | 42,49 (9,827) | 42,33 (10,270) | -0,16 (8,489) | |
| APR30 / randomisiert | | | | | | | | | |
| Woche 52 (as observed) | | | | | | | | | |
| Studie | N | Ausgangswert zu Woche 0 Mittelwert (SD) | Endwert Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | Veränderung Mittelwert (SD) | | | | |
| PSA-002 | 130 | 42,73 (10,341) | 43,07 (10,845) | 0,34 (9,800) | 1,07 (8,763) | | | | |
| PSA-003 | 115 | 43,30 (8,533) | 44,57 (9,162) | 1,27 (7,653) | | | | | |
| PSA-004 | 126 | 40,77 (10,059) | 42,40 (9,417) | 1,63 (8,707) | | | | | |
| ^a Eigene Berechnung ^b Alle Patienten mit mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden eingeschlossen APR30: Apremilast 30 mg BID; SD: Standardabweichung; LOCF: Last observation carried forward (letzte Beobachtung wird verwendet); SF-36-MCS: 36-item Short Form Health Survey-Mentale Summenskala Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | | | |

In den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 ließen sich in beiden Behandlungsarmen Verbesserungen anhand des SF-36-PCS zeigen, die im Apremilast-Arm im Mittel größer waren (4,86 versus 2,54, 4,30 versus 2,00 und 3,49 versus 1,41). Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede des SF-36-PCS in allen drei Studien zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI] der PSA-002: 2,20 [0,54; 3,86], p-Wert: 0,0097; MWD [95%-KI] der PSA-003: 1,74 [0,14; 3,34], p-Wert: 0,0335 und MWD [95%-KI] der PSA-004: 2,11 [0,61;3,61], p-Wert: 0,0060).

Die absolute Veränderung des SF-36-MCS zeigte in allen drei Studien eine größere Verbesserung im Apremilast-Arm. Keine dieser Verbesserungen war signifikant (PSA-002: 0,83 [-1,33; 2,99], p-Wert: 0,4510; PSA-003: 1,62 [-0,30; 3,54], p-Wert: 0,0999; PSA-004: 0,83 [-0,82; 2,48], p-Wert: 0,3260).

Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten hinsichtlich der Veränderung des SF-36-PCS in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren (mittlere Verbesserung um 6,23 Punkte). Bzgl. des SF-36-MCS verbesserten sich diese Patienten im Mittel um 1,07 Punkte.

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

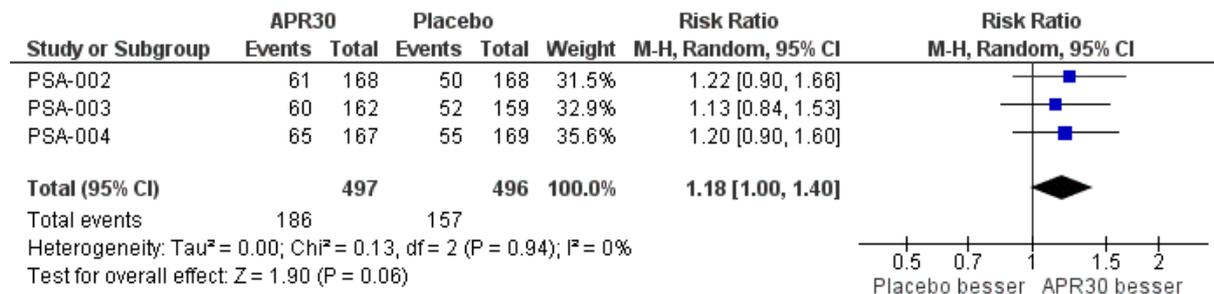


APR30: Apremilast 30 mg BID; SF-36-PCS: 36-item Short Form Health Survey-Körperliche Summenskala;

Abbildung 17: Meta-Analyse für Verbesserung des SF-36-PCS $\geq 2,5$ Punkte aus RCT; Apremilast versus Placebo

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ihres SF-36-PCS um mindestens 2,5 Punkte nach 16 Wochen ist gemäß der Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,57$)

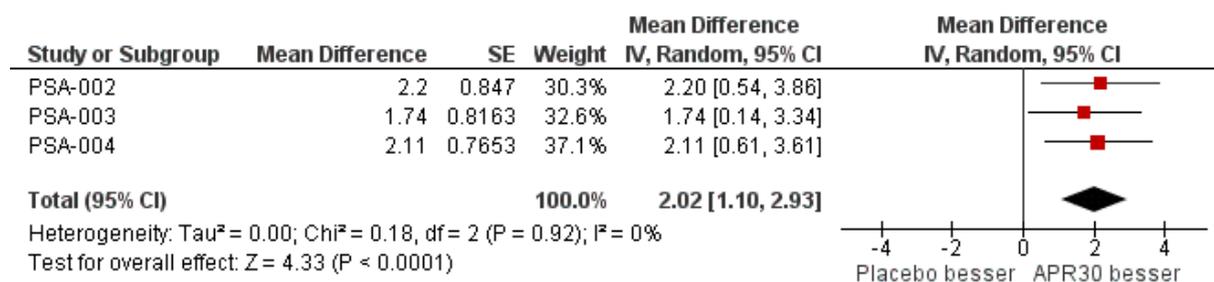
statistisch signifikant höher unter Apremilast als unter Placebo (RR [95%-KI]: 1,27 [1,12; 1,43], p-Wert: 0,0002). Dies bedeutet, dass die Chance auf ein Ansprechen gemäß dem SF-36-PCS unter Apremilast um 27% erhöht war.



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

Abbildung 18: Meta-Analyse für Verbesserung des SF-36-MCS $\geq 2,5$ Punkte aus RCT; Apremilast versus Placebo

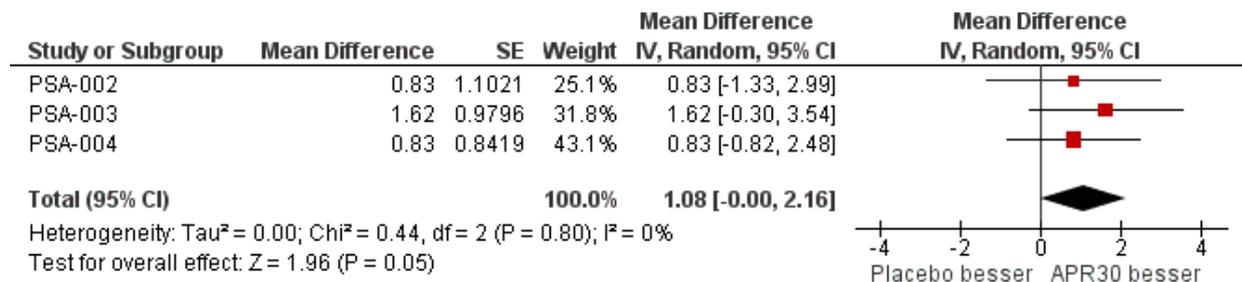
Die Meta-Analyse der drei Studien bezüglich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung ihres SF-36-MCS um mindestens 2,5 Punkte nach 16 Wochen zeigt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,94$) einen starken Trend zugunsten von Apremilast, der allerdings gerade nicht statistisch signifikant ist (RR [95%-KI]: 1,18 [1,00; 1,40], p-Wert: 0,06). Hierbei ist anzumerken, dass die psychische Belastung in der Psoriasis-Arthritis direkt mit der Schwere der Hautsymptome assoziiert ist (Salaffi et al., 2009). Diese lag in der Studienpopulation mit einem durchschnittlichen PASI-Wert zu Beginn der Studien zwischen 7,6 bis 9,2 im relativ niedrigen Bereich, so dass eine signifikante Verbesserung im SF-36-MCS schwer zu erreichen war.



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

Abbildung 19: Meta-Analyse für absolute Veränderung des SF-36-PCS aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse bezüglich der absoluten Veränderung des PCS ergibt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,92$) ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apremilast (MWD [95%-KI]: 2,02 [1,10; 2,93], p -Wert $<0,0001$).



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

Abbildung 20: Meta-Analyse für absolute Veränderung des SF-36-MCS aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse für die absolute Veränderung des SF-36-MCS ergibt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,80$) einen starken Trend zugunsten von Apremilast, der allerdings nicht statistisch signifikant ist (MWD [95%-KI]: 1,08 [-0,00; 2,16], p -Wert: 0,05). Hierbei ist anzumerken, dass die psychische Belastung in der Psoriasis-Arthritis direkt mit der Schwere der Hautsymptome assoziiert ist (Salaffi et al., 2009). Diese lag in der Studienpopulation mit einem durchschnittlichen PASI-Wert zu Beginn der Studien zwischen 7,6 bis 9,2 im relativ niedrigen Bereich, so dass eine signifikante Verbesserung im SF-36-MCS schwer zu erreichen war.

Eine Sensitivitätsanalyse mit festen Effekten zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

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

4.3.1.3.1.3 Sicherheit

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Sicherheit

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| PSA-002 | <p><u>Unerwünschte Ereignisse:</u></p> <p>Studienteilnehmer mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens einem UE • mindestens einem SUE • mindestens einem UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte • mindestens einem UE, das zum Tode führte <p>Weitere <u>Unerwünschte Ereignisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoe¹ • Nausea¹ • Erbrechen¹ • Kopfschmerzen¹ • Spannungskopfschmerz¹ • Infektionen² • Opportunistische Infektionen⁴ • Infektion der oberen Atemwege¹ • Nasopharyngitis¹ • Fatigue¹ • Depressionen¹ • Suizidale Gedanken und Verhalten³ • MACE (Major adverse cardiac event)³ • Gewichtsverlust¹ • Bluthochdruck¹ • Diabetes Mellitus Typ 2¹ • Hypercholesterinämie¹ • maligne Erkrankungen³ <p>Die UE wurden gemäß MedDRA Version 14.0 kodiert. Die UE wurden nach 16 Wochen dargestellt. Zusätzlich wurden die UE auch nach 52 Wochen dargestellt.</p> |
| PSA-003 | siehe PSA-002 |
| PSA-004 | Siehe PSA-002 |
| <p>¹ MedDRA Preferred Term; ² MedDRA System Organ Class; ³ Kategorie von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, wie in den Studienberichten definiert; ⁴ opp. Infektionen wurden durch einen verblindeten Review identifiziert (Celgene Corporation, 2014)</p> | |

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PSA-002 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-003 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| PSA-004 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für alle drei Studien werden die unerwünschten Ereignisse an Woche 16 für den Apremilast 30 mg BID-Arm und den Placebo-Arm dargestellt. Zusätzlich werden die Woche 52 Daten für die Patienten dargestellt, die zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie Apremilast 30 mg BID erhielten (*Safety*-Population). Dies sind zum einen Patienten, die bereits zu Studienbeginn auf Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden, als auch Patienten, die an Woche 16 durch die Möglichkeit des *Early Escape* von Placebo auf Apremilast 30 mg BID wechselten oder an Woche 24 gemäß Studiendesign von Placebo auf Apremilast 30 mg BID re-randomisiert wurden. Für die letzteren beiden Patienten-Gruppen werden nur die UE in der Analyse dargestellt, die nach Woche 16 bzw. Woche 24, also mit Beginn der Apremilast 30 mg BID Dosierung, auftraten. In allen drei Gruppen werden grundsätzlich die UE erfasst, die bis zu 28 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten.

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

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgt nach UE, SUE, UE mit Studienabbruch sowie UE, das zum Tod führt (Tabelle 4-47). Zusätzlich werden die bereits in den Studienberichten definierten UE von besonderem Interesse (Infektionen, suizidale Gedanken und Verhalten, MACE (Major Adverse Cardiac Events; schwere kardiale Ereignisse), maligne Erkrankungen) dargestellt. Darüber hinaus werden weitere UE betrachtet, die aufgrund der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung, durch die mit ihr einhergehenden Komorbiditäten und durch die eingesetzten Therapien als relevant eingestuft wurden: Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Spannungskopfschmerz, Fatigue, Depressionen, Gewichtsverlust, Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 und Hypercholesterinämie.

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

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse zur Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | UE | APR30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a | APR30 | |
|--|--|-------|-----------|---------|-----------|--|------------------------------|------------|
| | | N | n (%) | N | n (%) | | N | n (%) |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) | | | | | | | Woche 0 bis Woche 52* | |
| PSA-002 | Mind. 1 UE | 168 | 93 (55,4) | 168 | 76 (45,2) | 1,22 [0,99; 1,52], 0,0654 1,50 [0,98; 2,30], 0,0641 0,10 [-0,01; 0,21], 0,0623 | 245 | 174 (71,0) |
| | Mind. 1 SUE | 168 | 5 (3,0) | 168 | 6 (3,6) | 0,83 [0,26; 2,68], 0,7595 0,83 [0,25; 2,77], 0,7595 -0,01 [-0,04; 0,03], 0,7591 | 245 | 19 (7,8) |
| | Mind. 1 UE mit Abbruch der Studienmedikation | 168 | 10 (6,0) | 168 | 7 (4,2) | 1,43 [0,56; 3,66], 0,4580 1,46 [0,54; 3,92], 0,4575 0,02 [-0,03; 0,06], 0,4548 | 245 | 23 (9,4) |
| | UE, das zum Tod führt | 168 | 0 (0,0) | 168 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 245 | 0 (0,0) |
| PSA-003 | Mind. 1 UE | 162 | 89 (54,9) | 159 | 63 (39,6) | 1,39 [1,09; 1,76], 0,0069 1,86 [1,19; 2,90], 0,0062 0,15 [0,05; 0,26], 0,0054 | 234 | 163 (69,7) |
| | Mind. 1 SUE | 162 | 3 (1,9) | 159 | 3 (1,9) | 0,98 [0,20; 4,80], 0,9816 0,98 [0,20; 4,94], 0,9816 -0,00 [-0,03; 0,03], 0,9816 | 234 | 12 (5,1) |
| | Mind. 1 UE mit Abbruch der Studienmedikation | 162 | 12 (7,4) | 159 | 3 (1,9) | 3,93 [1,13; 13,65], 0,0315 4,16 [1,15; 15,03], 0,0297 0,06 [0,01; 0,10], 0,0175 | 234 | 19 (8,1) |
| | UE, das zum Tod führt | 162 | 0 (0,0) | 159 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 234 | 0 (0,0) |

| Studie | UE | APR30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a | APR30 | |
|---------|--|-------|------------|---------|------------|--|-------|------------|
| | | N | n (%) | N | n (%) | | N | n (%) |
| PSA-004 | Mind. 1 UE | 167 | 95 (56,9) | 168 | 80 (47,6) | 1,19 [0,97; 1,47], 0,0912 1,45 [0,94; 2,23], 0,0900 0,09 [-0,01; 0,20], 0,0881 | 242 | 165 (68,2) |
| | Mind. 1 SUE | 167 | 3 (1,8) | 168 | 9 (5,4) | 0,34 [0,09; 1,22], 0,0966 0,32 [0,09; 1,22], 0,0947 -0,04 [-0,08; 0,00], 0,0777 | 242 | 10 (4,1) |
| | Mind. 1 UE mit Abbruch der Studienmedikation | 167 | 10 (6,0) | 168 | 10 (6,0) | 1,01 [0,43; 2,35], 0,9890 1,01 [0,41; 2,49], 0,9890 0,00 [-0,05; 0,05], 0,9890 | 242 | 14 (5,8) |
| | UE, das zum Tod führt | 167 | 0 (0,0) | 168 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 242 | 0 (0,0) |
| Gesamt | Mind. 1 UE | 497 | 277 (55,7) | 495 | 219 (44,2) | | 721 | 502 (69,6) |
| | Mind. 1 SUE | 497 | 11 (2,2) | 495 | 18 (3,6) | | 721 | 41 (5,7) |
| | Mind. 1 UE mit Abbruch der Studienmedikation | 497 | 32 (6,4) | 495 | 20 (4,0) | | 721 | 56 (7,8) |
| | UE, das zum Tod führt | 497 | 0 (0,0) | 495 | 0 (0,0) | | 721 | 0 (0,0) |

^a Eigene Berechnung

* Enthält alle Langzeitdaten unabhängig vom Beginn der Apremilast-Einnahme (in Woche 0, 16 oder 24)

APR30: Apremilast 30 mg BID; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;

Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a)

Die Gesamtrate der UE an Woche 16 war jeweils in allen drei Studien im Apremilast-Arm etwas höher als im Placebo-Arm (PSA-002: 55,4% versus 45,2%, PSA-003: 54,9% versus 39,6% und PSA-004: 56,9% versus 47,6%, alle Studien: 55,7% versus 44,2%). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren nur in der Studie PSA-003 signifikant. Über alle Studien betrachtet war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE unter im Apremilast-Arm 55,7% und im Placebo-Arm 44,2%.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war in den Studien PSA-002 und PSA-004 unter Apremilast geringer als unter Placebo (PSA-002: 3,0% versus 3,6% und PSA-004: 1,8% versus 5,4%). In der Studie PSA-003 war der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE gleich (PSA-003: 1,9% versus 1,9%). Es ergab sich in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied. Über alle Studien betrachtet, war der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE unter Apremilast geringer als unter Placebo (2,2% versus 3,6%). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Bezüglich der Gesamtrate der Abbrüche der Studienmedikation ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Apremilast und Placebo für die Studien PSA-002 und PSA-004 (PSA-002: 6,0% versus 4,2% und PSA-004: 6,0% versus 6,0%). Für die Studie PSA-003 (PSA-003: 7,4% versus 1,9%) lag ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Über alle Studien betrachtet, lag die Gesamtrate der Abbrüche der Studienmedikation für Apremilast bei 6,4% versus Placebo mit 4,0%.

Todesfälle wurden in der betrachteten Population nicht beobachtet.

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

Die über die gesamte Studiendauer (Woche 0-52) beobachteten UE Gesamtraten sind im Vergleich zu Woche 16 nicht deutlich erhöht (Woche 16 vs Woche 52: PSA-002: Gesamtrate UE: 55,4% versus 71,0%, Gesamtrate SUE: 3,0% versus 7,8%, UE mit Abbruch der Studienmedikation: 6,0% versus 9,4%; PSA-003: Gesamtrate UE: 54,9% versus 69,7%, Gesamtrate SUE: 1,9% versus 5,1%, UE mit Abbruch der Studienmedikation: 7,4% versus 8,1%; PSA-004: Gesamtrate UE: 56,9% versus 68,2%, Gesamtrate SUE: 1,8% versus 4,1%, UE mit Abbruch der Studienmedikation: 6,0% versus 5,8%; alle drei Studien: Gesamtrate UE: 55,7% versus 69,6%, Gesamtrate SUE: 2,2% versus 5,7%, UE mit Abbruch der Studienmedikation: 6,4% versus 7,8%). Hierbei ist zu beachten, dass alle Patienten mit Apremilast in die Analyse eingeschlossen wurden, unabhängig davon ob die erste Gabe Apremilast zu Studienbeginn oder in Woche 16 bzw. 24 erfolgte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Demnach bekamen die Patienten nach Woche 16 nur noch selten ein entsprechendes UE, wenn sie dieses nicht bereits in den ersten 16 Wochen hatten. Dies bedeutet, dass auch die langfristige Gabe von Apremilast (52 Wochen) die UE Gesamtrate im Vergleich zu Woche 16 nur wenig erhöht. Todesfälle wurden über die gesamte Studiendauer in der betrachteten Population keine berichtet.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4-50) ist die Anzahl der Patienten nach UE mit höchstem Schweregrad dargestellt. Bei dieser Auswertung wurde für jeden Patienten das UE mit dem höchsten Schweregrad in den ersten 24 Wochen ermittelt und der Patient entsprechend nach UE mild, moderat, schwer oder kein UE kategorisiert. Hatte beispielsweise ein Patient mit „milde Kopfschmerzen“ und „moderate Nasopharyngitis“ zwei UE in den ersten 24 Wochen, so wird dieser Patient nur in der Spalte „moderat“ dargestellt, da das UE mit höchstem

Schweregrad für diesen Patienten einen moderaten Schweregrad hatte. Falls ein Patient kein UE innerhalb der ersten 24 Wochen hatte, so wird dieser Patient in der Spalte „kein UE“ dargestellt.

Tabelle 4-50: Ergebnisse zur Sicherheit (Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (0-24 Wochen / Sicherheitspopulation)

| | Anzahl der Patienten nach UE mit höchstem Schweregrad des Patienten | | | | | | | |
|---|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| | kein UE | | mild | | moderat | | schwer | |
| | APR30 | Placebo | APR30 | Placebo | APR30 | Placebo | APR30 | Placebo |
| Studie | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) |
| PSA-002 | 168 65 (38,7) | 168 87 (51,8) | 168 52 (31,0) | 168 38 (22,6) | 168 40 (23,8) | 168 37 (22,0) | 168 11 (6,5) | 168 6 (3,6) |
| PSA-003 | 162 66 (40,7) | 159 87 (54,7) | 162 44 (27,2) | 159 42 (26,4) | 162 41 (25,3) | 159 25 (15,7) | 162 11 (6,8) | 159 5 (3,1) |
| PSA-004 | 167 63 (37,8) | 168 85 (50,6) | 167 45 (26,9) | 168 35 (20,8) | 167 49 (29,3) | 168 40 (23,8) | 167 10 (6,0) | 168 8 (4,8) |
| Gesamt | 497 194 (39,0) | 495 259 (52,3) | 497 141 (28,4) | 495 115 (23,2) | 497 130 (26,2) | 495 102 (20,6) | 497 32 (6,4) | 495 19 (3,8) |
| APR30: Apremilast 30 mg BID; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; UE: unerwünschtes Ereignis Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a) | | | | | | | | |

Diese Auswertung zeigt, dass die unerwünschten Ereignisse nicht nur im Placebo-Arm, sondern gleichermaßen im Apremilast-Arm während der 24-wöchigen Behandlungsphase in allen drei Studien insgesamt zumeist von milder oder moderater Ausprägung waren. Es ist anzumerken, dass diese Ergebnisse nur für Woche 24 vorliegen und diese potenziell verzerrt sein können. Für die Ergebnisse im Placebo-Arm wurden die UE für die Patienten jeweils nur für den Zeitraum bis zur ersten Apremilast Gabe dargestellt. Für Patienten mit *Early Escape* (Beginn der Apremilast-Gabe an Woche 16) ist dadurch die Beobachtungszeit kürzer und die Analyse ist potentiell zuungunsten von Apremilast verzerrt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse zur Sicherheit (Details) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Unerwünschte Ereignisse (MedDRA PTs) | APR30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a | APR30 | |
|--|--------------------------------------|-------|-----------|---------|-----------|---|------------------------------|-----------|
| | | N | n (%) | N | n (%) | | N | n (%) |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) | | | | | | | Woche 0 bis Woche 52* | |
| PSA-002 | Diarrhoe | 168 | 32 (19,0) | 168 | 4 (2,4) | 8,00 [2,89; 22,12], 0,0001 9,65 [3,33; 27,96], 0,0000 0,17 [0,10; 0,23], 0,0000 | 245 | 47 (19,2) |
| | Nausea | 168 | 28 (16,7) | 168 | 11 (6,5) | 2,55 [1,31; 4,94], 0,0058 2,85 [1,37; 5,95], 0,0051 0,10 [0,03; 0,17], 0,0034 | 245 | 35 (14,3) |
| | Erbrechen | 168 | 7 (4,2) | 168 | 1 (0,6) | 7,00 [0,87; 56,28], 0,0673 7,26 [0,88; 59,68], 0,0651 0,04 [0,00; 0,07], 0,0306 | 245 | 10 (4,1) |
| | Kopfschmerzen | 168 | 18 (10,7) | 168 | 6 (3,6) | 3,00 [1,22; 7,37], 0,0166 3,24 [1,25; 8,38], 0,0153 0,07 [0,02; 0,13], 0,0103 | 245 | 24 (9,8) |
| | Spannungskopfschmerz | 168 | 0 (0,0) | 168 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 245 | 0 (0,0) |
| | Infektionen | 168 | 25 (14,9) | 168 | 29 (17,3) | 0,86 [0,53; 1,41] 0,5530 0,84 [0,47; 1,50] 0,5527 -0,02 [-0,10; 0,05] 0,5522 | 245 | 68 (27,8) |
| | Opportunistische Infektionen | 168 | 0 (0,0) | 168 | 1 (0,6) | 0,33 [0,01; 8,12] 0,5001 0,33 [0,01; 8,19] 0,4997 -0,01 [-0,02; 0,01] 0,4753 | 245 | 2 (0,8) |
| | Infektion der oberen Atemwege | 168 | 3 (1,8) | 168 | 4 (2,4) | 0,75 [0,17; 3,30], 0,7035 0,75 [0,16; 3,38], 0,7034 -0,01 [-0,04; 0,02], 0,7024 | 245 | 14 (5,7) |
| | Nasopharyngitis | 168 | 5 (3,0) | 168 | 2 (1,2) | 2,50 [0,49; 12,71], 0,2693 2,55 [0,49; 13,31], 0,2681 0,02 [-0,01; 0,05], 0,2509 | 245 | 16 (6,5) |
| | Fatigue | 168 | 1 (0,6) | 168 | 3 (1,8) | 0,33 [0,04; 3,17], 0,3392 0,33 [0,03; 3,20], 0,3392 -0,01 [-0,04; 0,01], 0,3137 | 245 | 2 (0,8) |
| | Depressionen | 168 | 1 (0,6) | 168 | 1 (0,6) | 1,00 [0,06; 15,86], 1,0000 1,00[0,06; 16,12], 1,0000 0,00 [-0,01; 0,01], 1,0000 | 245 | 3 (1,2) |

| Studie | Unerwünschte Ereignisse (MedDRA PTs) | APR30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a | APR30 | |
|--|--------------------------------------|-------|-----------|---------|---------|---|------------------------------|-----------|
| | | N | n (%) | N | n (%) | | N | n (%) |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) | | | | | | | Woche 0 bis Woche 52* | |
| | Suizidale Gedanken und Verhalten | 168 | 0 (0,0) | 168 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 245 | 0 (0,0) |
| | MACE | 168 | 0 (0,0) | 168 | 1 (0,6) | 0,33 [0,01; 8,12], 0,5001 0,33 [0,01; 8,19], 0,4997 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,4753 | 245 | 2 (0,8) |
| | Gewichtsverlust | 168 | 3 (1,8) | 168 | 0 (0,0) | 7,00[0,36; 134,48], 0,1969 7,13[0,37; 139,05], 0,1951 7,00[0,36; 134,48], 0,1277 | 245 | 5 (2,0) |
| | Bluthochdruck | 168 | 1 (0,6) | 168 | 2 (1,2) | 0,50 [0,05; 5,46], 0,5699 0,50 [0,04; 5,53], 0,5696 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,5618 | 245 | 9 (3,7) |
| | Diabetes Mellitus Typ 2 | 168 | 1 (0,6) | 168 | 0 (0,0) | 3,00 [0,12; 73,12], 0,5001 3,02 [0,12; 74,61], 0,4997 0,01 [-0,01; 0,02], 0,4753 | 245 | 1 (0,4) |
| | Hypercholesterinämie | 168 | 0 (0,0) | 168 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 245 | 0 (0,0) |
| | maligne Erkrankungen | 168 | 1 (0,6) | 168 | 2 (1,2) | 2,00 [0,18; 21,85] 0,5699 2,01 [0,18; 22,40] 0,5696 0,01 [-0,01; 0,03] 0,5618 | 245 | 1 (0,4) |
| PSA-003 | Diarrhoe | 162 | 24 (14,8) | 159 | 7 (4,4) | 3,37 [1,49; 7,59], 0,0034 3,78 [1,58; 9,04], 0,0028 0,10 [0,04; 0,17], 0,0013 | 234 | 32 (13,7) |
| | Nausea | 162 | 26 (16,0) | 159 | 3 (1,9) | 8,51 [2,63; 27,54], 0,0004 9,94 [2,94; 33,57], 0,0002 0,14 [0,08; 0,20], 0,0000 | 234 | 32 (13,7) |
| | Erbrechen | 162 | 6 (3,7) | 159 | 2 (1,3) | 2,94 [0,60; 14,37], 0,1818 3,02 [0,60; 15,19], 0,1801 0,02 [-0,01; 0,06], 0,1567 | 234 | 10 (4,3) |
| | Kopfschmerzen | 162 | 16 (9,9) | 159 | 6 (3,8) | 2,62 [1,05; 6,52], 0,0388 2,79 [1,06; 7,34], 0,0369 0,06 [0,01; 0,12], 0,0287 | 234 | 23 (9,8) |

| Studie | Unerwünschte Ereignisse (MedDRA PTs) | APR30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a | APR30 | |
|--|--------------------------------------|-------|-----------|---------|-----------|---|------------------------------|-----------|
| | | N | n (%) | N | n (%) | | N | n (%) |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) | | | | | | | Woche 0 bis Woche 52* | |
| | Spannungskopfschmerz | 162 | 2 (1,2) | 159 | 0 (0,0) | 4,91 [0,24; 101,43], 0,3032 4,97 [0,24; 104,32], 0,3020 0,01 [-0,01; 0,03], 0,2436 | 234 | 3 (1,3) |
| | Infektionen | 162 | 33 (20,4) | 159 | 26 (16,4) | 1,25 [0,78; 1,98], 0,3545 1,31 [0,74; 2,31], 0,3535 0,04 [-0,04; 0,12], 0,3517 | 234 | 74 (31,6) |
| | Opportunistische Infektion | 162 | 0 (0,0) | 159 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 234 | 0 (0,0) |
| | Infektion der oberen Atemwege | 162 | 8 (4,9) | 159 | 5 (3,1) | 1,57 [0,52; 4,70], 0,4188 1,60 [0,51; 5,00], 0,4195 0,02 [-0,03; 0,06], 0,4136 | 234 | 22 (9,4) |
| | Nasopharyngitis | 162 | 6 (3,7) | 159 | 5 (3,1) | 1,18 [0,37; 3,78], 0,7834 1,18 [0,35; 3,96], 0,7833 0,01 [-0,03; 0,05], 0,7829 | 234 | 10 (4,3) |
| | Fatigue | 162 | 1 (0,6) | 159 | 0 (0,0) | 2,94 [0,12; 71,75] 0,5074 2,96 [0,12; 73,28] 0,5070 0,01 [-0,01; 0,02] 0,4772 | 234 | 4 (1,7) |
| | Depressionen | 162 | 0 (0,0) | 159 | 2 (1,3) | 0,20 [0,01; 4,06], 0,2921 0,19 [0,01; 4,07], 0,2908 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,2406 | 234 | 1 (0,4) |
| | Suizidale Gedanken und Verhalten | 162 | 0 (0,0) | 159 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 234 | 1 (0,4) |
| | MACE | 162 | 0 (0,0) | 159 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 234 | 0 (0,0) |
| | Gewichtsverlust | 162 | 2 (1,2) | 159 | 0 (0,0) | 4,91 [0,24; 101,43], 0,3032 4,97 [0,24; 104,32], 0,3020 0,01 [-0,01; 0,03], 0,2436 | 234 | 3 (1,3) |
| | Bluthochdruck | 162 | 5 (3,1) | 159 | 7 (4,4) | 0,70 [0,23; 2,16], 0,5366 0,69 [0,21; 2,23], 0,5363 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,5347 | 234 | 13 (5,6) |

| Studie | Unerwünschte Ereignisse (MedDRA PTs) | APR30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a | APR30 | |
|--|--------------------------------------|-------|-----------|---------|-----------|---|------------------------------|-----------|
| | | N | n (%) | N | n (%) | | N | n (%) |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) | | | | | | | Woche 0 bis Woche 52* | |
| | Diabetes Mellitus Typ 2 | 162 | 0 (0,0) | 159 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 234 | 0 (0,0) |
| | Hypercholesterinämie | 162 | 0 (0,0) | 159 | 1 (0,6) | 0,33 [0,01; 7,97], 0,4929 0,33 [0,01; 8,04], 0,4924 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,4730 | 234 | 2 (0,9) |
| | maligne Erkrankungen | 162 | 0 (0,0) | 159 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 234 | 1 (0,4) |
| PSA-004 | Diarrhoe | 167 | 26 (15,6) | 168 | 3 (1,8) | 8,72 [2,69; 28,25], 0,0003 10,14 [3,01; 34,22], 0,0002 0,14 [0,08; 0,20], 0,0000 | 242 | 33 (13,6) |
| | Nausea | 167 | 20 (12,0) | 168 | 9 (5,4) | 2,24 [1,05; 4,77], 0,0373 2,40 [1,06; 5,45], 0,0356 0,07 [0,01; 0,13], 0,0302 | 242 | 36 (14,9) |
| | Erbrechen | 167 | 7 (4,2) | 168 | 1 (0,6) | 7,04 [0,88; 56,61], 0,0664 7,31 [0,89; 60,05], 0,0643 0,04 [0,00; 0,07], 0,0303 | 242 | 12 (5,0) |
| | Kopfschmerzen | 167 | 17 (10,2) | 168 | 8 (4,8) | 2,14 [0,95; 4,82], 0,0669 2,27 [0,95; 5,41], 0,0651 0,05 [-0,00; 0,11], 0,0581 | 242 | 26 (10,7) |
| | Spannungskopfschmerz | 167 | 0 (0,0) | 168 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 242 | 0 (0,0) |
| | Infektionen | 167 | 35 (21,0) | 168 | 27 (16,1) | 1,30 [0,83; 2,05], 0,2518 1,38 [0,79; 2,41], 0,2507 0,05 [-0,03; 0,13], 0,2487 | 242 | 71 (29,3) |
| | Opportunistische Infektionen | 167 | 0 (0,0) | 168 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 242 | 0 (0,0) |
| | Infektion der oberen Atemwege | 167 | 10 (6,0) | 168 | 3 (1,8) | 3,35 [0,94; 11,97], 0,0623 3,50 [0,95; 12,96], 0,0604 0,04 [0,00; 0,08], 0,0455 | 242 | 20 (8,3) |

| Studie | Unerwünschte Ereignisse (MedDRA PTs) | APR30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a | APR30 | |
|--|--------------------------------------|-------|-----------|---------|----------|--|------------------------------|------------|
| | | N | n (%) | N | n (%) | | N | n (%) |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) | | | | | | | Woche 0 bis Woche 52* | |
| | Nasopharyngitis | 167 | 3 (1,8) | 168 | 1 (0,6) | 3,02 [0,32; 28,72], 0,3366 3,05 [0,31; 29,67], 0,3357 0,01 [-0,01; 0,04], 0,3115 | 242 | 10 (4,1) |
| | Fatigue | 167 | 6 (3,6) | 168 | 2 (1,2) | 3,02 [0,62; 14,74] 0,1722 3,09 [0,62; 15,55] 0,1705 0,02 [-0,01; 0,06] 0,1492 | 242 | 10 (4,1) |
| | Depressionen | 167 | 1 (0,6) | 168 | 1 (0,6) | 1,01 [0,06; 15,95], 0,9966 1,01[0,06; 16,22], 0,9966 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9966 | 242 | 3 (1,2) |
| | Suizidale Gedanken und Verhalten | 167 | 0 (0,0) | 168 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 242 | 0 (0,0) |
| | MACE | 167 | 0 (0,0) | 168 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 242 | 0 (0,0) |
| | Gewichtsverlust | 167 | 1 (0,6) | 168 | 2 (1,2) | 0,50 [0,05; 5,49], 0,3032 0,50 [0,04; 5,57], 0,3020 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,2436 | 242 | 3 (1,2) |
| | Bluthochdruck | 167 | 3 (1,8) | 168 | 5 (3,0) | 0,60 [0,15; 2,49] 0,4844 0,60 [0,14; 2,54] 0,4840 -0,01 [-0,04; 0,02] 0,4788 | 242 | 8 (3,3) |
| | Diabetes Mellitus Typ 2 | 167 | 0 (0,0) | 168 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 242 | 2 (0,8) |
| | Hypercholesterinämie | 167 | 0 (0,0) | 168 | 1 (0,6) | 0,34 [0,01; 8,17], 0,5025 0,33 [0,01; 8,24], 0,5021 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,4759 | 242 | 0 (0,0) |
| | maligne Erkrankungen | 167 | 0 (0,0) | 168 | 0 (0,0) | Nicht berechenbar Nicht berechenbar Nicht berechenbar | 242 | 0 (0,0) |
| Gesamt | Diarrhoe | 497 | 82 (16,5) | 495 | 14 (2,8) | | 721 | 112 (15,5) |
| | Nausea | 497 | 74 (14,9) | 495 | 23 (4,6) | | 721 | 103 (14,3) |

| Studie | Unerwünschte Ereignisse (MedDRA PTs) | APR30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a | APR30 | |
|--|--------------------------------------|-------|-----------|---------|-----------|---|------------------------------|------------|
| | | N | n (%) | N | n (%) | | N | n (%) |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) | | | | | | | Woche 0 bis Woche 52* | |
| | Erbrechen | 497 | 20 (4,0) | 495 | 4 (0,8) | | 721 | 32 (4,4) |
| | Kopfschmerzen | 497 | 51 (10,3) | 495 | 20 (4,0) | | 721 | 73 (10,1) |
| | Spannungskopfschmerz | 497 | 2 (0,4) | 495 | 0 (0,0) | | 721 | 3 (0,4) |
| | Infektionen | 497 | 93 (18,7) | 495 | 82 (16,6) | | 721 | 213 (29,5) |
| | Opportunistische Infektionen | 497 | 0 (0,0) | 495 | 1 (0,2) | | 721 | 2 (0,3) |
| | Infektion der oberen Atemwege | 497 | 21 (4,2) | 495 | 12 (2,4) | | 721 | 56 (7,8) |
| | Nasopharyngitis | 497 | 14 (2,8) | 495 | 8 (1,6) | | 721 | 36 (5,0) |
| | Fatigue | 497 | 8 (1,6) | 495 | 5 (1,0) | | 721 | 16 (2,2) |
| | Depressionen | 497 | 2 (0,4) | 495 | 4 (0,8) | | 721 | 7 (1,0) |
| | Suizidale Gedanken und Verhalten | 497 | 0 (0,0) | 495 | 0 (0,0) | | 721 | 1 (0,1) |
| | MACE | 497 | 0 (0,0) | 495 | 1 (0,2) | | 721 | 2 (0,3) |
| | Gewichtsverlust | 497 | 6 (1,2) | 495 | 2 (0,4) | | 721 | 11 (1,5) |

| Studie | Unerwünschte Ereignisse (MedDRA PTs) | APR30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo RR [95 % KI], p-Wert ^a OR [95 % KI], p-Wert ^a ARR [95 % KI], p-Wert ^a | APR30 | |
|--|--------------------------------------|-------|---------|---------|----------|---|------------------------------|----------|
| | | N | n (%) | N | n (%) | | N | n (%) |
| Placebokontrollierte Phase (Woche 0 bis Woche 16) | | | | | | | Woche 0 bis Woche 52* | |
| | Bluthochdruck | 497 | 9 (1,8) | 495 | 14 (2,8) | | 721 | 30 (4,2) |
| | Diabetes Mellitus Typ 2 | 497 | 1 (0,2) | 495 | 0 (0,0) | | 721 | 3 (0,4) |
| | Hypercholesterinämie | 497 | 0 (0,0) | 495 | 2 (0,4) | | 721 | 2 (0,3) |
| | maligne Erkrankungen | 497 | 1 (0,2) | 495 | 2 (0,4) | | 721 | 2 (0,3) |

^a Eigene Berechnung, wurde nur pro Studie durchgeführt. Für die gepoolten Daten folgen Meta-Analysen (siehe unten)
* Enthält alle Langzeitdaten unabhängig vom Beginn der Apremilast-Einnahme (in Woche 0, 16 oder 24)
° Woche 16: PSA-002 APR30-Arm: Brustkrebs; Placebo-Arm: Prostata-Karzinom, Basalzellkarzinom
Woche 52: PSA-003 APR30-Arm: T-Zell Lymphom.
APR30: Apremilast 30 mg BID; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; PT: Preferred Term;
Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a; Celgene Corporation, 2014)

An Woche 16 ergaben sich nur für wenige UE signifikante Unterschiede zwischen Apremilast und Placebo. In den Studien PSA-002 und PSA-003 gab es bei Diarrhoe, Nausea und Kopfschmerzen eine statistisch signifikant höhere Rate unter Apremilast (PSA-002: Diarrhoe 19,0% versus 2,4%, Nausea: 16,7% versus 6,5% und Kopfschmerzen: 10,7% versus 3,6%; PSA-003: Diarrhoe 14,8% versus 4,4%, Nausea: 16,0% versus 1,9% und Kopfschmerzen: 9,9% versus 3,8%). In der Studie PSA-004 zeigte sich ebenfalls bei Diarrhoe und Nausea eine statistisch signifikant höhere Rate im Apremilast-Arm (Diarrhoe 15,6% versus 1,8%, Nausea: 12,0% versus 5,4%). Keine signifikanten Unterschiede gab es für alle andern UE in den Studien (siehe Tabelle 4-51). Dies beinhaltet Erbrechen, Spannungskopfschmerzen, Fatigue, Depressionen, Gewichtsverlust, Infektionen aller Art (inklusive Infektionen der oberen Atemwege und opportunistischer Infektionen) und maligne Erkrankungen. Auch gab es keine Hinweise für eine Erhöhung in der Psoriasis-Arthritis gängiger Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie.

Bei Betrachtung der über die Studien PSA-002, -003 und -004 gepoolten spezifischen UE im Apremilast-Arm an Woche 52 im Vergleich zu Woche 16 fällt auf, dass nur für wenige UE die Rate leicht erhöht ist (Tabelle 4-51). Dies ist insbesondere bemerkenswert, da die UE über

einen deutlich längeren Zeitraum erfasst wurden. Zusammenfassend lässt sich daher beobachten, dass die wenigen UE, die zudem zumeist von milder oder moderater Ausprägung waren (Tabelle 4-53), vorrangig in den ersten 16 Behandlungswochen auftraten, und der Anstieg der UE Raten über die Zeit vergleichsweise gering war. Diese Beobachtung zeigt sich auch in der im Folgenden beschriebenen zeitlichen Analyse spezifischer UE.

Für die UE, die gemäß der Meta-Analyse (siehe unten) innerhalb der ersten 16 Wochen gegenüber Placebo signifikant unterschiedlich häufig beobachtet wurden (Diarrhoe, Nausea, Erbrechen und Kopfschmerzen), werden in der Tabelle 4-52 die Häufigkeiten zusätzlich im zeitlichen Verlauf dargestellt. Hierbei wird für die betrachteten Zeitintervalle die Ereignisrate der neu auftretenden UE tabelliert. UE, die am Ende eines Zeitintervall noch andauern, werden nicht im Folgeintervall dargestellt.

Tabelle 4-52: Häufigkeiten statistisch signifikanter unerwünschter Ereignisse im zeitlichen Verlauf (0-24 Wochen/Sicherheitspopulation)

| UE | Zeit- raum (Wo- chen) | Anzahl (%) der Patienten | | | | | | | |
|--------------------|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|
| | | PSA-002 | | PSA-003 | | PSA-004 | | Gesamt | |
| | | APR30 N/n (%) | Placebo N/n (%) | APR30 N/n (%) | Placebo N/n (%) | APR30 N/n (%) | Placebo N/n (%) | APR30 N/n (%) | Placebo N/n (%) |
| Diarrhoe | 1 | 168/18 (10,7) | 168/1 (0,6) | 162/12 (7,4) | 159/3 (1,9) | 167/21 (12,6) | 168/2 (1,2) | 497/51 (10,3) | 495/6 (1,2) |
| | 2-4 | 167/5 (3,0) | 167/2 (1,2) | 160/5 (3,1) | 157/3 (1,9) | 163/4 (2,5) | 165/1 (0,6) | 490/14 (2,9) | 489/6 (1,2) |
| | 5-12 | 159/8 (5,0) | 164/1 (0,6) | 155/7 (4,5) | 157/1 (0,6) | 158/1 (0,6) | 162/0 (0,0) | 472/16 (3,4) | 483/2 (0,4) |
| | 13-24 | 153/4 (2,6) | 157/1 (0,6) | 146/2 (1,4) | 149/2 (1,3) | 152/1 (0,7) | 152/0 (0,0) | 451/7 (1,6) | 458/3 (0,7) |
| Nausea | 1 | 168/14 (8,3) | 168/3 (1,8) | 162/16 (9,9) | 159/2 (1,3) | 167/14 (8,4) | 168/2 (1,2) | 497/44 (8,9) | 495/7 (1,4) |
| | 2-4 | 167/13 (7,8) | 167/6 (3,6) | 160/4 (2,5) | 157/0 (0,0) | 163/5 (3,1) | 165/2 (1,2) | 490/22 (4,5) | 489/8 (1,6) |
| | 5-12 | 159/2 (1,3) | 164/1 (0,6) | 155/6 (3,9) | 157/0 (0,0) | 158/3 (1,9) | 162/3 (1,9) | 472/11 (2,3) | 483/4 (0,8) |
| | 13-24 | 153/5 (3,3) | 157/1 (0,6) | 146/1 (0,7) | 149/1 (0,7) | 152/3 (2,0) | 152/3 (2,0) | 451/9 (2,0) | 458/5 (1,1) |
| Erbrechen | 1 | 168/1 (0,6) | 168/0 (0,0) | 162/4 (2,5) | 159/1 (0,6) | 167/2 (1,2) | 168/1 (0,6) | 497/7 (1,4) | 495/2 (0,4) |
| | 2-4 | 167/4 (2,4) | 167/1 (0,6) | 160/1 (0,6) | 157/1 (0,6) | 163/0 (0,0) | 165/0 (0,0) | 490/5 (1,0) | 489/2 (0,4) |
| | 5-12 | 159/2 (1,3) | 164/0 (0,0) | 155/1 (0,6) | 157/0 (0,0) | 158/3 (1,9) | 162/0 (0,0) | 472/6 (1,3) | 483/0 (0,0) |
| | 13-24 | 153/3 (2,0) | 157/0 (0,0) | 146/0 (0,0) | 149/0 (0,0) | 152/4 (2,6) | 152/1 (0,6) | 451/7 (1,6) | 458/1 (0,2) |
| Kopf- schmerzen | 1 | 168/13 (7,7) | 168/2 (1,2) | 162/9 (5,6) | 159/5 (3,1) | 167/8 (4,8) | 168/4 (2,4) | 497/30 (6,0) | 495/11 (2,2) |
| | 2-4 | 167/3 (1,8) | 167/3 (1,8) | 160/4 (2,5) | 157/1 (0,6) | 163/5 (3,1) | 165/2 (1,2) | 490/12 (2,4) | 489/6 (1,2) |
| | 5-12 | 159/3 (1,9) | 164/1 (0,6) | 155/1 (0,6) | 157/1 (0,6) | 158/2 (1,3) | 162/1 (0,6) | 472/6 (1,3) | 483/3 (0,6) |
| | 13-24 | 153/1 (1,9) | 157/1 (0,7) | 146/5 (3,4) | 149/1 (0,7) | 152/5 (3,3) | 152/2 (1,3) | 451/11 (2,4) | 458/4 (0,9) |

Die Häufigkeiten der neu-aufretenden UE sind im jeweiligen Zeitintervall dargestellt. UE, die am Ende eines Zeitintervall noch andauern, werden nicht im Folgeintervall dargestellt.

APR30: Apremilast 30 mg BID; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;

Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a)

Betrachtet man die aus den Meta-Analysen signifikanten unerwünschten Ereignisse im zeitlichen Verlauf (Tabelle 4-52), so zeigt sich, dass unter Apremilast nur in den ersten Behandlungswochen im Vergleich zu Placebo erhöhte Raten für Diarrhoe, Nausea, Erbrechen und Kopfschmerzen beobachtet wurden. Dieser Unterschied an neu auftretenden UE zwischen den beiden Behandlungsgruppen nahm bereits nach wenigen Wochen ab.

Zu beachten ist hierbei auch, dass die Analysen für den letzten Zeitraum nur für Woche 12 bis einschließlich Woche 24 vorlagen. Durch den *Early Escape* (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) liegt für dieses Zeitintervall also eine Verzerrung zuungunsten von Apremilast vor, da über alle drei Studien gepoolt nur 31,5% (156/496) der Patienten im Placebo-Arm nach Woche 16 in diesem Behandlungsarm verblieben. Die UE der Placebo-Patienten, die nach Woche 16 zu Apremilast randomisiert wurden, sind nur für den Zeitraum bis Woche 16 in die Analyse eingegangen (UE nach *Early Escape* wurden in der Tabelle gar nicht berücksichtigt), während im Apremilast-Arm alle UE bis Woche 24 aufgenommen wurden. Dies bedeutet, dass die Häufigkeiten im Zeitraum 13-24 Wochen zuungunsten von Apremilast verzerrt sind.

In Tabelle 4-53 sind die Ergebnisse zum Schweregrad der UE Diarrhoe, Nausea, Erbrechen und Kopfschmerzen dargestellt, die unter Apremilast vermehrt auftraten. Alle vier UE waren meist nur von mildem oder moderatem Schweregrad.

Tabelle 4-53: Ergebnisse zur Sicherheit (Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (0-24 Wochen / Sicherheitspopulation)

| | Anzahl der Patienten nach UE mit höchstem Schweregrad des Patienten | | | | | | | |
|------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|
| | mild | | moderat | | schwer | | ohne UE | |
| | APR30 | Placebo | APR30 | Placebo | APR30 | Placebo | APR30 | Placebo |
| | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) |
| Diarrhoe | | | | | | | | |
| PSA-002 | 168 23 (13,7) | 168 0 (0,0) | 168 9 (5,4) | 168 3 (1,8) | 168 0 (0,0) | 168 1 (0,6) | 168 136 (80,9) | 168 164 (97,6) |
| PSA-003 | 162 15 (9,3) | 159 7 (4,4) | 162 8 (4,9) | 159 1 (0,6) | 162 1 (0,6) | 159 0 (0,0) | 162 138 (85,2) | 159 151 (95,0) |
| PSA-004 | 167 20 (12,0) | 168 2 (1,2) | 167 6 (3,6) | 168 1 (0,6) | 167 0 (0,0) | 168 0 (0,0) | 167 141 (84,4) | 168 165 (98,2) |
| Gesamt | 497 58 (11,7) | 495 9 (1,8) | 497 23 (4,6) | 495 5 (1,0) | 497 1 (0,2) | 495 1 (0,2) | 497 415 (83,5) | 495 480 (97,0) |
| Nausea | | | | | | | | |
| PSA-002 | 168 26 (15,5) | 168 5 (3,0) | 168 4 (2,4) | 168 6 (3,6) | 168 1 (0,6) | 168 0 (0,0) | 168 137 (81,5) | 168 157 (93,4) |
| PSA-003 | 162 18 (11,1) | 159 3 (1,9) | 162 6 (3,7) | 159 0 (0,0) | 162 2 (1,2) | 159 0 (0,0) | 162 136 (84,0) | 159 156 (98,1) |
| PSA-004 | 167 17 (10,2) | 168 5 (3,0) | 167 6 (3,6) | 168 4 (2,4) | 167 0 (0,0) | 168 0 (0,0) | 167 144 (86,2) | 168 159 (94,6) |
| Gesamt | 497 61 (12,3) | 495 13 (2,6) | 497 16 (3,2) | 495 10 (2,0) | 497 3 (0,6) | 495 0 (0,0) | 497 417 (83,9) | 495 472 (95,4) |
| Erbrechen | | | | | | | | |
| PSA-002 | 168 5 (3,0) | 168 0 (0,0) | 168 2 (1,2) | 168 1 (0,6) | 168 1 (0,6) | 168 0 (0,0) | 168 160 (95,2) | 168 167 (99,4) |
| PSA-003 | 162 2 (1,2) | 159 2 (1,3) | 162 2 (1,2) | 159 0 (0,0) | 162 2 (1,2) | 159 0 (0,0) | 162 156 (96,4) | 159 157 (98,7) |
| PSA-004 | 167 3 (1,8) | 168 0 (0,0) | 167 5 (3,0) | 168 1 (0,6) | 167 0 (0,0) | 168 0 (0,0) | 167 159 (95,2) | 168 167 (99,4) |
| Gesamt | 497 10 (2,0) | 495 2 (0,4) | 497 9 (1,8) | 495 2 (0,4) | 497 3 (0,6) | 495 0 (0,0) | 497 475 (95,6) | 495 491 (99,2) |

| | Anzahl der Patienten nach UE mit höchstem Schweregrad des Patienten | | | | | | | |
|----------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|
| | mild | | moderat | | schwer | | ohne UE | |
| | APR30 | Placebo | APR30 | Placebo | APR30 | Placebo | APR30 | Placebo |
| | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) | N n (%) |
| Kopfschmerzen | | | | | | | | |
| PSA-002 | 168 13 (7,7) | 168 5 (3,0) | 168 5 (3,0) | 168 3 (1,8) | 168 0 (0,0) | 168 0 (0,0) | 168 150 (89,3) | 168 160 (95,2) |
| PSA-003 | 162 11 (6,8) | 159 4 (2,5) | 162 7 (4,3) | 159 3 (1,9) | 162 1 (0,6) | 159 0 (0,0) | 162 143 (88,3) | 159 152 (95,6) |
| PSA-004 | 167 10 (6,0) | 168 3 (1,8) | 167 9 (5,4) | 168 4 (2,4) | 167 1 (0,6) | 168 1 (0,6) | 167 147 (93,4) | 168 160 (95,2) |
| Gesamt | 497 34 (6,8) | 495 12 (2,4) | 497 21 (4,2) | 495 10 (2,0) | 497 2 (0,4) | 495 1 (0,2) | 497 440 (88,5) | 495 472 (95,4) |

APR30: Apremilast 30 mg BID; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quellen: (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a)

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

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

Gesamtrate UE:

| Study or Subgroup | APR30 | | Placebo | | Weight | Risk Ratio M-H, Random, 95% CI | Risk Ratio M-H, Random, 95% CI |
|---|--------|------------|---------|------------|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Events | Total | Events | Total | | | |
| PSA-002 | 93 | 168 | 76 | 168 | 34.5% | 1.22 [0.99, 1.52] | |
| PSA-003 | 89 | 162 | 63 | 159 | 28.2% | 1.39 [1.09, 1.76] | |
| PSA-004 | 95 | 167 | 80 | 168 | 37.3% | 1.19 [0.97, 1.47] | |
| Total (95% CI) | | 497 | | 495 | 100.0% | 1.26 [1.11, 1.43] | |
| Total events | 277 | | 219 | | | | |
| Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.95, df = 2 (P = 0.62); I ² = 0% | | | | | | | |
| Test for overall effect: Z = 3.55 (P = 0.0004) | | | | | | | |

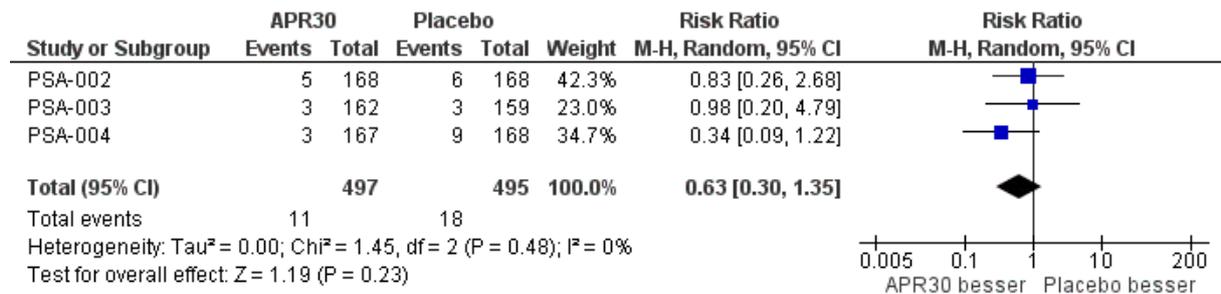
0.5 0.7 1 1.5 2
APR30 besser Placebo besser

APR30: Apremilast 30 mg BID; UE: Unerwünschtes Ereignis

Abbildung 21: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Apremilast 30 mg BID versus Placebo

Die Gesamtrate der UE ist in der Meta-Analyse unter Apremilast im Vergleich zu Placebo in den ersten 16 Wochen bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,62$) signifikant erhöht (RR [95%-KI]: 1,26 [1,11; 1,43], p-Wert: 0,0004).

Gesamtrate SUE:

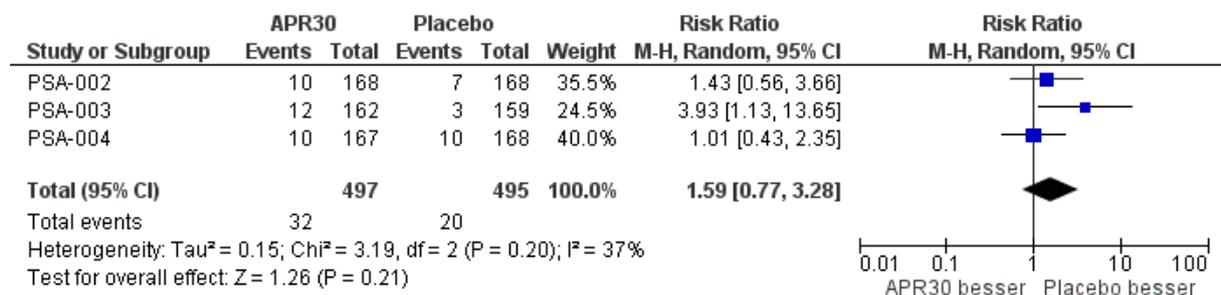


APR30: Apremilast 30 mg BID; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abbildung 22: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse bezüglich der Gesamtrate der SUE ergibt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,48$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,63 [0,30; 1,35], p-Wert: 0,23).

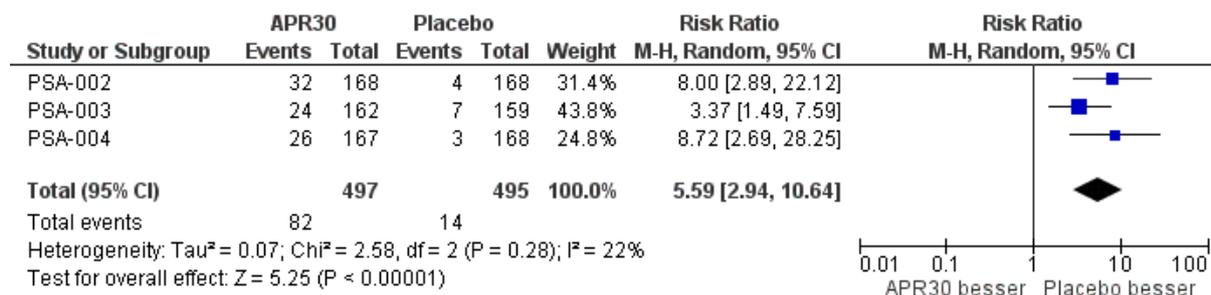
Abbruch der Studienmedikation wegen UE:



APR30: Apremilast 30 mg BID; UE: Unerwünschtes Ereignis

Abbildung 23: Meta-Analyse für Abbruch der Studienmedikation wegen UE aus RCT; Apremilast versus Placebo

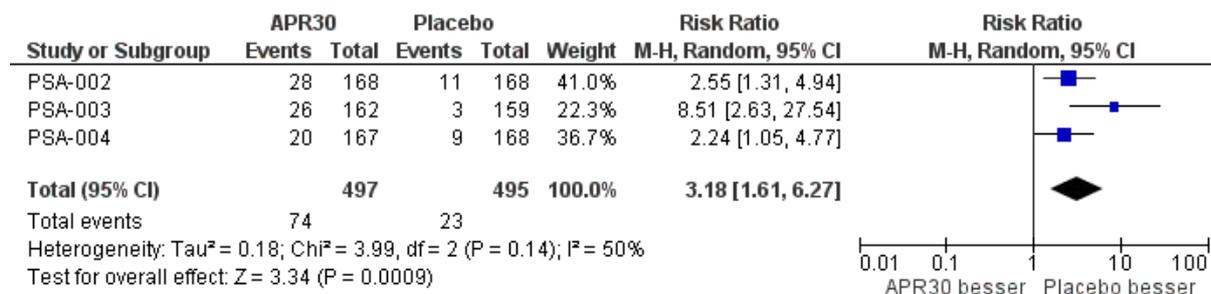
Die Meta-Analyse bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation wegen UE ergibt bei niedriger Heterogenität ($I^2=37\%$; $p=0,20$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,59 [0,77; 3,28], p-Wert: 0,21).

Diarrhoe:

APR30: Apremilast 30 mg BID;

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

Die Meta-Analyse bezüglich der Diarrhoe zeigt eine statistisch signifikant erhöhte Ereignisrate unter Apremilast im Vergleich zu Placebo (RR [95%-KI]: 5,59 [2,94; 10,64], p-Wert: <0,00001) bei niedriger Heterogenität (I²=22%; p=0,28). Der Unterschied zwischen Apremilast und Placebo bestand primär in der ersten Woche und nahm danach schnell ab (siehe Tabelle 4-52). Das UE Diarrhoe war zumeist von mildem bis moderatem Schweregrad (Tabelle 4-53).

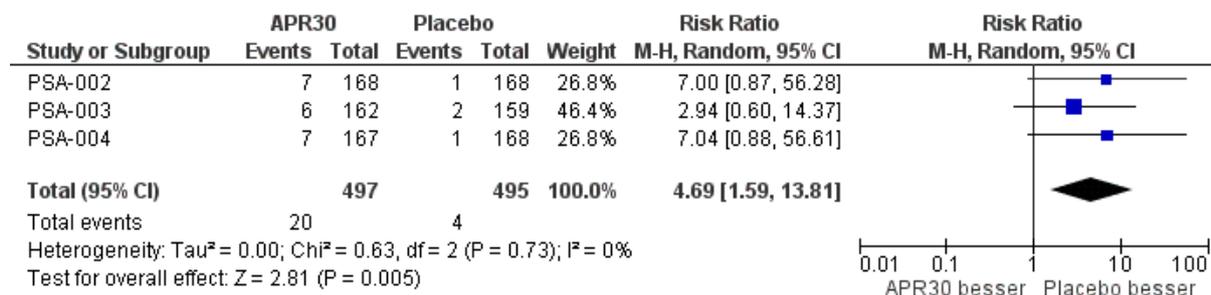
Nausea:

APR30: Apremilast 30 mg BID;

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

Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Nausea ergibt bei moderater Heterogenität (I²=50%; p=0,14) mit jeweils gleichgerichteten und in den Einzelstudien signifikanten Effektschätzern eine statistisch signifikant erhöhte Ereignisrate unter Apremilast im Vergleich zu Placebo (RR [95%-KI]: 3,18 [1,61; 6,27], p-Wert: 0,0009).

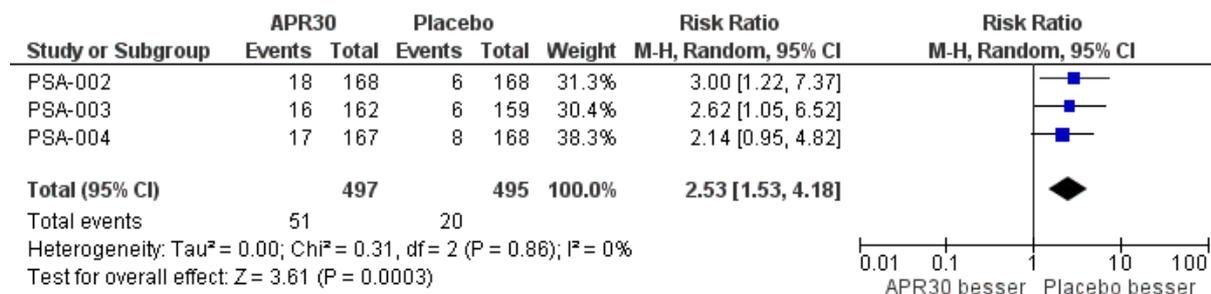
Tabelle 4-52 zeigt, dass der Unterschied zwischen Apremilast und Placebo primär in den ersten Wochen bestand und danach schnell abnahm. Das UE Nausea war zumeist von mildem bis moderatem Schweregrad (Tabelle 4-53).

Erbrechen:

APR30: Apremilast 30 mg BID;

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

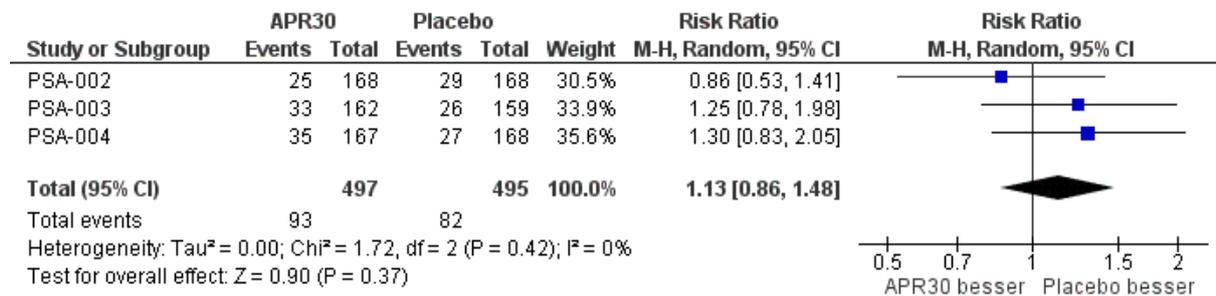
Bezüglich der Patienten mit Erbrechen zeigt sich in der Meta-Analyse eine statistisch signifikant erhöhte Ereignisrate unter Apremilast im Vergleich zu Placebo (RR [95%-KI]: 4,69 [1,59; 13,81], p-Wert: 0,005) bei homogener Datenlage (I²=0%; p=0,73). Der Unterschied zwischen Apremilast und Placebo bestand primär in der ersten Woche und nahm danach schnell ab (siehe Tabelle 4-52). Das UE Erbrechen war zumeist von mildem bis moderatem Schweregrad (Tabelle 4-53).

Kopfschmerzen:

APR30: Apremilast 30 mg BID;

Abbildung 27: Meta-Analyse für Kopfschmerzen aus RCT; Apremilast versus Placebo

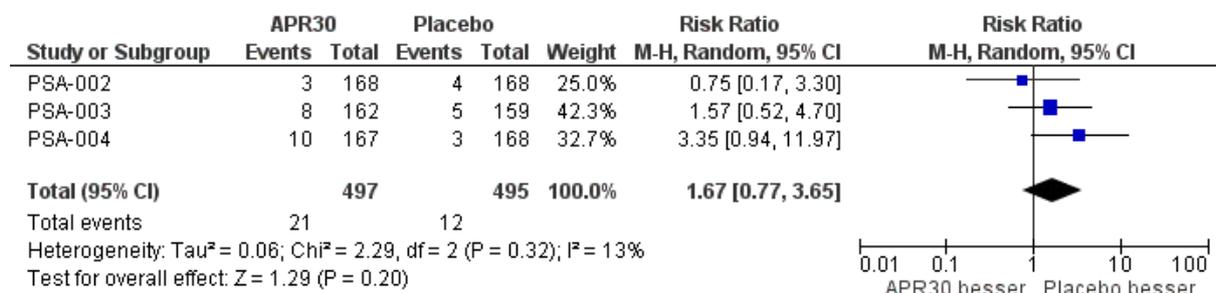
Bezüglich der Patienten mit Kopfschmerzen zeigt sich in der Meta-Analyse eine statistisch signifikant erhöhte Ereignisrate unter Apremilast im Vergleich zu Placebo (RR [95%-KI]: 2,53 [1,53; 4,18], p-Wert: 0,0003) bei homogener Datenlage (I²=0%; p=0,86). Kopfschmerzen traten meist in den ersten Behandlungswochen auf und wurden im Verlauf der Apremilast-Therapie zunehmend seltener berichtet (Tabelle 4-52). Das UE Kopfschmerzen war zumeist von mildem bis moderatem Schweregrad (Tabelle 4-53). Spannungskopfschmerzen sind in dieser Analyse nicht beinhaltet. Diese traten nur in der Studie PSA-003 auf und waren nicht signifikant unterschiedlich (RR [95%-KI]: 4,91 [0,24; 101,43]; p-Wert: 0,3032).

Infektionen:

APR30: Apremilast 30 mg BID;

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

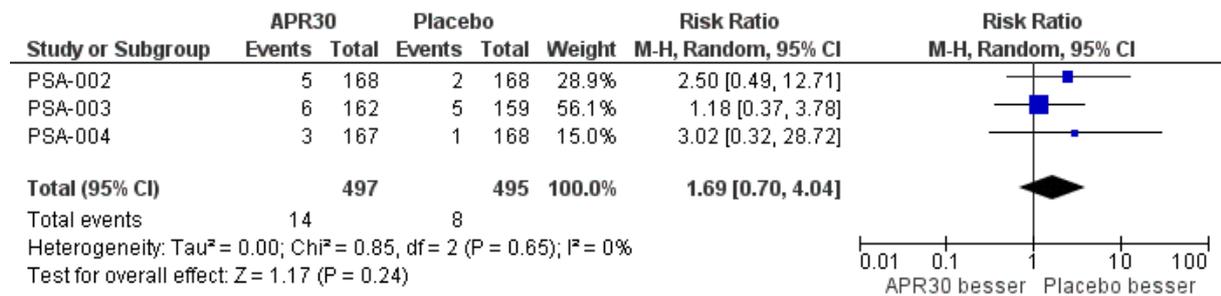
Bezüglich der Patienten mit Infektionen zeigt sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikant erhöhte Ereignisrate unter Apremilast im Vergleich zu Placebo (RR [95%-KI]: 1,13 [0,86; 1,48], p-Wert: 0,37) bei homogener Datenlage (I²=0%; p=0,42).

Infektionen der oberen Atemwege:

APR30: Apremilast 30 mg BID;

Abbildung 29: Meta-Analyse für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT; Apremilast versus Placebo

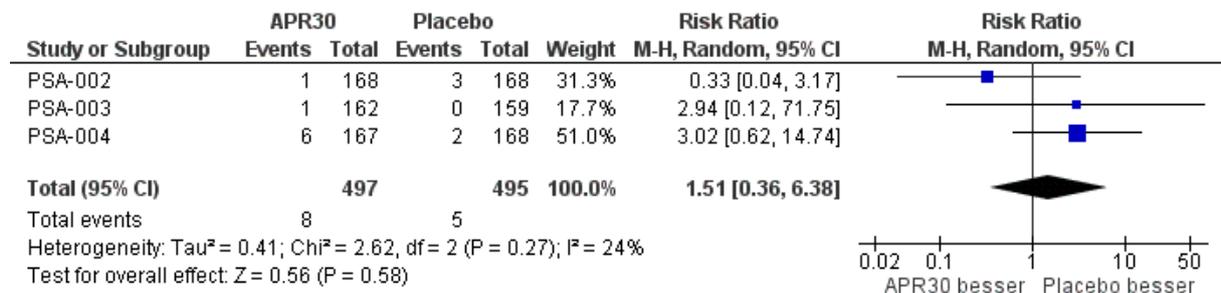
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Infektionen der oberen Atemwege ergibt bei niedriger Heterogenität (I²=13%; p=0,32) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,67 [0,77; 3,65], p-Wert: 0,20).

Nasopharyngitis:

APR30: Apremilast 30 mg BID;

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

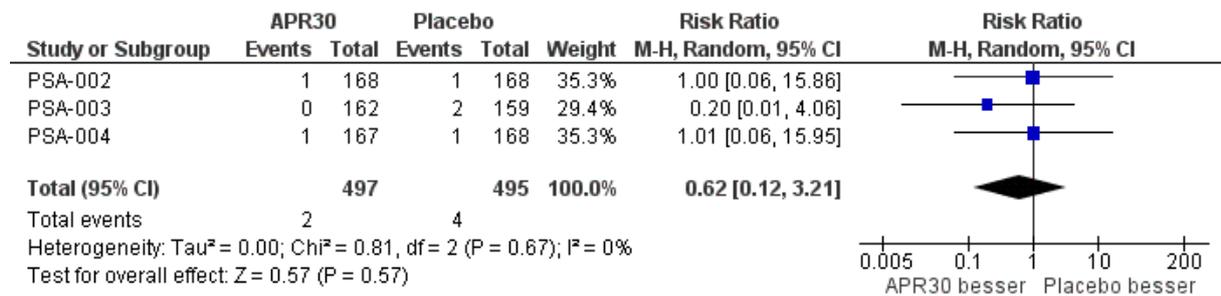
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Nasopharyngitis ergibt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,65$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,69 [0,70; 4,04], p -Wert: 0,24).

Fatigue:

APR30: Apremilast 30 mg BID;

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

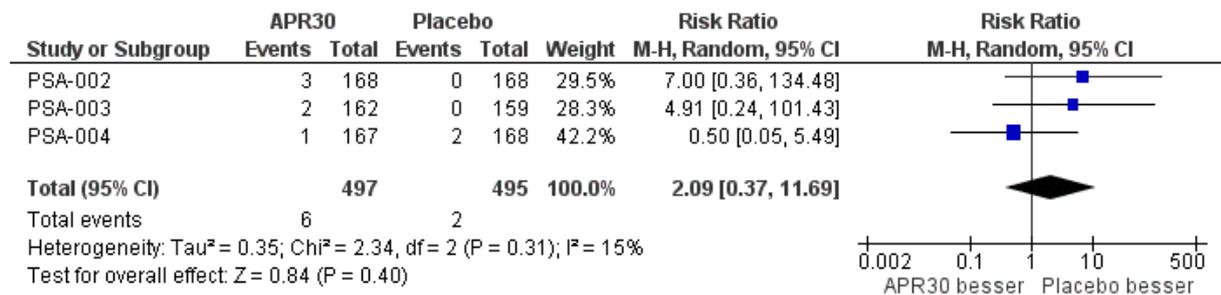
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Fatigue ergibt bei niedriger Heterogenität ($I^2=24\%$; $p=0,27$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,51 [0,36; 6,38], p -Wert: 0,58).

Depressionen:

APR30: Apremilast 30 mg BID;

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

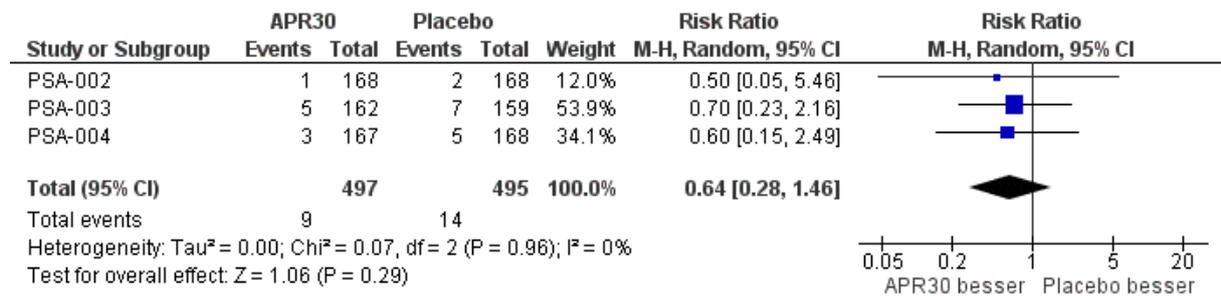
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Depressionen ergibt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,67$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,62 [0,12; 3,21], p-Wert: 0,57).

Gewichtsverlust:

APR30: Apremilast 30 mg BID;

Abbildung 33: Meta-Analyse für Gewichtsverlust aus RCT; Apremilast versus Placebo

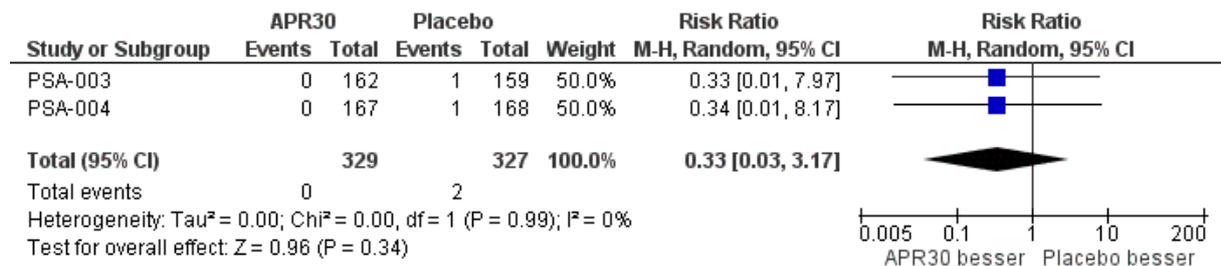
Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Gewichtsverlust ergibt bei niedriger Heterogenität ($I^2=15\%$; $p=0,31$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 2,09 [0,37; 11,69], p-Wert: 0,40).

Bluthochdruck:

APR30: Apremilast 30 mg BID;

Abbildung 34: Meta-Analyse für Bluthochdruck aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Bluthochdruck ergibt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,96$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,64 [0,28; 1,46], p -Wert: 0,29).

Hypercholesterinämie:

APR30: Apremilast 30 mg BID;

Abbildung 35: Meta-Analyse für Hypercholesterinämie aus RCT; Apremilast versus Placebo

Die Meta-Analyse bezüglich der Patienten mit Hypercholesterinämie ergibt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,99$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,33 [0,03; 3,17], p -Wert: 0,34). In der PSA-002 trat keine Hypercholesterinämie auf, so dass diese Studie nicht in dieser Meta-Analyse erscheint.

Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten zeigen jeweils vergleichbare Ergebnisse.

Die im Dossier dargestellten UE, für die hier keine Meta-Analyse dargestellt wird, traten nur in einer einzelnen Studie auf und für diese wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet (Spannungskopfschmerz, opportunistische Infektionen, MACE, Diabetes Mellitus Typ 2, maligne Erkrankungen) bzw. für diese UE wurde kein Ereignis festgestellt (Todesfälle, Suizidale Gedanken und Verhalten).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die untersuchte Population entspricht der Versorgungsrealität (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), und daher sind auch die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

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

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

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

Für alle im Dossier dargestellten Wirksamkeitsendpunkte wurden folgende Subgruppen analysiert:

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

Diese Subgruppen wurden auch für die folgenden Sicherheitsendpunkte analysiert:

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

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

Für die Berechnung der Interaktionen wurden die gepoolten Daten der PSA-002, PSA-003 und PSA-004 jeweils nach der 16-wöchigen placebokontrollierten Phase verwendet. Die p-Werte der binären Endpunkte basieren auf einer logistischen Regression mit Studie, Behandlung, die entsprechende Subgruppe und die Interaktion (Behandlung*Subgruppe) als fixe Effekte. Bei stetigen Endpunkten basiert der Interaktionstest auf einer Analysis of Covariance (ANCOVA, Kovarianzanalyse) mit dem entsprechenden Ausgangswert, Behandlung, die entsprechende Subgruppe und die Interaktion (Behandlung*Subgruppe) als Kovariablen. Falls es Endpunkte gibt, die zu ihrer stetigen Operationalisierung zusätzlich Responder-Analysen haben, wurden diese nur für die Responder-Analyse ausgewertet und dargestellt.

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

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

In der folgenden Tabelle 4-54 sind die p-Werte der Interaktionstests für die gepoolten Daten der PSA-002, PSA-003 und PSA-004 für die Wirksamkeitsendpunkte zusammenfassend dargestellt.

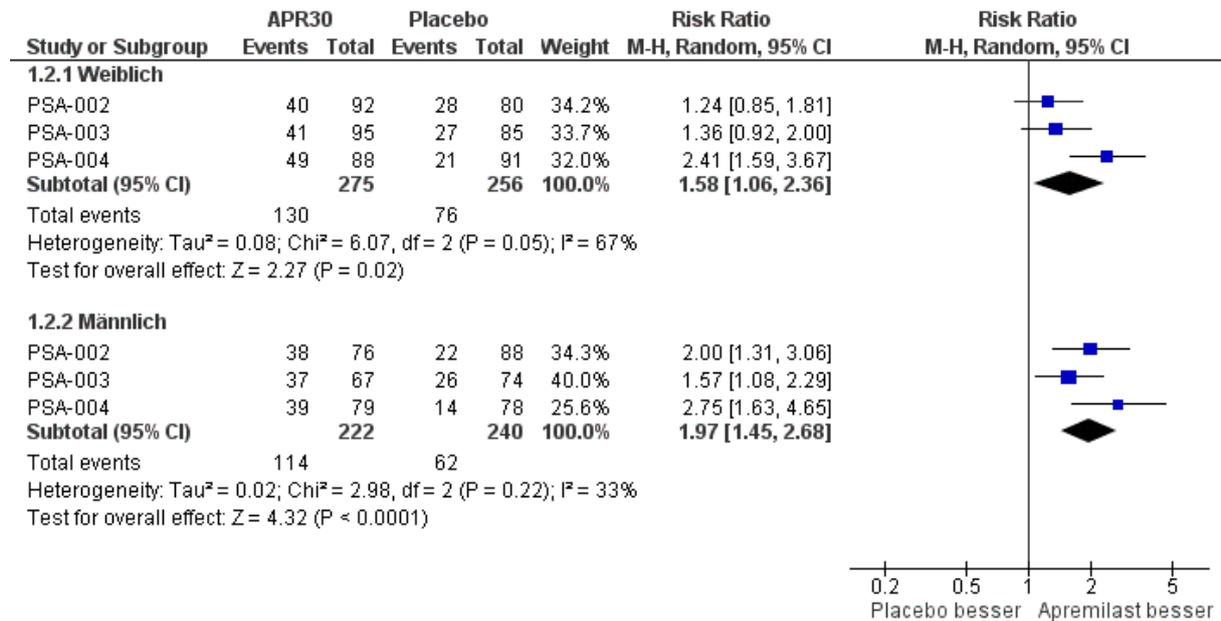
Tabelle 4-54: p-Werte der Interaktionstests für die gepoolten Daten der PSA-002, PSA-003 und PSA-004 für die Wirksamkeitsendpunkte

| Endpunkt | p-Wert für Interaktion mit Behandlung und Subgruppe als Kovariablen | | | |
|--|---|------------|--|--------------|
| | Alter | Geschlecht | Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt) | Vorthherapie |
| MORBIDITÄT | | | | |
| PsARC | 0,9960 | 0,0396** | 0,5582 | 0,1706* |
| Geschwollene Gelenke | 0,7980 | 0,7913 | 0,3943 | 0,0427** |
| Druckschmerzempfindliche Gelenke | 0,6187 | 0,1668* | 0,5239 | 0,2853 |
| Schmerzen-VAS | 0,9500 | 0,9977 | 0,8775 | 0,8989 |
| HAQ-DI ($\geq 0,3$) | 0,7408 | 0,2138 | 0,6833 | 0,2536 |
| PASI-75 | 0,2261 | 0,5998 | 0,7307 | 0,1217* |
| PASI-50 | 0,8308 | 0,8213 | 0,7371 | 0,2805 |
| GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT | | | | |
| FACIT-F | 0,5923 | 0,6257 | 0,1947* | 0,7633 |
| SF-36-MCS | 0,9151 | 0,2281 | 0,8821 | 0,9420 |
| SF-36-PCS | 0,5663 | 0,2001 | 0,3661 | 0,8384 |
| <p>** Beleg für eine Effektmodifikation, * Hinweis auf eine Effektmodifikation PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; PASI-50: 50%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index); PASI-75: 75%ige Verbesserung des PASI-Scores; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; SF-36-PCS: 36-item Short Form Health Survey-Körperliche Summenskala; SF-36-MCS: 36-item Short Form Health Survey-Mentale Summenskala Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014e)</p> | | | | |

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse zum PsARC stratifiziert nach Geschlecht

| Studie | APR30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo | | |
|--|-------|--------------|---------|--------------|--|------------------------------------|------------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ^a | OR [95%-KI] p-Wert ^a | ARR [95%-KI] p-Wert |
| Weiblich | | | | | | | |
| PSA-002 | 92 | 40 (43,5) | 80 | 28 (35,0) | 1,24 [0,85; 1,81] 0,2617 | 1,43 [0,77; 2,65] 0,2574 | 8,5 [-5,9; 23,0] 0,2567 |
| PSA-003 | 95 | 41 (43,5) | 85 | 27 (31,8) | 1,36 [0,92; 2,00] 0,1213 | 1,63 [0,89; 3,00] 0,1166 | 11,7 [-2,3; 25,7] 0,1064 |
| PSA-004 | 88 | 49 (55,7) | 91 | 32 (35,2) | 2,41 [1,59; 3,67] 0,0000 | 4,19 [2,20; 7,97] 0,0000 | 20,3 [6,5; 34,2] 0,0064 |
| Männlich | | | | | | | |
| PSA-002 | 76 | 38 (50,0) | 88 | 22 (25,0) | 2,00 [1,31; 3,06] 0,0014 | 3,00 [1,55; 5,80] 0,0011 | 25,0 [10,7; 39,3] 0,0010 |
| PSA-003 | 67 | 37 (55,2) | 74 | 26 (35,1) | 1,57 [1,08; 2,29] 0,0188 | 2,28 [1,16; 4,49] 0,0174 | 19,8 [3,7; 35,9] 0,0185 |
| PSA-004 | 79 | 39 (49,4) | 78 | 14 (17,9) | 2,75 [1,63; 4,65] 0,0002 | 4,46 [2,15; 9,22] 0,0001 | 31,2 [17,8; 44,7] <0,0001 |
| ^a Eigene Berechnung; APR30: Apremilast 30 mg BID; ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014a) | | | | | | | |



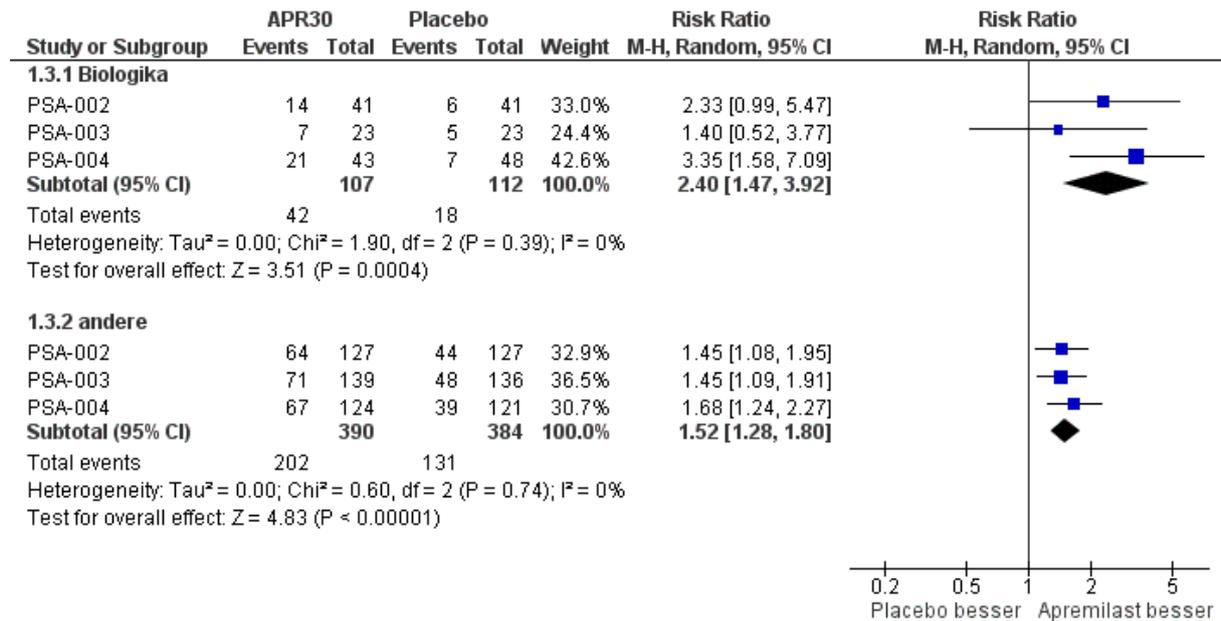
APR30: Apremilast 30 mg BID; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria;

Abbildung 36: Meta-Analyse für PsARC aus RCT stratifiziert nach Geschlecht, Apremilast versus Placebo

In den Subgruppen bezüglich Geschlecht gibt es einen Beleg für variierende Behandlungseffekte im Endpunkt PsARC (Interaktionstest: $p=0,0396$), der allerdings aufgrund der gleichgerichteten und in allen Subgruppen statistisch signifikanten Effekte als nicht fazitrelevant gewertet wird. Dies bedeutet, dass sowohl Männer als auch Frauen bzgl. des PsARC signifikant von Apremilast profitieren.

Tabelle 4-56: Ergebnisse zum PsARC stratifiziert nach Vortherapie

| Studie | APR30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo | | |
|---|-------|--------------|---------|--------------|--|------------------------------------|-----------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ^a | OR [95%-KI] p-Wert ^a | ARR [95%-KI] p-Wert |
| Biologika | | | | | | | |
| PSA-002 | 41 | 14 (34,1) | 41 | 6 (14,6) | 2,33 [0,99; 5,47] 0,0515 | 3,02 [1,03; 8,91] 0,0446 | 19,5 [2,0; 37,0] 0,0419 |
| PSA-003 | 23 | 7 (30,4) | 23 | 5 (21,7) | 1,40 [0,52; 3,77] 0,5060 | 1,57 [0,42; 5,96] 0,5034 | 8,7 [-16,0; 33,4] 0,5048 |
| PSA-004 | 43 | 21 (48,8) | 48 | 7 (14,6) | 3,35 [1,58; 7,09] 0,0016 | 5,59 [2,06; 15,2] 0,0007 | 36,6 [18,6; 54,6] 0,0004 |
| andere | | | | | | | |
| PSA-002 | 127 | 64 (50,4) | 127 | 44 (34,6) | 1,45 [1,08; 1,95] 0,0127 | 1,92 [1,16; 3,17] 0,0115 | 15,6 [3,7; 27,6] 0,0121 |
| PSA-003 | 139 | 71 (51,1) | 136 | 48 (35,3) | 1,45 [1,09; 1,91] 0,0096 | 1,91 [1,18; 3,11] 0,0086 | 15,9 [4,3; 27,6] 0,0081 |
| PSA-004 | 124 | 67 (54,0) | 121 | 39 (32,2) | 1,68 [1,24; 2,27] 0,0009 | 2,47 [1,47; 4,16] 0,0006 | 20,9 [9,0; 32,8] 0,0009 |
| ^a Eigene Berechnung; APR30: Apremilast 30 mg BID; ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014a) | | | | | | | |



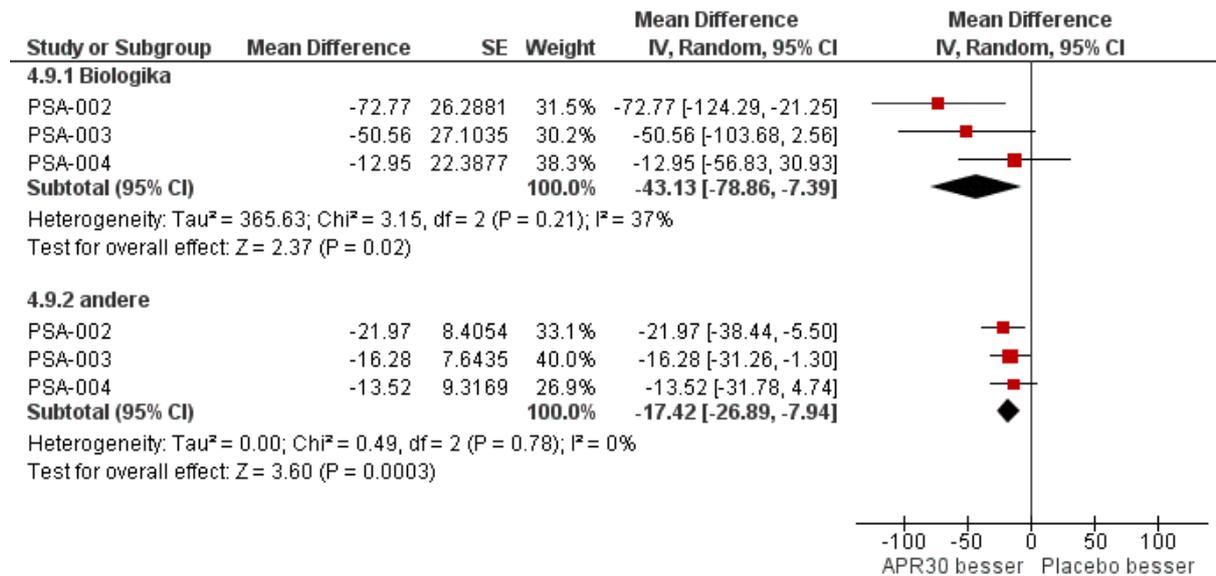
APR30: Apremilast 30 mg BID; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria;

Abbildung 37: Meta-Analyse für PsARC aus RCT stratifiziert nach Vortherapie, Apremilast versus Placebo

In den Subgruppen bezüglich Vortherapie gibt es einen Hinweis auf variierende Behandlungseffekte im Endpunkt PsARC (Interaktionstest: $p=0,1706$), der allerdings aufgrund der gleichgerichteten und in allen Subgruppen statistisch signifikanten Effekte als nicht fazitrelevant gewertet wird. Dies bedeutet, dass unabhängig davon, ob Patienten bereits mit Biologika behandelt wurden oder nicht, alle Patienten bzgl. des PsARC signifikant von Apremilast profitieren.

Tabelle 4-57: Ergebnisse zu geschwollenen Gelenken; stratifiziert nach Vortherapie

| Studie | APR30 | | Placebo | | APR30 vs. Placebo |
|--|-------|--------------------------------|---------|--------------------------------|--|
| | N | Veränderung Mittelwert (SD) | N | Veränderung Mittelwert (SD) | Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert ^a |
| Biologika | | | | | |
| PSA-002 | 40 | -40,95 [^] (18,587) | 40 | 31,82 [^] (18,590) | -72,77 [-124,29; -21,25] 0,0056 |
| PSA-003 | 19 | -44,47 [^] (20,043) | 23 | 6,09 [^] (18,245) | -50,56 [-103,68; 2,56] 0,0621 |
| PSA-004 | 41 | -9,86 [^] (16,805) | 47 | 3,09 [^] (14,792) | -12,95 [-56,83; 30,93] 0,5630 |
| andere | | | | | |
| PSA-002 | 124 | -38,08 [^] (5,926) | 126 | -16,11 [^] (5,961) | -21,97 [-38,44; -5,50] 0,0090 |
| PSA-003 | 136 | -42,62 [^] (5,311) | 131 | -26,34 [^] (5,497) | -16,28 [-31,26; -1,30] 0,0332 |
| PSA-004 | 120 | -28,11 [^] (6,608) | 118 | -14,59 [^] (6,568) | -1,52 [-31,78; 4,74] 0,1467 |
| [^] <i>Least Squares</i> -Mittelwert mit Standardfehler ^a Eigene Berechnung; APR30: Apremilast 30 mg BID; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation, Standardabweichung; Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014a) | | | | | |



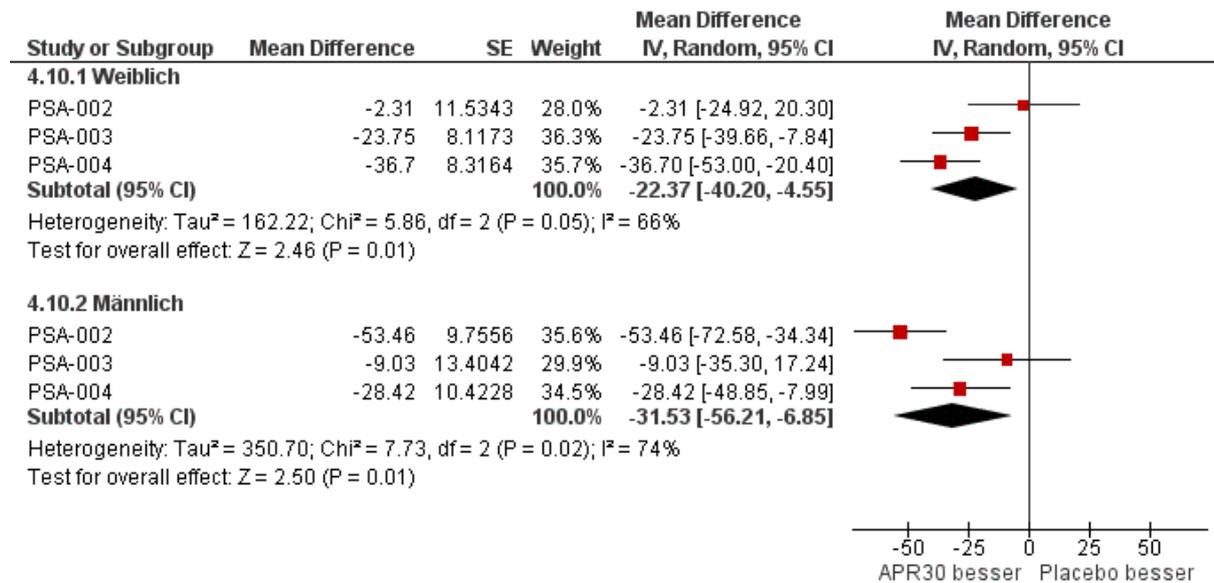
APR30: Apremilast 30 mg BID;

Abbildung 38: Meta-Analyse für geschwollene Gelenke aus RCT stratifiziert nach Vortherapie, Apremilast versus Placebo

In den Subgruppen bezüglich Vortherapie gibt es einen Beleg für variierende Behandlungseffekte im Endpunkt geschwollene Gelenke (Interaktionstest: $p=0,0427$), der allerdings aufgrund der gleichgerichteten und in allen Subgruppen statistisch signifikanten Effekte als nicht fazitrelevant gewertet wird. Dies bedeutet, dass unabhängig davon, ob Patienten bereits mit Biologika behandelt wurden oder nicht, alle Patienten bzgl. der Verringerung der Anzahl der geschwollenen Gelenke signifikant von Apremilast profitieren.

Tabelle 4-58: Ergebnisse zu druckschmerzempfindlichen Gelenken stratifiziert nach Geschlecht

| Studie | APR30 | | Placebo | | APR30 vs. Placebo |
|--|-------|--------------------------------|---------|--------------------------------|--|
| | N | Veränderung Mittelwert (SD) | N | Veränderung Mittelwert (SD) | Gruppenunterschied Mittelwert [95%-KI] p-Wert ^a |
| Weiblich | | | | | |
| PSA-002 | 88 | -12,85 [^] (7,851) | 79 | -10,54 [^] (8,450) | -2,31 [-24,92; 20,30] 0,8415 |
| PSA-003 | 93 | -18,94 [^] (5,488) | 81 | 4,81 [^] (5,981) | -23,75 [-39,66; -7,84] 0,0039 |
| PSA-004 | 85 | -35,08 [^] (5,964) | 89 | 1,62 [^] (5,796) | -36,70 [-53,00; -2,40] <0,0001 |
| Männlich | | | | | |
| PSA-002 | 76 | -40,61 [^] (7,121) | 87 | 12,85 [^] (6,668) | -53,46 [-72,58; -34,34] <0,0001 |
| PSA-003 | 62 | -9,19 [^] (9,853) | 73 | -0,16 [^] (9,088) | -9,03 [-35,30; 17,24] 0,5017 |
| PSA-004 | 76 | -25,10 [^] (7,360) | 76 | 3,32 [^] (7,380) | -28,42 [-48,85; -7,99] 0,0072 |
| [^] <i>Least Squares</i> -Mittelwert mit Standardfehler ^a Eigene Berechnung; APR30: Apremilast 30 mg BID; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation, Standardabweichung; Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014a) | | | | | |



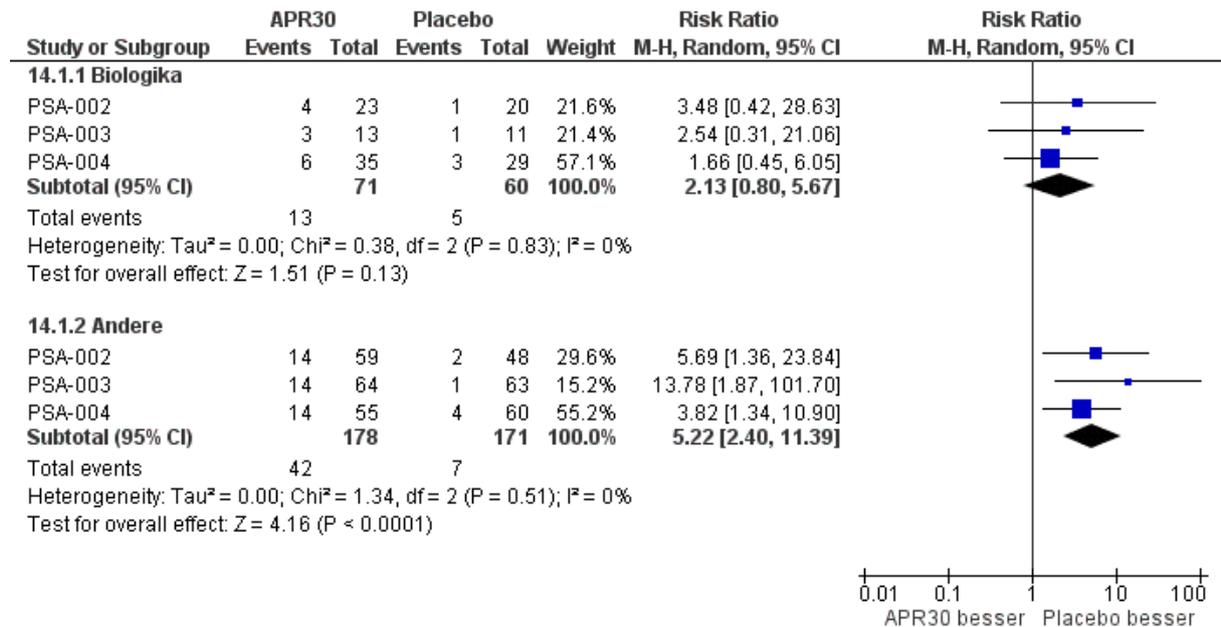
APR30: Apremilast 30 mg BID;

Abbildung 39: Meta-Analyse für druckschmerzempfindliche Gelenke aus RCT stratifiziert nach Geschlecht, Apremilast versus Placebo

In den Subgruppen bezüglich Geschlecht gibt es einen Hinweis auf variierende Behandlungseffekte im Endpunkt druckschmerzempfindliche Gelenke (Interaktionstest: $p=0,1668$), der allerdings aufgrund der gleichgerichteten und in allen Subgruppen statistisch signifikanten Effekte als nicht fazitrelevant gewertet wird. Dies bedeutet, dass sowohl Männer als auch Frauen bzgl. der Verringerung der Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke signifikant von Apremilast profitieren.

Tabelle 4-59: Ergebnisse zum PASI-75 stratifiziert nach Vortherapie

| Studie | APR30 | | Placebo | | Behandlungseffekt APR30 vs. Placebo | | |
|---|-------|--------------|---------|-------------|--|------------------------------------|------------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ^a | OR [95%-KI] p-Wert ^a | ARR [95%-KI] p-Wert |
| Biologika | | | | | | | |
| PSA-002 | 23 | 4 (17,4) | 20 | 1 (5,0) | 3,48 [0,42; 28,63] 0,2464 | 4,00 [0,41; 39,17] 0,2337 | 12,0 [-6,5; 30,5] 0,2314 |
| PSA-003 | 13 | 3 (23,1) | 11 | 1 (9,1) | 2,54 [0,31; 21,06] 0,3882 | 3,00 [0,26; 33,97] 0,3750 | 16,9 [-11,1; 45,0] 0,2890 |
| PSA-004 | 35 | 6 (17,1) | 29 | 3 (10,3) | 1,66 [0,45; 6,05] 0,4448 | 1,79 [0,41; 7,91] 0,4404 | 9,6 [-6,3; 25,4] 0,2820 |
| Andere | | | | | | | |
| PSA-002 | 59 | 14 (23,7) | 48 | 2 (4,2) | 5,69 [1,36; 23,84] 0,0173 | 7,16 [1,54; 33,30] 0,0121 | 19,5 [7,2; 31,7] 0,0053 |
| PSA-003 | 64 | 14 (21,9) | 63 | 1 (1,6) | 13,78 [1,87; 101,70] 0,0101 | 17,36 [2,21; 136,57] 0,0067 | 20,2 [9,9; 30,5] 0,0004 |
| PSA-004 | 55 | 14 (25,5) | 60 | 4 (6,7) | 3,82 [1,34; 10,90] 0,0123 | 4,78 [1,47; 15,59] 0,0095 | 18,5 [5,6; 31,3] 0,0070 |
| ^a Eigene Berechnung; APR30: Apremilast 30 mg BID; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz;); PASI-75: 75%ige Verbesserung des PASI-Scores; Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014a) | | | | | | | |



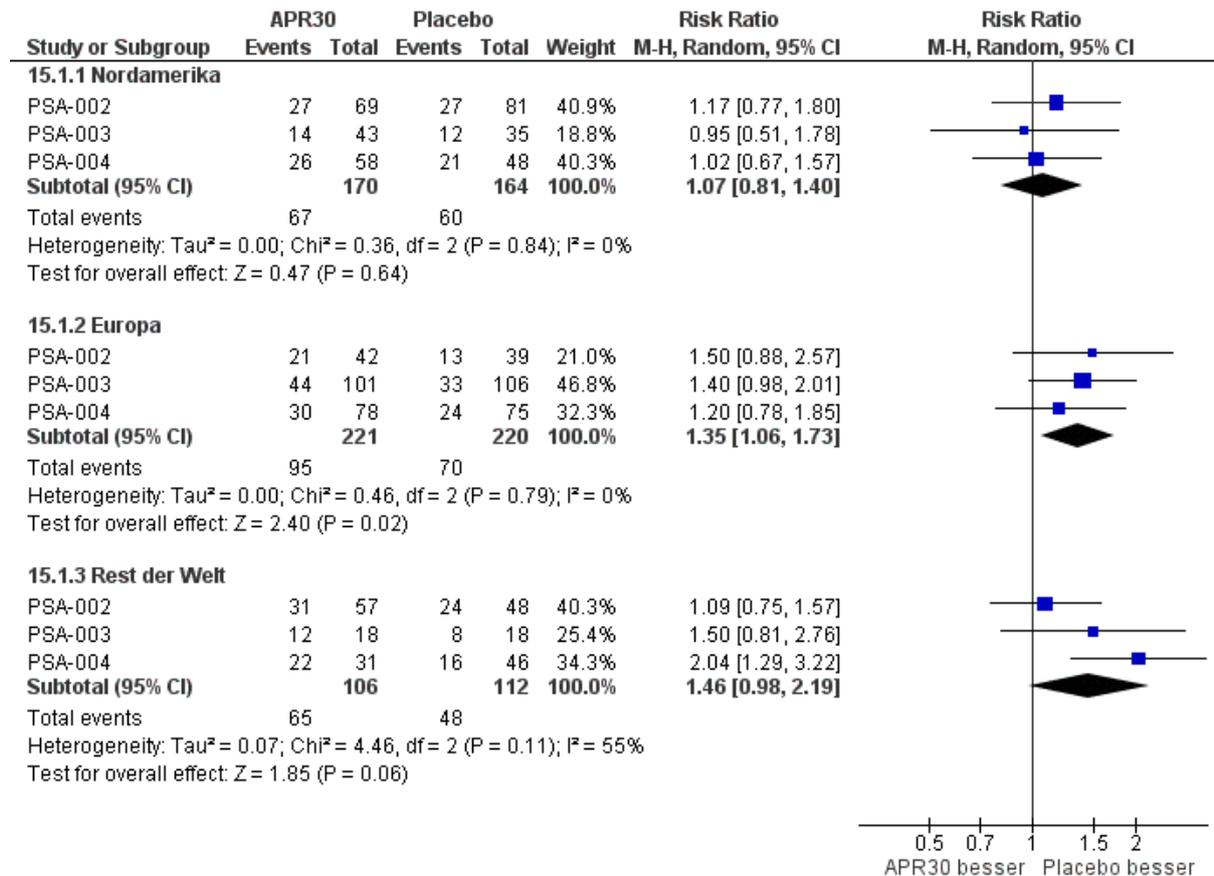
APR30: Apremilast 30 mg BID; PASI-75: 75%ige Verbesserung des PASI-Scores (Psoriasis Area and Severity Index);

Abbildung 40: Meta-Analyse für PASI-75 aus RCT stratifiziert nach Vortherapie, Apremilast versus Placebo

In den Subgruppen bezüglich Vortherapie gibt es einen Hinweis auf variierende Behandlungseffekte im Endpunkt PASI-75 (Interaktionstest: $p=0,1217$), der allerdings aufgrund der gleichgerichteten Effekte als nicht fazitrelevant gewertet wird. Sowohl für Patienten, die bereits mit Biologika behandelt wurden als auch für Patienten, die noch keine Biologika erhalten haben, lag ein numerischer Vorteil für den Apremilast-Arm im Erreichen eines PASI-75 vor. Für die Patienten ohne vorherige Biologika-Therapie war dieser Effekt signifikant.

Tabelle 4-60: Ergebnisse zum FACIT-F stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt)

| Studie | APR30 | | Placebo | | Behandlungseffek APR30 vs. Placebo | | |
|---|-------|--------------|---------|--------------|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ^a | OR [95%-KI] p-Wert ^a | ARR [95%-KI] p-Wert |
| Nordamerika | | | | | | | |
| PSA-002 | 69 | 27 (39,1) | 81 | 27 (33,3) | 1,17 [0,77; 1,80] 0,4607 | 1,29 [0,66; 2,51] 0,4614 | 6,9 [-8,1; 21,9] 0,3756 |
| PSA-003 | 43 | 14 (32,6) | 35 | 12 (34,3) | 0,95 [0,51; 1,78] 0,8720 | 0,93 [0,36; 2,38] 0,8721 | -0,5 [-21,2; 20,2] 0,9629 |
| PSA-004 | 58 | 26 (44,8) | 48 | 21 (43,8) | 1,02 [0,67; 1,57] 0,9116 | 1,04 [0,48; 2,26] 0,9115 | 2,6 [-16,2; 21,4] 0,7876 |
| Europa | | | | | | | |
| PSA-002 | 42 | 21 (50,0) | 39 | 13 (33,3) | 1,50 [0,88; 2,57] 0,1390 | 2,00 [0,81; 4,92] 0,1310 | 19,0 [-1,9; 40,0] 0,0900 |
| PSA-003 | 101 | 44 (43,6) | 106 | 33 (31,1) | 1,40 [0,98; 2,01] 0,0672 | 1,71 [0,97; 3,02] 0,0653 | 12,3 [-0,7; 25,4] 0,0664 |
| PSA-004 | 78 | 30 (38,5) | 75 | 24 (32,0) | 1,20 [0,78; 1,85] 0,4053 | 1,33 [0,68; 2,58] 0,4036 | 6,5 [-8,6; 21,6] 0,4107 |
| Rest der Welt | | | | | | | |
| PSA-002 | 57 | 31 (54,4) | 48 | 24 (50,0) | 1,0 [0,75; 1,57] 0,6556 | 1,19 [0,55; 2,57] 0,6541 | 4,1 [-14,9; 23,1] 0,6789 |
| PSA-003 | 18 | 12 (66,7) | 18 | 8 (44,4) | 1,50 [0,81; 2,76] 0,1935 | 2,50 [0,65; 9,65] 0,1837 | 22,8 [-8,2; 53,8] 0,1795 |
| PSA-004 | 31 | 22 (71,0) | 46 | 16 (34,8) | 2,04 [1,29; 3,22] 0,0021 | 4,58 [1,71; 12,27] 0,0024 | 36,3 [15,7; 56,8] 0,0024 |
| ^a Eigene Berechnung; APR30: Apremilast 30 mg BID; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Responder; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; Quelle: (Celgene Europe Limited, 2014a) | | | | | | | |



APR30: Apremilast 30 mg BID; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue;

Abbildung 41: Meta-Analyse für FACIT-F aus RCT stratifiziert nach Vortherapie, Apremilast versus Placebo

In den Subgruppen bezüglich geografischer Region gibt es einen Hinweis auf variierende Behandlungseffekte im Endpunkt FACIT-F (Interaktionstest: $p=0,1947$), der allerdings aufgrund der gleichgerichteten Effekte als nicht fazitrelevant gewertet wird. In allen Regionen lag ein numerischer Vorteil für den Apremilast-Arm vor. Für die Patienten in Europa war dieser Effekt signifikant.

Auch aus den Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE sowie Abbruch der Studienmedikation wegen UE ergaben sich keine fazitrelevanten Ergebnisse für die Subgruppenfaktoren Altersgruppe, Geschlecht, Region und Vortherapie (Celgene Europe Limited, 2014d; Celgene Europe Limited, 2014b). Gemäß European Public Assessment Report (EPAR) wurden in darüber hinausgehenden „Subgruppenanalysen der Phase 3 Studien in der Psoriasis-Arthritis [...] nach diversen intrinsischen und extrinsischen Subgruppenfaktoren (z.B. Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Region, Krankheitsgeschichte, vorherige Biologika-Therapien und Begleitmedikation) keine Bedenken bzgl. der Sicherheit identifiziert“ (Originaltext entnommen aus dem EPAR (European Medicines Agency, 2014): Subgroup analyses in the PSA Phase 3 Data Pool [...] by various

intrinsic/extrinsic factors (e.g., age, sex, race, ethnicity, region, medical history, prior biologic use, and concomitant medications) did not identify any safety concerns).

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

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Der medizinische Nutzen wird auf Basis der drei randomisierten kontrollierten Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 erhoben. Die betrachteten Nutzendimensionen sind Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit mit ihren weitergehenden Operationalisierungen. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt und diese im allgemeinen nicht tödlich verläuft, war Mortalität kein geplanter Endpunkt in den Studien. In den vorliegenden Phase-III-Studien wurde kein Todesfall in der betrachteten Population beobachtet.

Die Patientenpopulation dieser Studien entspricht der Zulassung.

Die Erhebung und Auswertung der Studienergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte an Woche 16. Die placebokontrollierte Phase der Studie dauerte bis Woche 24. Allerdings wurde bereits an Woche 16 den Patienten im Placebo-Arm die Möglichkeit eines *Early Escape* gegeben. Dies bedeutet, dass Patienten im Placebo-Arm, die in Woche 16 Non-Responder waren, d. h. keine Verbesserung in geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenken um mindestens 20% aufwiesen, in einem Verhältnis 1:1 zu 20 mg oder 30 mg Apremilast re-randomisiert wurden. Aufgrund dessen verblieben nach Woche 16 nur noch weniger als ein Drittel der Patienten (31,5% (156/496)) im Placebo-Arm und die Endpunkte wurden primär zum Zeitpunkt 16 Wochen ausgewertet, um einen fairen Vergleich zu gewähren. Non-Responder unter Apremilast an Woche 16 oder Woche 24 wurden weiter mit Apremilast behandelt. Im Anschluss an die 24-wöchige placebokontrollierte Phase erfolgte eine 28-wöchige aktive Behandlungsphase mit 20 mg bzw. 30 mg Apremilast.

Im vorliegenden Dossier werden für die Wirksamkeitsendpunkte an Woche 16 die Ergebnisse für den Apremilast 30 mg BID-Arm und den Placebo-Arm dargestellt. Alle Patienten, die randomisiert wurden und eine Studienmedikation erhalten haben, sind in diesen Analysen (FAS Population (Full Analysis Set)) enthalten. Für Patienten aller drei Studien mit vorliegenden Werten an Woche 52 (*observed cases*), die zu Beginn der Studie zu Apremilast 30 mg BID (zweimal täglich, lat. bis in die) randomisiert wurden, wurden die Wirksamkeitsdaten dargestellt. Die Sicherheitsdaten (unerwünschte Ereignisse) werden an Woche 16 für den Apremilast 30 mg BID-Arm und den Placebo-Arm dargestellt. Zusätzlich werden die Woche 52 Daten für die Patienten dargestellt, die zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie Apremilast 30 mg BID erhielten (*Safety*-Population). Dies sind zum einen Patienten, die bereits zu Studienbeginn auf Apremilast 30 mg BID randomisiert wurden, als auch Patienten, die an Woche 16 durch die Möglichkeit des *Early Escape* von Placebo auf

Apremilast 30 mg BID wechselten oder an Woche 24 gemäß Studiendesign von Placebo auf Apremilast 30 mg BID re-randomisiert wurden. Für die letzteren beiden Patienten-Gruppen werden nur die UE in der Analyse dargestellt, die nach Woche 16 bzw. Woche 24 also mit Beginn der Apremilast 30 mg BID Dosierung auftraten. In allen drei Gruppen wurden grundsätzlich die UE erfasst, die bis zu 28 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten.

Meta-Analysen wurden für die 16-wöchige placebokontrollierte Behandlungsphase über alle drei Studien PSA-002, PSA-003, PSA-004 durchgeführt. Meta-Analysen wurden mittels Random-Effekt- und Fixed-Effekt-Modellen analysiert, es wurden aber bei konsistenten Ergebnissen ausschließlich die Ergebnisse der Random-Effekt-Modelle dargestellt. Für dichotome Endpunkte mit konsistenten Ergebnissen hinsichtlich des RR, OR und ARR wurde metaanalytisch nur das RR mit dem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Darüber hinaus wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Sofern zwischen Meta-Analysen und Sensitivitätsanalysen Unterschiede bestanden, wurden die Sensitivitätsanalysen gesondert aufgeführt.

Morbidität

PsARC

Der Anteil der Patienten zu Woche 16 mit einer Verbesserung des PsARC war in allen drei Studien, verglichen mit Placebo, unter Apremilast höher (Gesamtrate: 49,1% versus 30,0%). In der Meta-Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Apremilast (RR [95%-KI]: 1,63 [1,37; 1,93], p-Wert: <0,00001). Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Eine klinisch relevante Verbesserung des PsARC hatten zu diesem Zeitpunkt 75,7% der Apremilast-Patienten.

Geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke

Für die Meta-Analyse der Änderung der Anzahl der geschwollenen Gelenke zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: -23,49% [-33,14; -13,84], p-Wert: <0,00001). Die mittlere Veränderung von Woche 16 zum Ausgangswert (SD) betrug -35,6% (68,4%) vs. -12,0% (81,5%).

Für die Meta-Analyse der Änderung der Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: -26,59% [-35,25; -17,93], p-Wert: <0,00001). Die mittlere Veränderung von Woche 16 zum Ausgangswert (SD) betrug -26,1% (67,3%) vs. -0,03% (66,2%).

Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten hinsichtlich der Veränderung der geschwollenen / druckschmerzempfindlichen Gelenke in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren und sich die Anzahl der geschwollenen Gelenke um 63,2% und die Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke um 49,8% verringerten.

Schmerzen-VAS

Der Anteil der Patienten zu Woche 16 mit einer Verbesserung der Schmerzen (VAS Verbesserung ≥ 10 mm) war in allen drei Studien, verglichen mit Placebo, unter Apremilast höher (Gesamtrate: 50,5% versus 38,7%). In der Meta-Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Apremilast (RR [95%-KI]: 1,30 [1,13; 1,50], p-Wert: $<0,0003$). Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Eine klinisch relevante Verbesserung der Schmerzen-VAS hatten 57,9% der Apremilast-Patienten zu diesem Zeitpunkt.

HAQ-DI

Für den HAQ-DI lagen in der Literatur sowohl 0,3 als auch 0,13 als mögliche MCID vor. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,3 Punkte nach 16 Wochen war in allen drei Studien unter Apremilast-Behandlung signifikant höher als unter Placebo-Behandlung (Gesamtrate: 36,4% versus 26,0%; RR [95%-KI]: 1,40 [1,16; 1,69], p-Wert: 0,0005). Auch der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,13 Punkte nach 16 Wochen war unter einer Apremilast-Behandlung in jeder der drei Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 größer als unter einer Placebo-Behandlung (Gesamtrate: 46,5% versus 36,5%). Die Meta-Analyse ergab einen signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 1,27 [1,10; 1,48], p-Wert: 0,002).

Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Eine klinisch relevante Verbesserung des HAQ-DI hatten 47,9% (Verbesserung $\geq 0,3$) bzw. 58,8% (Verbesserung $\geq 0,13$) der Apremilast-Patienten zu diesem Zeitpunkt.

PASI

Der Anteil der Patienten mit einem PASI-75 war zum Zeitpunkt 16 Wochen ebenso wie der Anteil Patienten mit einem PASI-50 unter Apremilast statistisch signifikant höher als unter Placebo (PASI-75: 22,1% vs. 5,2%; RR [95%-KI]: 3,96 [2,17; 7,26], $p < 0,00001$ bzw. PASI-50: 43,0% vs. 18,6%; 2,32 [1,57; 3,43], $p < 0,0001$). Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Zu diesem Zeitpunkt hatten 38,3% bzw. 58,0% der Apremilast-Patienten ein PASI-75 bzw. PASI-50-Ansprechen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 anhand der Patientenfragebögen HAQ-DI, FACIT-F und SF-36 erhoben. Der HAQ-DI dient zur Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität und wird im vorliegenden Dossier unter Morbidität dargestellt, da der körperliche Funktionstatus im Fokus steht.

FACIT-F

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F um mindestens 3,56 Punkte war zu Woche 16 in allen drei Studien, verglichen mit Placebo, unter Apremilast höher

(Gesamtrate: 45,7% versus 35,9%). Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 1,27 [1,09; 1,48], p-Wert: 0,002). Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Zu diesem Zeitpunkt hatten 49,5% der Apremilast-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des FACIT-F.

SF-36

Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ihres Wertes auf der SF-36-PCS um mindestens 2,5 Punkte nach 16 Wochen ergab die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil von Apremilast gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 1,27 [1,12; 1,43], p-Wert: 0,0002). Im Apremilast-Arm bzw. im Placebo-Arm erreichten bezüglich des SF-36-PCS in allen drei Studien 56,5% bzw. 44,6% eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 2,5 Punkte.

Im Apremilast-Arm bzw. im Placebo-Arm erreichten 37,4% bzw. 31,7% der Patienten bezüglich des SF-36-MCS eine Verbesserung um mindestens 2,5 Punkte nach 16 Wochen. Die Meta-Analyse zeigte einen starken Trend zugunsten von Apremilast, der allerdings nicht statistisch signifikant war (RR [95%-KI]: 1,18 [1,00; 1,40], p-Wert: 0,06). Hierbei ist anzumerken, dass die psychische Belastung in der Psoriasis-Arthritis direkt mit der Schwere der Hautsymptome assoziiert ist (Salaffi et al., 2009). Diese lag in der Studienpopulation mit einem durchschnittlichen PASI-Wert zu Beginn der Studien zwischen 7,6 bis 9,2 im relativ niedrigen Bereich lag, so dass eine signifikante Verbesserung schwer zu erreichen war.

Eine klinisch relevante Verbesserung des SF-36 hatten 67,9% (SF-36-PCS) bzw. 39,9% (SF-36-MCS) der Apremilast-Patienten an Woche 52.

Sicherheit

Apremilast zeigte eine statistisch signifikant erhöhte Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) zu Woche 16, die unter Berücksichtigung, dass hier ein aktiver Wirkstoff gegen Placebo verglichen wird, vergleichsweise gering ausfiel (55,7% vs. 44,2%; RR [95%-KI]: 1,26 [1,11; 1,43], p=0,0004). Die UE waren insgesamt zumeist von milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Behandlungswochen auf.

Die Gesamtrate der SUE war nach 16-wöchiger Apremilast-Behandlung geringer als unter Placebo (2,2% vs. 3,6%). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,63 [0,30; 1,35], p=0,23). Auch kam es durch die Behandlung mit Apremilast im Vergleich zur Behandlung mit Placebo nach 16 Wochen nicht zu signifikant vermehrten Abbrüchen der Studienmedikation wegen UE (6,4% vs. 4,0%; RR [95%-KI]: 1,59 [0,77; 3,28], p=0,21). In den drei Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 traten keine Todesfälle in der betrachteten Population auf.

Die Gesamtraten der UE, der SUE und der Abbrüche der Studienmedikation wegen UE stiegen von Woche 16 im Apremilast-Arm bis Woche 52 nur geringfügig an (Woche 16 / 52: UE: 55,7% / 69,6%, SUE: 2,2% / 5,7%, Abbrüche der Studienmedikation: 6,4% / 7,8%). Die

Patienten bekamen also nach Woche 16 nur noch selten ein entsprechendes UE, wenn sie dieses nicht bereits in den ersten 16 Wochen hatten. Dies bedeutet, dass auch die langfristige Gabe von Apremilast (52 Wochen) die UE Gesamtraten im Vergleich zu Woche 16 nur geringfügig erhöht, vor allem wenn berücksichtigt wird, dass sich der Beobachtungszeitraum im Vergleich zu Woche 16 mehr als verdreifacht.

Weitere unerwünschte Ereignisse

Es ergaben sich nur für wenige UE signifikante Unterschiede zwischen Apremilast und Placebo. Ein statistisch signifikanter Unterschied von Apremilast gegenüber Placebo trat zu Woche 16 bei Diarrhoe (16,5% vs. 2,8%; RR [95%-KI]: 5,59 [2,94; 10,64]; $p < 0,00001$), Nausea (14,9% vs. 4,6%; RR [95%-KI]: 3,18 [1,61; 6,27]; $p = 0,0009$), Erbrechen (4,0% vs. 0,8%; RR [95%-KI]: 4,69 [1,59; 13,81]; $p = 0,005$) und Kopfschmerzen (10,3% vs. 4,0%; RR [95%-KI]: 2,53 [1,53; 4,18]; $p = 0,0003$) auf. Diese UE waren zumeist milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Wochen der Behandlung auf (siehe auch European Public Assessment Report (European Medicines Agency, 2014): „These [gastrointestinal] adverse reactions generally occurred within the first 2 weeks of treatment and usually resolved within 4 weeks – Diese [gastrointestinalen] Nebenwirkungen traten im Allgemeinen in den ersten beiden Behandlungswochen auf und klangen innerhalb von 4 Wochen ab.“).

Keine signifikanten Unterschiede gab es für alle anderen UE. Dies beinhaltet Fatigue, Depressionen, Spannungskopfschmerzen, Gewichtsverlust, Infektionen aller Art (inklusive Infektionen der oberen Atemwege und opportunistischer Infektionen), suizidale Gedanken und Verhalten, schwere kardiale Ereignisse und maligne Erkrankungen. Auch gab es keine Hinweise für eine Erhöhung von in der Psoriasis-Arthritis gängigen Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie. Dies ist im besonderen Maße hervorzuheben, da in einem Vergleich Verum versus Placebo bzgl. der Sicherheit, ein Unterschied zuungunsten von Apremilast hätte erwartet werden können.

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

Subgruppen

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

gibt es auch keine Hinweise auf Teilpopulationen innerhalb der Zielpopulation, für die ein abweichender medizinischer Nutzen besteht.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

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

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

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | <Studie 1> | • | | • | • |
| 2 | <Studie 2> | • | | • | |
| | <Studie 3> | • | | • | |
| 1 | <Studie 4> | | • | • | • |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|------------|--|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja/nein/unklar> | <ja/nein/unklar> | <ja/nein/unklar> | <ja/nein/unklar> | <ja/nein/unklar> | <ja/nein> |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 Endpunkte – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für den datenbasierten Nachweis zum Ausmaß des Zusatznutzens wurden randomisierte, kontrollierte Studien berücksichtigt, deren Methodik internationalen Standards und evidenzbasierter Medizin entspricht. Die hier relevanten Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 entsprechen der Evidenzstufe Ib. Die Patientenpopulation der Studien entspricht der Zulassung.

Die klinischen Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 wurden anhand des *CONSORT-Statements* zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse weiterhin bezüglich der Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft.

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

Da die Studien hinsichtlich Patientenpopulation, Intervention, Studiendesign und Studienqualität sowie in der Operationalisierung der Endpunkte sehr ähnlich sind, konnten die Endpunkte mittels Meta-Analysen analysiert werden. Dies entspricht der Evidenzstufe 1a.

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

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Psoriasis-Arthritis ist eine den Patienten stark belastende chronisch-entzündliche und je nach Schwere rasch fortschreitende Autoimmunerkrankung der peripheren Gelenke und / oder der Wirbelsäule, die mit Schmerzen und Schwellungen der Gelenke einhergeht. Meist liegen außerdem psoriatische Hautläsionen und Nagelpsoriasis vor. Die krankheitsbedingten Symptome bringen funktionelle Einschränkungen der Motorik und Mobilität, eine hohe Einbuße an Lebensqualität sowie beträchtliche psychische Belastung mit sich (Olivieri et al., 2014).

Apremilast allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Celgene Europe Limited, 2015).

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

Die Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung bilden die drei randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a). Die Patientenpopulation dieser Studien entspricht der Zulassung. Der medizinische Nutzen wird jeweils anhand der Daten nach 16-wöchiger Behandlungsdauer abgeleitet.

Unterstützend werden für die Wirksamkeitsendpunkte die 1-Jahresdaten für die Patienten herangezogen, die zu Beginn der Studie auf den Apremilast 30 mg Arm randomisiert worden

waren und über 52 Wochen in der Studie mit Apremilast behandelt wurden (observed cases). Zusätzlich werden für alle Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt in den Studien Apremilast 30 mg BID erhalten hatten, die Sicherheitsendpunkte an Woche 52 dargestellt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-70 zusammengefasst und werden im Folgenden für jede Nutzenkategorie beschrieben.

Tabelle 4-70: Zusammenfassung der Ergebnisse

| Endpunkt | Woche 16 (APR30 vs Placebo) | Woche 52 (APR30) |
|---|---|-------------------------|
| | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert | Häufigkeit |
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | Keine Todesfälle innerhalb der Studiendauer | |
| Morbidität | | |
| PsARC | RR [95%-KI]: 1,63 [1,37; 1,93]; <0,00001 Häufigkeit: 49,1% versus 30,0% | 75,7% |
| Geschwollene Gelenke | MWD [95%-KI]: -23,49% [-33,14; -13,84]; <0,00001 -35,6% (68,4%) versus -12,0% (81,5%)* | -63,2% (62,6%)* |
| Druckschmerzempfindliche Gelenke | MWD [95%-KI]: -26,59% [-35,25; -17,93]; <0,00001 -26,1% (67,3%) versus -0,03% (66,2%)* | -49,8% (54,4%)* |
| Schmerzen-VAS | RR [95%-KI]: 1,30 [1,13; 1,50]; <0,0003 Häufigkeit: 50,5% versus 38,7% | 57,9% |
| HAQ-DI | | |
| - Verbesserung des HAQ-DI $\geq 0,3$ | RR [95%-KI]: 1,40 [1,16; 1,69]; 0,0005 Häufigkeit: 36,4% versus 26,0% | 47,9% |
| - Verbesserung des HAQ-DI $\geq 0,13$ | RR [95%-KI]: 1,27 [1,10; 1,48]; 0,002 Häufigkeit: 46,5% versus 36,5% | 58,8% |
| PASI | | |
| - Anteil mit PASI-75 | RR [95%-KI]: 3,96 [2,17; 7,26]; <0,00001 Häufigkeit: 22,1% versus 5,2% | 38,3% |
| - Anteil mit PASI-50 | RR [95%-KI]: 2,32 [1,57; 3,43]; <0,0001 Häufigkeit: 43,0% versus 18,6% | 58,0% |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| FACIT-F | | |
| - Verbesserung $\geq 3,56$ | RR [95%-KI]: 1,27 [1,09; 1,48]; 0,002 Häufigkeit: 45,7 versus 35,9 | 49,5% |
| SF-36 | | |
| - Verbesserung der PCS $\geq 2,5$ Punkte | RR [95%-KI]: 1,27 [1,12; 1,43]; 0,0002 Häufigkeit 56,5% versus 44,6% | 67,9% |
| - Verbesserung der MCS $\geq 2,5$ Punkte | RR [95%-KI]: 1,18 [1,00; 1,40]; 0,06 Häufigkeit 37,4% versus 31,7% | 39,9% |

| Sicherheit | | |
|---|---|-------|
| Gesamtrate unerwünschter Ereignisse | RR [95%-KI]: 1,26 [1,11; 1,43]; 0,0004 Häufigkeit 55,7% versus 44,2% | 69,6% |
| Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse | RR [95%-KI]: 0,63 [0,30; 1,35]; 0,23 Häufigkeit 2,2% versus 3,6% | 5,7% |
| Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führte | RR [95%-KI]: 1,59 [0,77; 3,28]; 0,21 Häufigkeit 6,4% versus 4,0% | 7,8% |
| UE, die zum Tode führten | Keine Todesfälle innerhalb der Studiendauer | |
| Diarrhoe | RR [95%-KI]: 5,59 [2,94; 10,64]; <0,00001 Häufigkeit 16,5% versus 2,8% | 15,5% |
| Nausea | RR [95%-KI]: 3,18 [1,61; 6,27]; 0,0009 Häufigkeit 14,9% versus 4,6% | 14,3% |
| Erbrechen | RR [95%-KI]: 4,69 [1,59; 13,81]; 0,005 Häufigkeit 4,0% versus 0,8% | 4,4% |
| Kopfschmerzen | RR [95%-KI]: 2,53 [1,53; 4,18]; 0,0003 Häufigkeit 10,3% versus 4,0% | 10,1% |
| Spannungskopfschmerz | RR [95%-KI]: nicht berechenbar Häufigkeit 0,4% versus 0,0% | 0,4% |
| Infektionen | RR [95%-KI]: 1,13 [0,86; 1,48]; 0,37 Häufigkeit 18,7% versus 16,6% | 29,5% |
| Opportunistische Infektionen | RR [95%-KI]: nicht berechenbar Häufigkeit 0,4% versus 0,0% | 0,3% |
| Infektionen der oberen Atemwege | RR [95%-KI]: 1,67 [0,77; 3,65]; 0,20 Häufigkeit 4,2% versus 2,4% | 7,8% |
| Nasopharyngitis | RR [95%-KI]: 1,69 [0,70; 4,04]; 0,24 Häufigkeit 2,8% versus 1,6% | 5,0% |
| Fatigue | RR [95%-KI]: 1,51 [0,36; 6,38]; 0,58 Häufigkeit 1,6% versus 1,0% | 2,2% |
| Depressionen | RR [95%-KI]: 0,62 [0,12; 3,21]; 0,57 Häufigkeit 0,4% versus 0,8% | 1,0% |
| Suizidale Gedanken und Verhalten | RR [95%-KI]: nicht berechenbar Häufigkeit: 0% versus 0% | 0,1% |
| MACE | RR [95%-KI]: nicht berechenbar Häufigkeit: 0% versus 0,2% | 0,3% |
| Gewichtsverlust | RR [95%-KI]: 2,09 [0,37; 11,69], 0,40 Häufigkeit 1,2% versus 0,4% | 1,5% |
| Bluthochdruck | RR [95%-KI]: 0,64 [0,28; 1,46], 0,29 Häufigkeit 1,8% versus 2,9% | 4,1% |
| Diabetes Mellitus Typ 2 | RR [95%-KI]: nicht berechenbar Häufigkeit: 0,2% versus 0% | 0,4% |

| | | |
|---|---|------|
| Hypercholesterinämie | RR [95%-KI]: 0,33 [0,03; 3,17], 0,34 Häufigkeit 0,0% versus 0,4% | 0,3% |
| Maligne Erkrankungen | RR [95%-KI]: nicht berechenbar Häufigkeit: 0,2% versus 0,4% | 0,3% |
| <p>* mittlere Verbesserung von Woche 16 bzw. 52 zum Ausgangswert (SD)</p> <p>SD: Standardabweichung; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARR: Absolute Risikodifferenz; MWD: Mittelwertdifferenz; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; FACIT-F : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; SF-36-PCS : 36-item Short Form Health Survey-Körperliche Summenskala; SF-36-MCS: 36-item Short Form Health Survey-Mentale Summenskala; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Fettdruck kennzeichnet statistisch signifikante Resultate</p> | | |

Mortalität

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

Morbidität

PsARC

Der PsARC ist ein speziell für die Psoriasis-Arthritis entwickelter Index zur Beurteilung des Therapieansprechens (Clegg et al., 1996; Mease et al., 2000) und ein für die Psoriasis-Arthritis validierter Endpunkt (Fransen et al., 2006). Letzteres wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs zur Vorbereitung der vorliegenden Nutzenbewertung (Beratungsanforderung 2014-B-005) bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). Seine Verwendung in der klinischen Praxis (Gossec et al., 2012b; Coates et al., 2013b) und in klinischen Studien wird empfohlen (European Medicines Agency, 2006). In den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 wurde eine leicht modifizierte Version des PsARC verwendet (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a). In dieser Version werden vom Arzt erhobene Elemente (globale Einschätzung der Krankheitsaktivität, Anzahl druckschmerzempfindlicher bzw. geschwollener Gelenke) mit der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten vereint. All diese Elemente sind patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). PsA-Patienten wurden als Responder klassifiziert, wenn sie in mindestens zwei der vier Parameter, davon wenigstens in einem Gelenkkriterium, eine Verbesserung erzielten und in keinem eine Verschlechterung eintrat (Verbesserung bzw. Verschlechterung definiert als Veränderung um $\geq 30\%$ bei den Joint-Counts bzw. ≥ 20 mm auf einer 100 mm-VAS bei der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Arzt bzw. Patient).

Die Meta-Analyse der drei placebokontrollierten Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 zeigte eine signifikante Verbesserung des PsARC gegenüber Placebo an Woche 16 (49,1% vs. 30,0%; RR [95%-KI]: 1,63 [1,37; 1,93]; $p < 0,00001$). Eine klinisch relevante Verbesserung des PsARC hatten 75,7% der Apremilast-Patienten an Woche 52.

Die Verringerung der Gelenkbeschwerden, insbesondere der damit einhergehenden Schmerzen (Mease et al., 2014), und die Verbesserung der Krankheitsaktivität, die durch die Apremilast-Behandlung erreicht wurde, sind für den Patienten gleichbedeutend mit einer Abschwächung schwerwiegender Symptome. Dadurch fallen den Patienten Tätigkeiten des täglichen Lebens, wie sich anzuziehen, wieder leichter, oder es werden diese erst wieder möglich.

Geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke

Sowohl für die Erhebung von geschwollenen als auch von druckschmerzempfindlichen Gelenken werden sogenannte Joint-Counts durchgeführt. Dabei wird die Anzahl der betroffenen Gelenke notiert. In den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 wurden 76 Gelenke hinsichtlich einer Schwellung und 78 Gelenke hinsichtlich ihrer Druckschmerzempfindlichkeit beurteilt (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a).

Die durch die Entzündungsreaktion verursachte Schwellung und Druckschmerzempfindlichkeit der Gelenke werden durch den Patienten direkt empfunden und schränken diesen ein. Daher ist der Endpunkt geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

In Bezug auf die prozentuale Veränderung der geschwollenen Gelenke nach der 16-wöchigen Behandlungsphase zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo (Mittlere Veränderung von Woche 16 zum Ausgangswert (SD): -35,6% (68,4%) vs. -12,0% (81,5%); MWD [95%-KI]: -23,49% [-33,14; -13,84]; $p < 0,00001$). Auch bezüglich der druckschmerzempfindlichen Gelenke ergab sich eine größere Reduktion im Apremilast-Arm als im Placebo-Arm (Mittlere Veränderung von Woche 16 zum Ausgangswert (SD): -26,1% (67,3%) vs. -0,03% (66,2%)). Der Unterschied war statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -26,59% [-35,25; -17,93]; $p < 0,00001$). Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten hinsichtlich der Veränderung der geschwollenen / druckschmerzempfindlichen Gelenke in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren und sich die Anzahl der geschwollenen Gelenke um 63,2% und die Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke um 49,8% verringerten.

Eine Therapie mit Apremilast ermöglicht demzufolge eine Abschwächung der schwerwiegenden Symptome geschwollene sowie druckschmerzempfindliche Gelenke. Vor allem durch die Reduktion der Schmerzen können die Patienten ihren Alltag wieder besser bewältigen.

Schmerzen-VAS

Zur Erhebung der Schmerzen wurde der Patient gebeten, eine Markierung auf einer 100 mm-VAS zu platzieren. Dabei steht die linke äußere Grenze der 100 mm-VAS für „kein Schmerz“ und die rechte äußere Grenze für „Schmerz so stark wie vorstellbar“. Erfasst wurde der Abstand von der linken äußeren Grenze in Millimetern. Für die Beurteilung der

Schmerzen des Patienten wurde eine MCID von 10 mm oder größere Veränderung (Reduktion) verglichen zum Ausgangswert angenommen.

Die Erfassung von Patienten mit einer Veränderung (Reduktion) der Schmerzen um mindestens 10 mm (gemessen anhand des 100 mm-VAS) ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Apremilast gegenüber Placebo zu Woche 16 (50,5% vs. 38,7%; RR [95%-KI]: 1,30 [1,13; 1,50]; $p < 0,0003$). Eine klinisch relevante Verbesserung der Schmerzen-VAS hatten 57,9% der Apremilast-Patienten an Woche 52.

Schmerz zählt unabhängig von der Erkrankung immer zu den patientenrelevanten Endpunkten, da Schmerz subjektiv erfahr- und einschätzbar ist. Für die aktive PsA wurde dies auch in der Beratung durch den G-BA bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b). Schmerzen gehören darüber hinaus zu den Empfindungen, die das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Betroffenen am stärksten beeinträchtigen. Die Ergebnisse zeigen im Apremilast-Arm der Studien einen gegenüber dem Placebo-Arm statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Schmerzen erfuhren. Dies entspricht einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und ist somit eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung.

HAQ-DI

Der körperliche Funktionsstatus wurde in den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen HAQ-DI erhoben (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a). Der HAQ-DI umfasst die acht Kategorien Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Gegenstände reichen, Greifen sowie allgemeine tägliche Aktivitäten. Es wird abgefragt, ob eine Tätigkeit ohne, mit geringer oder großer Schwierigkeit oder nicht ohne fremde Hilfe bewältigt werden kann, und die Antwort wird entsprechend mit einem Score von 0-3 bewertet. Der Gesamtscore errechnet sich als Mittelwert aus den höchsten Zahlenwerten, die jeweils für die acht unterschiedlichen Bereiche angegeben wurden. Es ergibt sich wiederum ein Wert von 0-3 (Bruce und Fries, 2003). Für die MCID des HAQ-DI bei der Psoriasis-Arthritis wurden unterschiedliche Schwellenwerte vorgeschlagen (Mease et al., 2004; Kwok und Pope, 2010; Mease et al., 2011). Verbesserungen um 0,30 bzw. 0,13 vom Ausgangswert wurden in den Apremilast-Studien als Schwellenwerte verwendet (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a).

Die körperliche Funktionsfähigkeit, gemessen anhand des HAQ-DI, ist in der Indikation Psoriasis-Arthritis ein patientenrelevanter Endpunkt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Er wird sowohl von der GRAPPA / OMERACT als auch von der EMA als geeignetes Messinstrument für die körperliche Funktionsfähigkeit erachtet (European Medicines Agency, 2006; Gladman et al., 2007).

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,3 Punkte nach 16 Wochen war unter einer Apremilast-Behandlung signifikant höher als unter einer Placebo-Behandlung (36,4% vs. 26,0%; RR [95%-KI]: 1,40 [1,16; 1,69]; $p = 0,0005$). Gleiches gilt für

den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,13 Punkte (46,5% vs. 36,5%; RR [95%-KI]: 1,27 [1,10; 1,48]; $p=0,002$). Eine klinisch relevante Verbesserung des HAQ-DI hatten 47,9% (Verbesserung $\geq 0,3$) bzw. 58,8% (Verbesserung $\geq 0,13$) der Apremilast-Patienten an Woche 52.

Durch die klinisch relevante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, die durch Apremilast erreicht wird, fallen dem Patienten alltägliche Dinge, wie die Körperpflege, selbständiges Essen oder Gehen, wieder leichter oder werden erst wieder ohne fremde Hilfe möglich; eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung.

PASI

Zur Bestimmung des PASI werden Intensität und Ausmaß der Hautmanifestationen vom Arzt für vier anatomisch unterschiedliche Regionen (Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten) separat beurteilt. Er gilt als das adäquateste Instrument zur Erfassung von psoriatischen Läsionen und damit zur Bestimmung des Schweregrades einer Plaque-Psoriasis-Erkrankung. Da bei der PsA die dermatologische Komponente der Erkrankung signifikant zur Krankheitslast beiträgt, ist die Patientenrelevanz der erhobenen Zielgröße auch in diesem Anwendungsgebiet gewährleistet.

Der Anteil der Patienten mit einem PASI-75 (= einer mindestens 75%igen Reduktion des PASI-Scores) war zum Zeitpunkt 16 Wochen ebenso wie der Anteil Patienten mit einem PASI-50 (= einer mindestens 50%igen Reduktion des PASI-Scores) unter Apremilast statistisch signifikant höher als unter Placebo (PASI-75: 22,1% vs. 5,2%; RR [95%-KI]: 3,96 [2,17; 7,26], $p<0,00001$ bzw. PASI-50: 43,0% vs. 18,6%; 2,32 [1,57; 3,43], $p<0,0001$).

Die Ergebnisse an Woche 52 zeigten in allen drei Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. Zu diesem Zeitpunkt hatten 38,3% bzw. 58,0% der Apremilast-Patienten ein PASI-75 bzw. PASI-50-Ansprechen.

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

Zusammenfassung zur Morbidität:

Typische Symptome der Psoriasis-Arthritis sind Entzündungen und starke Schmerzen in verschiedenen Gelenken der Patienten, die mit einer starken körperlichen Beeinträchtigung einher gehen. Psoriasis-Arthritis-Patienten leiden zudem unter psoriatischen Hautsymptomen. Apremilast zeigte in dieser Indikation eine signifikante Verbesserung in den patientenrelevanten Endpunkten PsARC, geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke, Schmerzen-VAS, HAQ-DI und PASI gegenüber Placebo. Dies ist gleichbedeutend mit einer Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer für die Patientinnen und Patienten

spürbaren Linderung der Erkrankung und einer relevanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit.

Aufgrund dieser Verbesserungen liegt ein bedeutsamer medizinischer Nutzen von Apremilast in der Nutzendimension Morbidität, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia, vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird über Patientenfragebögen zur Selbsteinschätzung erhoben. Die Erfassung erfolgt in der Regel über Abfrage der Teilbereiche physisches, psychisches, funktionales und soziales Wohlbefinden (Guyatt et al., 1993; Testa und Simonson, 1996). In den Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 wurde die Lebensqualität anhand der generischen Patientenfragebögen FACIT-F und SF-36 erhoben. Der HAQ-DI diente zur Beurteilung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (Celgene Corporation, 2013c; Celgene Corporation, 2013b; Celgene Corporation, 2013a). Dieser Endpunkt wird allerdings im vorliegenden Dossier als Morbiditätsendpunkt dargestellt, da hier der körperliche Funktionsstatus im Fokus steht.

FACIT-F

Der FACIT-F ist ein Patientenfragebogen, der die physischen und funktionellen Folgen der Fatigue misst. Der FACIT-F umfasst 13 Fragen, die jeweils auf einer 5-Punkte Likert-Skala (von 0 = "gar nicht" bis 4 = "sehr") bewertet werden. Der Gesamtscore kann damit Werte von 0 bis 52 erreichen, wobei höhere Werte ein geringeres Ausmaß der Fatigue bedeuten (Yellen et al., 1997). Der FACIT-F ist ein zuverlässiges und valides Instrument zur Messung der Fatigue bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (Chandran et al., 2007). Eine Veränderung des FACIT-Fatigue Gesamtscores um mindestens 3,56 Punkte wurde als MCID verwendet.

Da die Patienten die Fatigue direkt erleben und über den FACIT-F deren Auswirkung selbst berichten, handelt es sich beim FACIT-F um einen patientenrelevanten Endpunkt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die Meta-Analyse der drei Phase-III-Studien ergab zu Woche 16 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apremilast gegenüber Placebo hinsichtlich der Verbesserung des FACIT-F um mindestens 3,56 Punkte (45,7% vs. 35,9%; RR [95%-KI]: 1,27 [1,09; 1,48], p-Wert: 0,002). An Woche 52 hatten 49,5% der Apremilast-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des FACIT-F.

Aufgrund dieser klinisch relevanten Verbesserung der Fatigue empfinden die betroffenen Patienten ihre Erkrankung als weniger belastend, können wieder mehr an ihrem Arbeitsplatz leisten und ihr privates Leben besser bewältigen. Insgesamt kommt es daher zu einer bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität.

SF-36

Der SF-36 ist ein generischer Patientenfragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (Ware und Sherbourne, 1992). Es werden folgende 8 Subskalen gebildet: Körperliche

Funktionsfähigkeit, Soziale Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Psychisches Wohlbefinden, Emotionale Rollenfunktion, Vitalität und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Daraus können 2 Summenskalen berechnet werden. Die PCS (Körperliche Summenskala) schließt die Domänen-Scores für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die MCS (Mentale Summenskala) gehen die Domänen-Scores für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein.

Bei der Psoriasis-Arthritis ist sowohl die PCS, aufgrund der Gelenkbeschwerden, als auch die MCS, aufgrund der Scham über die Hauterscheinungen, patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die Meta-Analyse der drei Studien bezüglich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung der SF-36-PCS um mindestens 2,5 Punkte nach 16 Wochen zeigte im Apremilast-Arm eine signifikant höhere Rate als unter der Placebo-Behandlung (56,5% vs. 44,6%; RR [95%-KI]: 1,27 [1,12; 1,43]; $p=0,0002$). Die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung der SF-36-MCS zeigte einen starken Trend zugunsten von Apremilast, der allerdings nicht statistisch signifikant war (37,4% vs. 31,7%; RR [95%-KI]: 1,18 [1,00; 1,40]; $p=0,06$). Hierbei ist anzumerken, dass die psychische Belastung in der Psoriasis-Arthritis direkt mit der Schwere der Hautsymptome assoziiert ist (Salaffi et al., 2009), welche in den Studienpopulationen mit einem durchschnittlichen PASI-Wert zu Beginn der Studien zwischen 7,6 bis 9,2 nur im relativ niedrigen Bereich lag. Die Hauptbelastung der Patienten ergibt sich durch die krankheitsbedingten physischen Beeinträchtigungen, die durch Apremilast gemäß der SF-36-PCS signifikant verbessert wurden. Eine klinisch relevante Verbesserung des SF-36 hatten 67,9% (SF-36-PCS) bzw. 39,9% (SF-36-MCS) der Apremilast-Patienten an Woche 52.

Die klinisch relevante Verbesserung der SF-36-PCS, die durch die Behandlung mit Apremilast erreicht wird, spiegelt sich für den Patienten in einer besseren Gesundheitswahrnehmung und weniger Schmerzen wider. Zudem fällt es den Patienten wieder leichter ihrer Arbeit nachzugehen und alltägliche Aktivitäten, wie z. B. Treppensteigen oder Spaziergehen, auszuführen. Dadurch kommt es zu einer bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität.

Zusammenfassung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

Die Psoriasis-Arthritis wirkt sich signifikant negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus (Rapp et al., 1999; Gladman, 2009; Chang et al., 2011). Das primäre Ziel einer jeden Therapie der Psoriasis-Arthritis ist daher der langfristige Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität (Gossec et al., 2012b).

Durch die Behandlung mit Apremilast konnten die Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet in der Indikation Psoriasis-Arthritis eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreichen. Diese

Verbesserung wurde durch die Anwendung verschiedener Patientenfragebögen mehrfach unabhängig voneinander bestätigt.

Der FACIT-F ist ein Patientenfragebogen, der die physischen und funktionellen Folgen der Fatigue misst. Der SF-36 ist ein generischer Patientenfragebogen zur Erhebung der Lebensqualität und betrachtet sowohl die physische (PCS) als auch die mentale Komponente (MCS) der Lebensqualität. Die PCS ist bei Psoriasis-Arthritis Patienten, wegen der Gelenkbeteiligung und damit einhergehender Bewegungs- und Funktionseinschränkung, besonders relevant. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Hautbeteiligung bei der Psoriasis-Arthritis ist das Gefühl der Scham mehr oder weniger stark ausgeprägt, je nachdem wie stark die Hautsymptomatik als Beeinträchtigung wahrgenommen wird (Fortune et al., 1997). Damit verbunden kann die psychische Komponente und damit die Auswertung der MCS auch bei der Psoriasis-Arthritis von Bedeutung sein. Aufgrund der spürbaren Linderung der Symptome, die sich in der bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität äußert, liegt ein bedeutsamer medizinischer Nutzen von Apremilast in der Nutzendimension Lebensqualität, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia, vor.

Sicherheit

Apremilast zeigte eine statistisch signifikant erhöhte Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) zu Woche 16, die unter Berücksichtigung, dass hier ein aktiver Wirkstoff gegen Placebo verglichen wird, vergleichsweise gering ausfiel (55,7% vs. 44,2%; RR [95%-KI]: 1,26 [1,11; 1,43], $p=0,0004$). Die UE waren zumeist von milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Behandlungswochen auf.

Die Gesamtrate der SUE war nach 16-wöchiger Apremilast-Behandlung geringer als unter Placebo (2,2% vs. 3,6%). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,63 [0,30; 1,35], $p=0,23$). Auch kam es durch die Behandlung mit Apremilast im Vergleich zur Behandlung mit Placebo nach 16 Wochen nicht zu signifikant vermehrten Abbrüchen der Studienmedikation wegen UE (6,4% vs. 4,0%; RR [95%-KI]: 1,59 [0,77; 3,28], $p=0,21$). In den drei Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 traten keine Todesfälle in der betrachteten Population auf.

Die Gesamtraten der UE, der SUE und der Abbrüche der Studienmedikation wegen UE stiegen im Apremilast-Arm bis Woche 52 nur geringfügig an (Woche 16/52: UE: 55,7% / 69,6%, SUE: 2,2% / 5,7%, Abbrüche der Studienmedikation: 6,4% / 7,8%). Die Patienten bekamen also nach Woche 16 nur noch selten ein entsprechendes UE, wenn sie dieses nicht bereits in den ersten 16 Wochen hatten. Dies bedeutet, dass auch die langfristige Gabe von Apremilast (52 Wochen) die UE Gesamtraten im Vergleich zu Woche 16 nur geringfügig erhöht, vor allem wenn berücksichtigt wird, dass sich der Beobachtungszeitraum im Vergleich zu Woche 16 mehr als verdreifacht.

Ein statistisch signifikanter Unterschied von Apremilast gegenüber Placebo trat zu Woche 16 bei Diarrhoe (16,5% vs. 2,8%; RR [95%-KI]: 5,59 [2,94; 10,64]; $p<0,00001$), Nausea (14,9% vs. 4,6%; RR [95%-KI]: 3,18 [1,61; 6,27]; $p=0,0009$), Erbrechen (4,0% vs. 0,8%; RR [95%-KI]: 4,69 [1,59; 13,81]; $p=0,005$) und Kopfschmerzen (10,3% vs. 4,0%; RR [95%-KI]: 2,53

[1,53; 4,18]; $p=0,0003$) auf. Diese UE waren zumeist milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Wochen der Behandlung auf (siehe auch European Public Assessment Report (European Medicines Agency, 2014): „These [gastrointestinal] adverse reactions generally occurred within the first 2 weeks of treatment and usually resolved within 4 weeks – Diese [gastrointestinalen] Nebenwirkungen traten im Allgemeinen in den ersten beiden Behandlungswochen auf und klangen innerhalb von 4 Wochen ab.“).

Keine signifikanten Unterschiede gab es für alle anderen UE. Dies beinhaltet Fatigue, Depressionen, Spannungskopfschmerzen, Gewichtsverlust, Infektionen aller Art (inklusive Infektionen der oberen Atemwege und opportunistischer Infektionen), suizidale Gedanken und Verhalten, schwere kardiale Ereignisse und maligne Erkrankungen. Auch gab es keine Hinweise für eine Erhöhung von in der Psoriasis-Arthritis gängigen Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie. Dies ist im besonderen Maße hervorzuheben, da in einem Vergleich Verum versus Placebo bzgl. der Sicherheit, ein Unterschied zuungunsten von Apremilast hätte erwartet werden können.

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

Zusammenfassung zur Sicherheit:

Die bisherigen Therapieoptionen in der Psoriasis-Arthritis zeigen Einschränkungen in ihrer Verwendung durch die Gefahr von starken Nebenwirkungen, wie Nieren- oder Lebertoxizität, und dem Risiko von schweren/opportunistischen Infektionen während der Behandlung. Apremilast zeigt im zugelassenen Anwendungsgebiet in der Indikation Psoriasis-Arthritis ein gutes Sicherheitsprofil.

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

Lediglich gastrointestinale Nebenwirkungen und Kopfschmerzen traten im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger auf. Diese UE waren zumeist milder oder moderater Ausprägung und traten primär in den ersten Wochen der Behandlung auf.

Typische Nebenwirkungen anderer in der Indikation eingesetzter Therapeutika waren unter Apremilast nicht signifikant häufiger als unter Placebo. Auch bekannte Komorbiditäten der Psoriasis-Arthritis traten nicht gehäuft auf. Außerdem waren die UE-Raten von Apremilast im

Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis mit dem Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis vergleichbar, was zusätzlich das gute Sicherheitsprofil von Apremilast unterstützt.

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

Subgruppen

Subgruppenanalysen wurden für die Faktoren Altersgruppe, Geschlecht, Region und Vortherapie durchgeführt. Für die Berechnung der Interaktionen wurden die gepoolten Daten der PSA-002, PSA-003 und PSA-004 jeweils nach der 16-wöchigen placebokontrollierten Phase verwendet.

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

Zusammenfassung des Zusatznutzens von Apremilast:

Apremilast bewirkte in den klinischen Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 bei erwachsenen Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben durch eine signifikante Verbesserung schwerwiegender Symptome eine spürbare Linderung der Erkrankung und besitzt damit einhergehend einen bedeutsamen medizinischen Nutzen, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia.

Typische Symptome der Psoriasis-Arthritis sind Entzündungen und starke Schmerzen in verschiedenen Gelenken der Patienten, die mit einer schwerwiegenden körperlichen Beeinträchtigung einhergehen. Apremilast bewirkte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verringerung der Anzahl geschwollener (MWD [95% KI]: -23,49% [-33,14%, -13,84%], p-Wert: <0.00001) und druckschmerzempfindlicher Gelenke (MWD [95% KI]: -26,59% [-35,25%, -17,93%], p-Wert: <0.00001), wodurch sich die Motorik und Mobilität der Patienten verbesserte, was es ihnen ermöglichte ihren Alltag wieder eigenständiger bewältigen und bestimmen zu können. Dies zeigte sich auch in der signifikanten Verbesserung des Endpunktes PsARC (RR [95%-KI]: 1,63 [1,37; 1,93], p-Wert: <0,00001), in dem zusätzlich zur Ansprechrate der Gelenke auch die durch den Arzt und den Patienten ermittelte Krankheitsaktivität erfasst wird. Eine relevante Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus der Patienten durch Apremilast bestätigte zudem die Auswertung des HAQ-DI (MCID=0,3: RR [95%-KI]: 1,40 [1,16; 1,69], p-Wert: 0,0005). Über diesen Fragebogen wurde die Selbständigkeit der Patienten in Alltagssituationen ermittelt und so

eine signifikante Verbesserung in wichtigen Tätigkeiten wie der Körperpflege, dem Anziehen, Aufstehen, Essen, Greifen und allgemeinen täglichen Aktivitäten gezeigt. In den ersten 52 Wochen zeigte sich in allen drei in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien, dass die Patienten von einer andauernden Apremilast-Gabe auch über einen längeren Zeitraum profitieren. 75,7% bzw. 47,9% der Apremilast-Patienten zeigten an Woche 52 eine klinisch relevante Verbesserung des PsARC bzw. HAQ-DI (MCID: 0,3), und die Anzahl geschwollener und druckschmerzempfindlicher Gelenke verringerte sich um 63,2% bzw. 49,8%. Die signifikante Verbesserung der Schmerzbelastung der Patienten durch Apremilast konnte zusätzlich noch über die Verringerung des Schmerzen-VAS-Scores bestätigt werden. Apremilast bewirkte darüber hinaus eine signifikante Verbesserung der Hautsymptomatik, gemessen über die Verringerung der PASI-Werte, die für PsA Patienten neben ihren Gelenkbeschwerden eine zusätzliche physische und vor allem mentale Belastung darstellt.

Diese signifikante Verbesserungen schwerwiegender Symptome wirkten sich über die verbesserte Alltagsbewältigung und die Verringerung von Schmerzen direkt positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus. Dies wurde mit Hilfe des Fragebogens SF-36 ermittelt und ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo bestätigt. Patienten chronischer Erkrankungen, wie der Psoriasis-Arthritis, leiden auch häufig unter starker Müdigkeit, was zusätzlich die Lebensqualität negativ beeinflusst (Chandran et al., 2007). Hier bewirkt Apremilast eine signifikante Verbesserung der mit der PsA assoziierten Müdigkeit, was durch den Fragebogen FACIT-F gezeigt werden konnte. Auch an Woche 52 profitierten die Patienten in ihrer Lebensqualität von einer dauerhaften Apremilast-Gabe: 49,5% bzw. 67,9% der Apremilast-Patienten zeigten an Woche 52 eine Verbesserung im FACIT-F bzw. SF-36-PCS. Das primäre Ziel der Psoriasis-Arthritis Behandlung ist nach den Therapieempfehlungen der EULAR die Maximierung langfristiger gesundheitsbezogener Lebensqualität für den Patienten durch Symptomkontrolle sowie Normalisierung der körperlichen Funktionalität und sozialen Teilhabe. Die Verbesserungen der Endpunkte in den Nutzendimensionen Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen, dass dieses Ziel durch Apremilast erreicht werden kann.

Apremilast zeigte im zugelassenen Anwendungsgebiet ein gutes Sicherheitsprofil im Untersuchungszeitraum der eingeschlossenen Studien; lediglich die UE Diarrhoe, Nausea, Erbrechen und Kopfschmerz traten im Vergleich zu Placebo in den ersten 16 Wochen unter Apremilast häufiger auf. Diese UE traten primär in den ersten Behandlungswochen auf und waren mild bis moderat in ihrer Ausprägung. UE, wie z. B. Infektionen, Fatigue, Depressionen und maligne Erkrankungen, wurden im erfassten Zeitraum nicht signifikant häufiger unter Apremilast beobachtet als unter Placebo. Auch gab es keine Hinweise für eine signifikante Erhöhung in der PsA gängiger Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hypercholesterinämie.

Die gute Verträglichkeit wird weiterhin dadurch unterstrichen, dass nur 6,4% der Patienten im Interventionsarm in den ersten Behandlungswochen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen (Placebo-Arm: 4,0%; statistisch nicht signifikant unterschiedlich). Dies ist im besonderen Maße hervorzuheben, da in einem Vergleich Verum

versus Placebo bzgl. der Sicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Apremilast hätte erwartet werden können. Auch nach 52 Wochen erhöhte sich die Rate der Therapieabbrüche aufgrund eines UE nur leicht auf 7,8%. Auch alle anderen erfassten UE-Raten stiegen im Zeitraum bis Woche 52 nur geringfügig an, vor allem wenn berücksichtigt wird, dass sich der Beobachtungszeitraum im Vergleich zu Woche 16 mehr als verdreifachte.

Apremilast erreicht somit eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit. Die Symptomlast der Patienten wurde durch die Verringerung der Gelenkbeschwerden und der damit einhergehenden Schmerzen deutlich gesenkt, was sich in einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt. Zusätzlich wirkt sich Apremilast deutlich positiv sichtbar auf das mit der Psoriasis-Arthritis assoziierte psoriatische Hautbild aus.

Demgemäß zeigen die Ergebnisse der Meta-Analyse der drei randomisierten, kontrollierten Studien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 in Anbetracht der Relevanz der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und der guten Verträglichkeit einen bedeutsamen medizinischen Nutzen für Apremilast, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia.

Der G-BA hat im Rahmen der Nutzenbewertung Biologika (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat (MTX) als zVT für die Darstellung des Zusatznutzens von Apremilast bestimmt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche und auch die Studienregisterrecherche zu Apremilast haben keine direkten Vergleichsstudien zu den als zVT definierten Biologika ergeben. Ein Zusatznutzen gegenüber der durch den G-BA bestimmten zVT ist daher auf Basis kontrollierter Vergleichsstudien gemäß der Verfahrensordnung nicht belegbar.

Ein wesentlicher Aspekt in der Behandlung der Psoriasis-Arthritis ist zum einen die häufige Unterdiagnose der Erkrankung durch den behandelnden Dermatologen und zusätzlich eine unzureichende Versorgung mit effektiven Therapeutika, selbst bei gestellter Diagnose: 63% der Psoriasis-Arthritis-Patienten aus Deutschland, die im Jahr 2012 an einer großen multinationalen Umfrage (MAPP-Umfrage) mit 3.426 Psoriasis-Patienten aus USA und Europa (406 aus Deutschland) teilnahmen, erhielten zu diesem Zeitpunkt nach eigener Aussage keine oder nur eine topische Behandlung, obwohl sie nach Empfehlungen der EULAR (Gossec et al., 2012b) und der GRAPPA (Ritchlin et al., 2009) mit einer systemischen Therapie behandelt werden sollten (Celgene GmbH, 2014; Lebwohl et al., 2014).

Darüber hinaus sind Psoriasis-Arthritis-Patienten mit den bisherigen Behandlungsoptionen häufig unzufrieden. Auswertungen der MAPP-Umfrage zufolge äußerte sich etwa die Hälfte aller Patienten besorgt über die langfristige Sicherheit, wenn es um den Einsatz von konventionellen systemischen Medikamenten oder Biologika geht. In Deutschland waren die Bedenken mit einem Anteil von 66% bezogen auf konventionelle orale Medikamente bzw. 62% bezogen auf Biologika deutlich ausgeprägter (Celgene GmbH, 2014; Lebwohl et al., 2014). Ein nicht unerheblicher Anteil der Anwender von klassischen bzw. biologischen systemischen Arzneimitteln hat bereits eine Therapie abgebrochen (57% bzw. 45%; unter

deutschen Psoriasis-Arthritis-Patienten 38% bzw. 48%), wobei am häufigsten Sicherheit und Verträglichkeit sowie mangelnde oder keine Wirksamkeit als Gründe angegeben wurden. 85% der internationalen und 86% der deutschen Patienten (90% der deutschen Psoriasis-Arthritis-Patienten) berichteten außerdem, dass sie sich bessere Therapieoptionen wünschen. Dabei schreckt ein Drittel derer, die jemals Biologika bekommen haben (55% der deutschen Psoriasis-Arthritis-Patienten), aus Angst vor Injektionen oder invasiven Therapien zurück (Celgene GmbH, 2014; Lebwohl et al., 2014).

Da es sich bei der Psoriasis-Arthritis um eine chronische Erkrankung handelt, sind wirksame, sichere und verträgliche Therapieoptionen vonnöten, die von Ärzten und Patienten akzeptiert werden. Die insgesamt gute Wirksamkeit und Verträglichkeit, sowie die einfache Applikation als Tablette, sprechen für Apremilast als ein dauerhaft anzuwendendes Medikament für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis. Im Gegensatz zur Therapie mit Biologika ist vor einer Apremilast-Therapie keine Tuberkulostestung notwendig, da kein Risiko für eine Reaktivierung einer latenten Tuberkulose durch die Therapie mit Apremilast identifiziert wurde. Auch regelmäßige Laboruntersuchungen (wie z. B. Blutbild oder Leberenzymwerte) sind - anders als z. B. bei einer Therapie mit Methotrexat oder Leflunomid - während der Einnahme von Apremilast nicht indiziert, was Ärzte und Patienten entlastet. Zusätzlich ist bei der Therapie mit Apremilast, als niedermolekularer Wirkstoff, die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen das Medikament, die zu einem Nichtansprechen bzw. einem therapiebedingtem Wirksamkeitsverlust führen würde, nicht zu erwarten. Angesichts des chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden Charakters der Erkrankung ist die Eignung für die Langzeittherapie ein wichtiges Kriterium für eine erfolgreiche Behandlung.

Apremilast (Otezla[®]) als oral einzunehmendes Medikament mit neuartigem, immunmodulierendem Wirkmechanismus bietet somit eine effektive, nicht-invasive und gut verträgliche Behandlungsmöglichkeit der aktiven Psoriasis-Arthritis für erwachsene Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|
| Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | Zusatznutzen gegenüber der zVT kann nicht belegt werden. |

Apremilast erreicht eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit. Die Symptomlast der Patienten wird durch die Verringerung der Gelenkbeschwerden und der damit einhergehenden Schmerzen deutlich gesenkt, was sich in einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt. Zusätzlich wirkt sich Apremilast deutlich positiv sichtbar auf das mit der Psoriasis-Arthritis assoziierte psoriatische Hautbild aus.

Demgemäß zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse der drei Zulassungsstudien PSA-002, PSA-003 und PSA-004 in Anbetracht der Relevanz der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und der guten Verträglichkeit einen bedeutsamen medizinischen Nutzen von Apremilast, basierend auf einer Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia.

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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴,

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

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

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

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

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-72: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen

| Studie | Titel | Datenquelle |
|---------|---|---|
| PSA-002 | A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis | Studienprotokoll (Amendment 6) (Celgene Corporation, 2012a) Studienbericht (Celgene Corporation, 2013c) Subgruppenanalysen (Celgene Europe Limited, 2014a; Celgene Europe Limited, 2014e; Celgene Europe Limited, 2014d; Celgene Europe Limited, 2014b) Registereinträge ClinicalTrials.gov [NCT01172938] (ClinicalTrials.gov, 2015d) ICTRP [EUCTR2010-018385-23-HU] (ICTRP Search Portal, 2015c); [NCT01172938] (ICTRP Search Portal, 2015d) EU CTR [2010-018385-23] (EU Clinical Trials Register, 2015d) PharmNet.Bund [2010-018385-23] (PharmNet.Bund, 2015b) |
| PSA-003 | A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis | Studienprotokoll (Amendment 4) (Celgene Corporation, 2012b) Studienbericht (Celgene Corporation, 2013b) Subgruppenanalysen (Celgene Europe Limited, 2014a; Celgene Europe Limited, 2014e; Celgene Europe Limited, 2014d; Celgene Europe Limited, 2014b) Registereinträge ClinicalTrials.gov [NCT01212757] (ClinicalTrials.gov, 2015c) ICTRP [NCT01212757] (ICTRP Search Portal, 2015f) EU CTR [2010-018386-32] (EU Clinical Trials Register, 2015c) PharmNet.Bund [2010-018386-32] (PharmNet.Bund, 2015a) |

| Studie | Titel | Datenquelle |
|---------|---|---|
| PSA-004 | A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion | Studienprotokoll (Amendment 4) (Celgene Corporation, 2012c) Studienbericht (Celgene Corporation, 2013a) Subgruppenanalysen (Celgene Europe Limited, 2014a; Celgene Europe Limited, 2014e; Celgene Europe Limited, 2014d; Celgene Europe Limited, 2014b) Registereinträge ClinicalTrials.gov [NCT01212770] (ClinicalTrials.gov, 2015b) ICTRP [EUCTR2010-019941-24-LT] (ICTRP Search Portal, 2015g); [NCT01212770] (ICTRP Search Portal, 2015e) EU CTR [2010-019941-24] (EU Clinical Trials Register, 2015b) PharmNet.Bund [2010-019941-24] (PharmNet.Bund, 2014) |

4.7 Referenzliste

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

- [1] Bogliolo, L., Crepaldi, G. & Caporali, R. 2012. Biomarkers and prognostic stratification in psoriatic arthritis. *Reumatismo*, 64, 88-98.
- [2] Bruce, B. & Fries, J. F. 2003. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *The Journal of rheumatology*, 30, 167-78.
- [3] Celgene Corporation. 2012a. Protocol 6 PSA-002 : A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis
- [4] Celgene Corporation. 2012b. Protocol 4 PSA-003 : A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis
- [5] Celgene Corporation. 2012c. Protocol 4 PSA-004 : A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion.
- [6] Celgene Corporation. 2013a. Clinical Trial Report PSA-004: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion.
- [7] Celgene Corporation. 2013b. Clinical Trial Report PSA-003: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis
- [8] Celgene Corporation. 2013c. Clinical Trial Report PSA-002: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis
- [9] Celgene Corporation. 2014. Apremilast Integrated Summary of Safety - Excerpt: Opportunistic Infection.
- [10] Celgene Europe Limited. 2014a. PSA-002, -003, -004 Subgruppenanalysen (Wirksamkeit).
- [11] Celgene Europe Limited. 2014b. PSA-002, -003, -004 Subgruppenanalysen (Sicherheit).
- [12] Celgene Europe Limited. 2014c. Compliance Rates PSA-002/003/004 Pooled Analyses (FAS).
- [13] Celgene Europe Limited. 2014d. PSA-002, -003, -004 Subgruppenanalysen p-Werte (Sicherheit).
- [14] Celgene Europe Limited. 2014e. PSA-002, -003, -004 Subgruppenanalysen p-Werte (Wirksamkeit).
- [15] Celgene Europe Limited. 2015. Fachinformation Otezla® 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2015.
- [16] Celgene GmbH. 2014. MAPP (Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) Befragung Deutschland. Stand: 01.12.2014.

- [17] Cella, D., Yount, S., Sorensen, M., et al. 2005. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 32, 811-9.
- [18] Chandran, V., Bhella, S., Schentag, C., et al. 2007. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 66, 936-9.
- [19] Chang, C. A., Gottlieb, A. B. & Lizzul, P. F. 2011. Management of psoriatic arthritis from the view of the dermatologist. *Nature reviews. Rheumatology*, 7, 588-98.
- [20] Clegg, D. O., Reda, D. J., Mejias, E., et al. 1996. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis and rheumatism*, 39, 2013-20.
- [21] ClinicalTrials.gov. 2015a. NCT01925768 - Titel: Safety and Efficacy Study of Apremilast to Treat Psoriatic Arthritis. Verfügbar: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01925768> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [22] ClinicalTrials.gov. 2015b. NCT01212770 - Titel: PALACE 3: Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis. Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212770> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [23] ClinicalTrials.gov. 2015c. NCT01212757 - Titel: PALACE 2: Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis. Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212757> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [24] ClinicalTrials.gov. 2015d. NCT01172938 - Titel: Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis. Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172938> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [25] Coates, L. C., FitzGerald, O., Gladman, D. D., et al. 2013a. Reduced joint counts misclassify patients with oligoarticular psoriatic arthritis and miss significant numbers of patients with active disease. *Arthritis and rheumatism*, 65, 1504-9.
- [26] Coates, L. C., Tillett, W., Chandler, D., et al. 2013b. The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology*, 52, 1754-7.
- [27] Dandorfer, S. W., Rech, J., Manger, B., et al. 2012. Differences in the patient's and the physician's perspective of disease in psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 42, 32-41.
- [28] Deandrade, J. R. & Casagrande, P. A. 1965. A SEVEN-DAY VARIABILITY STUDY OF 499 PATIENTS WITH PERIPHERAL RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis and rheumatism*, 8, 302-34.
- [29] Dworkin, R. H., Turk, D. C., Wyrwich, K. W., et al. 2008. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 9, 105-21.
- [30] EU Clinical Trials Register. 2015a. 2013-001590-25 - Titel: A Phase 3B, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of Apremilast (CC-10004) monotherapy in subjects with active plaque psoriatic arthritis. Verfügbar: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001590-25/HU> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [31] EU Clinical Trials Register. 2015b. 2010-019941-24 - Titel: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis

- and. Verfügbar: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019941-24/DE> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [32] EU Clinical Trials Register. 2015c. 2010-018386-32 - Titel: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Active Psoriatic Arthritis. Verfügbar: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018386-32/DE> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [33] EU Clinical Trials Register. 2015d. 2010-018385-23 - Titel: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. Verfügbar: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018385-23/DE> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [34] European Medicines Agency. 2006. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003413.pdf [Aufgerufen am 10.12.2014].
- [35] European Medicines Agency. 2014. EPAR - CHMP Assessment Report 20 November 2014 (Otezla®), mit Stand 09.02.2015 noch nicht auf der EMA-Homepage veröffentlicht.
- [36] Fortune, D. G., Main, C. J., O'Sullivan, T. M., et al. 1997. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *The British journal of dermatology*, 137, 755-60.
- [37] Fransen, J., Antoni, C., Mease, P. J., et al. 2006. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Annals of the rheumatic diseases*, 65, 1373-8.
- [38] Fries, J. F., Spitz, P., Kraines, R. G., et al. 1980. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 23, 137-45.
- [39] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-005 Psoriasis Arthritis. 26.02.2014.
- [40] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. Schriftliche Bestätigung der zVT zur Beratungsanforderung 2014-B-005/006 Psoriasis Arthritis und Plaque-Psoriasis; Schreiben vom 16.09.2014.
- [41] Gladman, D. D., Mease, P. J., Strand, V., et al. 2007. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*, 34, 1167-70.
- [42] Gladman, D. D. 2009. Psoriatic arthritis. *Dermatologic therapy*, 22, 40-55.
- [43] Gossec, L., Smolen, J. S., Gaujoux-Viala, C., et al. 2012a. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies - Online Supplement. Verfügbar: http://ard.bmj.com/content/suppl/2011/09/27/annrheumdis-2011-200350.DC1/annrheumdis-2011-200350_ds2.pdf [Aufgerufen am 11.12.2014].
- [44] Gossec, L., Smolen, J. S., Gaujoux-Viala, C., et al. 2012b. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Annals of the rheumatic diseases*, 71, 4-12.
- [45] Gottlieb, A., Korman, N. J., Gordon, K. B., et al. 2008. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview

- and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58, 851-64.
- [46] Guyatt, G. H., Feeny, D. H. & Patrick, D. L. 1993. Measuring health-related quality of life. *Annals of internal medicine*, 118, 622-9.
- [47] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, 327, 557-60.
- [48] Higgins, J. P. T. & Green, S. 2011. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. Chapter 9.5. Verfügbar: www.cochrane-handbook.org [Aufgerufen am 11.12.2014].
- [49] Husted, J. A., Gladman, D. D., Farewell, V. T., et al. 1997. Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*, 24, 511-7.
- [50] Husted, J. A., Tom, B. D., Schentag, C. T., et al. 2009. Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68, 1553-8.
- [51] ICTRP Search Portal. 2015a. NCT01925768 - Titel: Safety and Efficacy Study of Apremilast to Treat Psoriatic Arthritis. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01925768> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [52] ICTRP Search Portal. 2015b. EUCTR2013-001590-25-HU - Titel: A study to evaluate the effectiveness and safety of Apremilast in subjects with active psoriatic arthritis. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001590-25-HU> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [53] ICTRP Search Portal. 2015c. EUCTR2010-018385-23-HU - Titel: Phase 3 study to evaluate safety and effectiveness of oral Apremilast (CC-10004) in patients with Psoriatic Arthritis. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018385-23-HU> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [54] ICTRP Search Portal. 2015d. NCT01172938 - Titel: Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01172938> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [55] ICTRP Search Portal. 2015e. NCT01212770 - Titel: PALACE 3: Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212770> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [56] ICTRP Search Portal. 2015f. NCT01212757 - Titel: PALACE 2: Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212757> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [57] ICTRP Search Portal. 2015g. EUCTR2010-019941-24-LT - Titel: Phase 3 study to evaluate safety and effectiveness of oral Apremilast (CC-10004) in patients with Psoriatic Arthritis and a psoriasis lesion. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019941-24-LT> [Aufgerufen am 21.01.2015].
- [58] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013a. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis. Stand 28.06.2013. Verfügbar:

- https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf [Aufgerufen am 27.11.2014].
- [59] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013b. Allgemeine Methoden Version 4.1. Stand: 28.11.2013. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Aufgerufen am 27.11.2014].
- [60] Kavanaugh, A., Mease, P. J., Gomez-Reino, J. J., et al. 2014. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Annals of the rheumatic diseases*, 73, 1020-6.
- [61] Kwok, T. & Pope, J. E. 2010. Minimally important difference for patient-reported outcomes in psoriatic arthritis: Health Assessment Questionnaire and pain, fatigue, and global visual analog scales. *The Journal of rheumatology*, 37, 1024-8.
- [62] Lebwohl, M. G., Bachelez, H., Barker, J., et al. 2014. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 871-81 e1-30.
- [63] Leung, Y. Y., Ho, K. W., Zhu, T. Y., et al. 2010. Testing scaling assumptions, reliability and validity of medical outcomes study short-form 36 health survey in psoriatic arthritis. *Rheumatology*, 49, 1495-501.
- [64] Mease, P. J., Goffe, B. S., Metz, J., et al. 2000. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*, 356, 385-90.
- [65] Mease, P. J., Ganguly, R., Wanke, L., et al. 2004. How much improvement in functional status is considered important by patients with active psoriatic arthritis: applying the Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT) group guidelines [abstract]. *Annals of the rheumatic diseases*, 63 Suppl 1: SAT0015.
- [66] Mease, P. J., Antoni, C. E., Gladman, D. D., et al. 2005. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*, 64 Suppl 2, ii49-54.
- [67] Mease, P. J. 2011a. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Annals of the rheumatic diseases*, 70 Suppl 1, i77-84.
- [68] Mease, P. J. 2011b. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis care & research*, 63 Suppl 11, S64-85.
- [69] Mease, P. J., Woolley, J. M., Bitman, B., et al. 2011. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *The Journal of rheumatology*, 38, 2461-5.
- [70] Mease, P. J., Garg, A., Helliwell, P. S., et al. 2014. Development of criteria to distinguish inflammatory from noninflammatory arthritis, enthesitis, dactylitis, and spondylitis: a report from the GRAPPA 2013 Annual Meeting. *The Journal of rheumatology*, 41, 1249-51.

- [71] Mrowietz, U. & Reich, K. 2009. Psoriasis - neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie. *Dt. Ärzteblatt*, Jg. 106, 11-18.
- [72] Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., et al. 2011. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 9 Suppl 2, S1-104.
- [73] Olivieri, I., D'Angelo, S., Palazzi, C., et al. 2014. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nature reviews. Rheumatology*.
- [74] PharmNet.Bund. 2014. 2010-019941-24 - Titel: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion. Verfügbar: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=7&docId=1&_changebranch=true [Aufgerufen am 19.01.2015].
- [75] PharmNet.Bund. 2015a. 2010-018386-32 - Titel: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis. Verfügbar: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=7&docId=2&_changebranch=true [Aufgerufen am 19.01.2015].
- [76] PharmNet.Bund. 2015b. 2010-018385-23 - Titel: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. Verfügbar: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=7&docId=3&_changebranch=true [Aufgerufen am 19.01.2015].
- [77] Radtke, M. A., Reich, K., Blome, C., et al. 2009. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 23, 683-91.
- [78] Rapp, S. R., Feldman, S. R., Exum, M. L., et al. 1999. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41, 401-7.
- [79] Revicki, D. A., Menter, A., Feldman, S., et al. 2008. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health and quality of life outcomes*, 6, 75.
- [80] Ritchlin, C. T., Kavanaugh, A., Gladman, D. D., et al. 2009. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68, 1387-94.
- [81] Rosen, C. F., Mussani, F., Chandran, V., et al. 2012. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology*, 51, 571-6.
- [82] Salaffi, F., Carotti, M., Gasparini, S., et al. 2009. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health and quality of life outcomes*, 7, 25.
- [83] Salvarani, C., Olivieri, I., Pipitone, N., et al. 2006. Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biologic (TNF-alpha blocking) agents in the treatment of psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 24, 70-8.

- [84] Sampogna, F., Tabolli, S., Soderfeldt, B., et al. 2006. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36. *The British journal of dermatology*, 154, 844-9.
- [85] Skipka, G. & Bender, R. 2010. Intervention effects in the case of heterogeneity between three subgroups. Assessment within the framework of systematic reviews. *Methods of information in medicine*, 49, 613-7.
- [86] Sokoll, K. B. & Helliwell, P. S. 2001. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*, 28, 1842-6.
- [87] Spuls, P. I., Lecluse, L. L., Poulsen, M. L., et al. 2010. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *The Journal of investigative dermatology*, 130, 933-43.
- [88] Testa, M. A. & Simonson, D. C. 1996. Assessment of quality-of-life outcomes. *The New England journal of medicine*, 334, 835-40.
- [89] Walsh, J. A., McFadden, M. L., Morgan, M. D., et al. 2014. Work productivity loss and fatigue in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*, 41, 1670-4.
- [90] Ware, J. E., Jr. & Sherbourne, C. D. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*, 30, 473-83.
- [91] Weisman, S., Pollack, C. R. & Gottschalk, R. W. 2003. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *The Journal of dermatological treatment*, 14, 158-65.
- [92] Yellen, S. B., Cella, D. F., Webster, K., et al. 1997. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *Journal of pain and symptom management*, 13, 63-74.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 08.12.2010 | |
| Zeitsegment | 1980 to 2010 week 50 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Meglitinide/ | 848 |
| 2 | Nateglinide/ | 1686 |
| 3 | Repaglinide/ | 2118 |
| 4 | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. | 1069 |
| 5 | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. | 32 |
| 6 | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn. | 2854 |
| 7 | or/1-6 | 3467 |
| 8 | Diabetes mellitus/ | 224164 |
| 9 | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 91081 |
| 10 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 379777 |
| 11 | or/8-10 | 454517 |
| 12 | (random* or double-blind*).tw. | 650136 |
| 13 | placebo*.mp. | 243550 |
| 14 | or/12-13 | 773621 |
| 15 | and/7,11,14 | 719 |

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-73 (Anhang): Ovid: Suchstrategie MEDLINE

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

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

Tabelle 4-74 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Embase

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

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

Tabelle 4-75 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane-Datenbanken

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

Suchfilter Keine

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

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | Clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ct2/search |
| Datum der Suche | 13.01.2015 |
| Suchstrategie | (Arthritic psoriasis OR Psoriatic arthritis) AND (Apremilast OR CC-10004 OR Otezla) |
| Treffer | 11 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | WHO ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 13.01.2015 |
| Suchstrategie | Psoriatic arthritis OR Arthritic psoriasis [Condition] AND Apremilast OR Otezla [Intervention] AND ALL [Recruitment Status] |
| Treffer | 14 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 13.01.2015 |
| Suchstrategie | Psoriatic arthritis AND (Apremilast OR Otezla OR CC-10004) |
| Treffer | 7 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | PharmNet.Bund |
| Internetadresse | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| Datum der Suche | 13.01.2015 |
| Suchstrategie | ?Apremilast? [Active Substance] ODER ?CC-10004? [Active Substance] ODER ?Otezla? [Active Substance] ODER ?608141-41-9? [CAS-number] UND ?Psoriatic arthritis? [Medical Condition] (((ASUINN=?Apremilast"? OR ASUSUPPCODE=?Apremilast"? OR ASUODESCNAME=?Apremilast"?) OR (ASUINN=?CC- 10004"? OR ASUSUPPCODE=?CC-10004"? OR ASUODESCNAME=?CC-10004"?) OR (ASUINN=?Otezla"? OR ASUSUPPCODE=?Otezla"? OR ASUODESCNAME=?Otezla"?) OR ASUCASNR=?608141-41-9"?) AND (GIMEDCOND=?Psoriatic arthritis? OR GIMEDCONDLAY=?Psoriatic arthritis?) |
| Treffer | 3 |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant

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

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

Erklärung: Es wurde lediglich ein Artikel im Volltext gesichtet. Dieser Artikel wurde gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien als relevant erachtet. Alle anderen Artikel konnten bereits auf Grundlage des Titels/Abstracts ausgeschlossen werden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant

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

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

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Primär-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|----------------------------|-------------|---|--|
| Clinical Trials.gov | | | |
| 1 | NCT00456092 | Phase II Study With CC-10004 in Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00456092 | Falsche Dosierung von Apremilast; DMARD-Vorbehandlung kein Einschlusskriterium |
| 2 | NCT00521339 | Apremilast Safety and PK Study in Recalcitrant Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521339 | Falsche Patientenpopulation |
| 3 | NCT00604682 | Open-Label, Single-Arm Pilot Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of CC1004 in Subjects With Severe Plaque Type Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00604682 | Falsche Patientenpopulation, Studie war nicht randomisiert, falsche Dosierung von Apremilast, Studiendauer zu kurz |
| 4 | NCT01307423 | Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis (PsA). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307423 | DMARD-Vorbehandlung kein Einschlusskriterium |
| 5 | NCT01504113 | The Impact of Targeted Therapy on Microorganism in Patients With Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504113 | keine randomisierte Studie |
| 6 | NCT01690299 | Phase 3b Safety and Efficacy Study of Apremilast to Treat Moderate to Severe Plaque-plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690299 | Falsche Patientenpopulation |
| 7 | NCT01925768 | Safety and Efficacy Study of Apremilast to Treat Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925768 | Keine Ergebnisse vorhanden |

| Nr. | Primär-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----------------|----------------|--|--|
| 8 | NCT01988103 | Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) In Japanese Subjects With Moderate-To-Severe Plaque-Type Psoriasis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988103 | Falsche Patientenpopulation |
| Eudra CT | | | |
| 9 | 2006-004619-23 | A Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two dose regimens of CC-10004 in subjects with active psoriatic arthritis. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004619-23 | Falsche Dosierung von Apremilast, DMARD-Vorbehandlung kein Einschlusskriterium |
| 10 | 2010-020324-22 | A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis who.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020324-22 | DMARD-Vorbehandlung kein Einschlusskriterium |
| 11 | 2012-000859-14 | A phase 3b, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy, Study of the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004), Etanercept, and Placebo, In Subjects with Moderate to.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000859-14 | Falsche Patientenpopulation |
| 12 | 2013-001590-25 | A Phase 3B, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) Monotherapy in Subjects with Active Psoriatic Arthritis. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013- | Keine Ergebnisse vorhanden |

| Nr. | Primär-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------------------|------------------------|--|---|
| | | 001590-25 | |
| WHO ICTRP | | | |
| 13 | EUCTR2006-004619-23-BE | A Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two dose regimens of CC-10004 in subjects with active psoriatic arthritis. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004619-23-BE | Falsche Dosierung; DMARD-Vorbehandlung kein Einschlusskriterium |
| 14 | EUCTR2013-001590-25-HU | A study to evaluate the effectiveness and safety of Apremilast in subjects with active psoriatic arthritis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001590-25-HU | Keine Ergebnisse vorhanden |
| 15 | NCT00456092 | Phase II Study With CC-10004 in Psoriatic Arthritis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00456092 | Falsche Dosierung; DMARD-Vorbehandlung kein Einschlusskriterium |
| 16 | NCT01204138 | Concomitant Use of Apremilast for the Treatment of Active RA Despite TNF-Inhibition and Methotrexate- CATARA. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204138 | Falsche Patientenpopulation |
| 17 | NCT01250548 | The Controlled Trial of Apremilast for Rheumatoid Arthritis Treatment (CARAT). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250548 | Falsche Patientenpopulation |
| 18 | NCT01285310 | Study of Apremilast to Evaluate the Safety and Effectiveness for Patients With Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01285310 | Falsche Patientenpopulation |
| 19 | NCT01307423 | Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis (PsA). ICTRP. | DMARD-Vorbehandlung |

| Nr. | Primär-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|-----------------------------|
| | | 2014. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01307423 | kein Einschlusskriterium |
| 20 | NCT01925768 | Safety and Efficacy Study of Apremilast to Treat Psoriatic Arthritis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01925768 | Keine Ergebnisse vorhanden |
| 21 | NCT01988103 | Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) In Japanese Subjects With Moderate-To-Severe Plaque-Type Psoriasis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.01.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01988103 | Falsche Patientenpopulation |

Anmerkung: Psoriasis-Studien, die eine Teilpopulation mit Psoriasis-Arthritis enthalten, werden nicht berücksichtigt.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSA-002

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosierungen Apremilast im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | RCT, Phase III, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch <u>Placebokontrollierte Phase:</u> Dauer: 24 Wochen Woche 16: Placebo- Non-Responder (Verbesserung in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken <20%) wurden zu 20 mg BID oder 30 mg BID re-randomisiert. <u>Erhaltungsphase:</u> Dauer: 236 Wochen Unterteilung der Erhaltungsphase in zwei Abschnitte: <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte, doppelblinde, aktive Behandlungsphase von 28 Wochen • Offene, Langzeit-Sicherheitsphase von 4 Jahren |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | 1. Amendment (13. Mai 2010): <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Anforderungen an die Empfängnisverhütung: Erlaubnis von latexfreien Kondomen (ausgenommen natürliche/tierische Membranen); Femidome müssen Spermizide enthalten; Verwendung einer Portiokappe auf Anraten der Regulierungsbehörden nicht mehr erlaubt • Änderung der Fragebögen: EQ-5D hinzugefügt; Lizenzierte Versionen der MOS Sleep Scale und des BASDAI ersetzen die in Publikationen gefundenen Versionen • Hinzufügen der Ergebnisse von Studie CC-10004-PSA-001 zur Begründung des Phase 3 Protokolls • Übertragung von Notfall-Kontaktinformationen aus dem Protokoll in das Studienhandbuch des Prüfarztes • Klarstellung des Umgangs mit Patienten, denen im Early-Escape-Arm in Woche 16 Placebo oder Apremilast zugewiesen wurde |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Revision des Umstellungszeitpunktes der endgültigen „optimalen“ Dosis, von dem Zeitpunkt der Marktzulassung bis zum Zeitpunkt, an welchem die entblindeten Studiendaten diese Entscheidung unterstützten • Zusätzlicher Endpunkt ACR-70 • Schwerpunkt eher bei der Analyse der Fragebögen zur Lebensqualität als bei der Pharmaökonomie • Patienten, die an einer Bewertung der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik teilnehmen, müssen eine zusätzliche Einwilligungserklärung unterzeichnen • Festlegung der Bedingungen für Begleitmedikationen von Psoriasis-Arthritis ab Woche 52 <p>2. Amendment (2. August 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Sicherheitsinformationen aufgrund kürzlich abgeschlossener Psoriasis- und Psoriasis-Arthritis-Studien; Aufnahme der Änderungen in die Prüferinformation (Investigator Brochure Version 8 vom 18. Mai 2010) • Entfernung von Beschränkungen an Bedarfsmedikation durch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und narkotische Analgetika, ausgenommen innerhalb 48 Stunden vor einem Studienbesuch • Erweiterung der Ereignistabelle zur Beurteilung für jeden Studienbesuch • Klärung der Handhabung der Serumlipidwerte oberhalb der oberen Grenze des Normalbereichs • Erlaubnis der Erhöhung auf bis zu 25 mg parenterales MTX pro Woche • Erlaubnis der Erhöhung auf bis zu 325 mg Acetylsalicylsäure täglich zur Prophylaxe von Herz-Kreislaufkrankheiten • Erläuterung von Einschlusskriterium 6: Patienten müssen DMARD-Versager sein <p>3. Amendment (28. Januar 2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Protokollsprache • Änderung des Protokolls, um die Sprache rund um Verhütungsmethoden zu klären, um sicherzustellen, dass akzeptable Verhütungsmethoden angesichts der globalen Natur der Studien genau beschrieben werden. Hinzugefügt wurde |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>eine Erklärung, um sicherzustellen, dass eine entsprechend Aufklärung über Verhütungsmethoden durch den Prüfarzt vorgenommen wird</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokolländerung für Löschung der Daten der jährlichen Röntgenuntersuchung des Brustraumes; lokale Behandlungsrichtlinien bestimmen, wann die jährliche Röntgenuntersuchung des Brustraumes durchgeführt wird • Angleichung der Ausschlusskriterien für vorangegangene maligne Erkrankungen für die gesamte Phase 3; der Prüfarzt übernimmt die Verantwortung für die Bewertung der Eignung der Patienten aufgrund früherer erfolgreich behandelte Läsionen • Angleichung der Abbruchkriterien mit der InForm Datenbank <p>4. Amendment (10. Juni 2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur bzgl. der Celgene Studienleitung • Hinzunahme einer Gewichtsbestimmung beim Screening • Hinzunahme eines Serum-Schwangerschaftstest zu Studienbeginn (für gebärfähige Frauen) • Erläuterung der Verhütungsmethoden in Absatz 6.2; genaue Spezifizierung dieser in Absatz 7.2 • Klarstellung in Abschnitt 6.6.4 klinische Laborwerte; Mikroskopische Auswertung aller Urinproben • Modifikation des Einschlusskriterium 14; Aktualisierung des Geburtenkontrollkriterium für Frauen zur Verdeutlichung der erlaubten Verhütungsmethoden • Ergänzung einer Fußnote bei Einschlusskriterium 14; Die Verhütungsmethode muss voll wirksam sein bei Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation zum Zeitpunkt der Randomisierung • Modifikation des Einschlusskriterium 13; Aktualisierung des Geburtenkontrollkriterium für Männer verdeutlicht die Notwendigkeit der Verwendung von latexhaltigen oder latexfreien Kondomen • Beschreibender Text, wie Beginn- und Ende der SUE im SAE-Bericht aufzunehmen sind, wurde aus dem |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Formular gelöscht, da nicht mehr anwendbar</p> <p>5. Amendment (20. April 2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Kontaktinformationen des medizinischen Monitors • Änderung im Absatz 4.1 Studiendesign, im Absatz 8.3 Verabreichungswege und Schemata und im Absatz 10.1 Überblick, Verblindung des Standorts und der Patienten bis zum Abschluss der doppelblinden Phase in Woche 52 • Revision von Absatz 4.1 in Bezug auf den Ersatz des Safety Review Panel durch ein unabhängiges externes Data Monitoring Committee (DMC) • Änderung von Absatz 4.2 Studiendesign Begründung, Absatz 9.1 Zulässige Begleitmedikation und Absatz 9.2 Verbotene Begleitmedikation; Erlaubnis der Verwendung von topischen Kortikosteroiden, Retinoiden oder Vitamin-D-Analog-Präparaten und/oder Phototherapie nach dem Studienbesuch in Woche 52 für die Verschlechterung der Haut-Psoriasis • Hinzufügen einer Fußnote zu der UE Zeile in der Tabelle der Ereignisse, Abschnitt 5, (Tabelle 1 und 2), welche den Prüfarzt erinnert beim Auftreten von UE ggf. eine Vaskulitis-Bewertungen und/oder psychiatrische Bewertung durchzuführen • Revision der Aufklärung zur Empfängnisverhütung in Absatz 6.2 und Verschiebung der Fußnote aus Abschnitt 7.2 zu Abschnitt 6.2 • Hinzufügen des Abschnitt 6.6.3.1; Bewertung der Vaskulitis; Bereitstellung von Orientierungshilfen für den Prüfarzt • Hinzufügen des Abschnitt 6.6.3.2; Psychiatrische Bewertung; Leitlinien für den Prüfarzt zur Handhabung von Patienten mit Selbstmordgedanken, Selbstmordversuchen oder schweren psychischen Erkrankungen • Hinzufügen des Abschnitt 6.6.3.3 Risiko-Nutzen für langfristige aktive Behandlung; Leitlinien für den Prüfarzt bzgl. Röntgenaufnahmen der symptomatischen Gelenke • Änderung der Open-Label-Verpackung |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---------------------|---|
| | | <p>beschrieben in Absatz 6.10.1 und 8.5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Anmerkung in Absatz 7.2 Einschlusskriterium 14; Verweis zu Abschnitt 6.2 Aufklärung zur Empfängnisverhütung • Änderung des Ausdrucks „CRF“ zu „eCRF“, um widerzuspiegeln, dass die Studiendaten mittels elektronischer Prüfbögen (electronic Case Report Form (eCRF)) erfasst wurden <p>6. Amendment (03. Juli 2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung des primären Wirksamkeitsendpunkt (ACR-20) wurde in Woche 16 durchgeführt anstelle von Woche 24 • Beurteilung von Enthesitis und Daktylitis (bei Patienten dieser Erscheinungsformen der PsA zu Studienbeginn) als sekundäre Endpunkte anstelle von explorativ • Erhebung der sekundären Endpunkte in Woche 16 zusätzlich zu Woche 24 und Woche 52 • Die Reihenfolge der sekundären Endpunkte in den Wochen 16, 24 und 52 wurde geändert, um mit der geplanten Reihenfolge der statistischen Tests übereinzustimmen • Hinzufügen des modifizierten PsARC und der EULAR-Ansprechen als sekundäre Endpunkte • Hinzufügen des ACR-N als explorativer Endpunkt • Erhebung der Endpunkte zur Lebensqualität in Woche 16 zusätzlich zu Woche 24 und Woche 52 • Änderung in Absatz 9.1 Erlaubte Begleitmedikation; Erlaubnis zur Verwendung von systemischen Kortikosteroiden und DMARDs nach dem Studienbesuch in Woche 52 bei Verschlechterung der arthritischen Beschwerden der PsA • Aktualisierung der statistische Methoden zur Analyse der sekundären Endpunkte • Aktualisierung der statistische Methoden zur Analyse der Subgruppen • Zitate wurden eingefügt als Referenzen für die sekundären Endpunkte (modifizierter PsARC und EULAR-Ansprechen), welche im 6. Amendment hinzugefügt wurden |
| 4 | Probanden/Patienten | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre bei der Einverständniserklärung • Fähigkeit, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start der Studienprozeduren eingeholt werden musste • Patient kann die Auflagen des Protokolls erfüllen und an den geplanten Studienbesuchen teilnehmen • Dokumentierte Diagnose (beliebiges Kriterium) einer PsA von ≥ 6 Monaten Dauer • Erfüllte Einstufungskriterien für Psoriasis-Arthritis (CASPAR, Taylor, 2006) zum Zeitpunkt des Screenings • ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzhafte Gelenke, trotz früheren oder aktuellen Behandlung mit DMARDs (unzureichende Kontrolle von DMARDs gilt als Therapieversagen, Verlust der Versicherung-, Intoleranz, Nebenwirkungen oder Studienabbruch aus anderen Gründen) • Behandlung der Patienten erfolgte ambulant • Falls Patienten mit MTX, LEF oder SSZ für mindestens 16 Wochen mit einer stabilen Dosis behandelt wurden (oral MTX ≤ 25 mg/Woche; parenterale MTX ≤ 25 mg/Woche; LEF ≤ 20 mg/Tag; SSZ ≤ 2 g/Tag) für mindestens 4 Wochen vor dem Screening und bis zu Woche 24 der Studie wurde nach Woche 24 eine Reduzierung der DMARD-Dosis gestattet • Bei der Einnahme von oralen Kortikosteroiden war die Dosis stabil (Prednison ≤ 10 mg/Tag oder Ähnlichem) für mindestens einen Monat vor dem Screening • Bei der Einnahme von NSAR oder „narcotic analgesics“ war die Dosis mindestens zwei Wochen vor dem Screening stabil (bis zu Woche 24) • Schwach wirksame topische Kortikosteroide (Protokoll Anhang M oder lokal verfügbares Äquivalent) wurden als Hintergrundtherapie für die |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Behandlung von Psoriasis auf dem Gesicht, den Achselhöhlen und der Leistengegend erlaubt. Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut durften Kohle-Teer-Shampoo verwenden und/oder Salicylsäure. Eine nicht medizinische Hautcreme (z. B. Eucerin Creme) wurde nur für Körperläsionen gestattet. Keine dieser Behandlungen war innerhalb von 24 Stunden vor dem Studienbesuch gestattet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> – Leukozytenanzahl $\geq 3.000/\text{mm}^3$ ($\geq 3,0 \times 10^9/\text{L}$) und $< 14.000/\text{mm}^3$ ($< 14,0 \times 10^9/\text{L}$) – Thrombozyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \times 10^9/\text{L}$) – Serumkreatinin-Wert $\leq 1,5\text{mg/dL}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/L}$) – Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2 \times$ Obergrenze des Normbereichs – Gesamt-Bilirubin $\leq 2 \text{mg/dL}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/L}$) – Hämoglobin $\geq 9 \text{g/dL}$ ($\geq 5,6 \mu\text{mol/L}$) – Hämoglobin A1c $\leq 9,0\%$ • Frauen im gebärfähigen Alter hatten einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening und der Baseline. Die Patientinnen stimmen zu folgende Verhütungsmethoden für die Dauer der Studienbehandlung und für 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu verwenden. <ul style="list-style-type: none"> – Eine sehr effektive Form (nicht-orale hormonelle, Hormonspiralen (Intrauterinsysteme), Ligatur der Eileiter, Vasektomie) – Eine orale hormonale Verhütungsmethode plus eine zusätzliche Barriere-Methode (männliches oder weibliches latexhaltiges oder latexfreies Kondom, Diaphragma mit Spermizid-Gel, Femidome mit Spermizide, Portiokappe mit Spermizid) – Zwei Barriere-Methoden plus eine der folgenden: Diaphragma mit Spermizid-Gel, Femidome |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>mit Spermizid, Portiokappe mit Spermizid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer (inklusive vasektomierte) mussten bereit sein für die Dauer der Studienbehandlung und für 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung Kondome als Verhütungsmittel zu verwenden (Latexhaltige sowie latexfreie (z. B. Polyurethane) jedoch ausgenommen natürliche/tierische Membranen) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer relevanten (vom Prüfarzt festgelegt) Herz-, endokrinologischen, pulmonalen, neurologischen, psychiatrischen, Leber-, Nieren-, hämatologischen, immunologischen Erkrankung oder anderen wichtigen unkontrollierten Erkrankung • Jeder Zustand (einschließlich Laboranomalien) der für den Patienten ein inakzeptables Risiko darstellt wenn er an der Studie teilnimmt; jeder Zustand der die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigt • Relevante Anomalie bei dem 12-Kanal-EKG-Screening • Schwangere oder stillende Patientinnen • Vorgeschichte einer Allergie gegen einen der Bestandteile des Prüfprodukts • Hepatitis B Nachweis beim Screening • Hepatitis C Nachweis beim Screening • AST-Werte und/oder ALT-Werte >1,5-mal der Obergrenze und Gesamt-Bilirubin oberhalb der Obergrenze oder Albumin unterhalb des Normalwerts • Nachweis von HIV oder einer anderen angeborenen oder erworbenen Immunschwäche (z. B. allgemeine variable Immundefizienz) • Aktive Tuberkulose oder Vorgeschichte einer unvollständig behandelten Tuberkulose • Relevante Anomalie basierend auf der Röntgenaufnahme des Thorax (RT) mit mindestens posterior (PA) Ansicht (Röntgenaufnahme innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening oder während des Screening-Besuch). Eine zusätzliche laterale Ansicht wird dringend empfohlen, ist aber nicht erforderlich • Aktueller Drogenkonsum oder ein |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>vorangegangener Drogenmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Infektionen welche eine Behandlung mit oralen oder injizierbaren Antibiotika erfordert oder eine erhebliche Virus-oder Pilzinfektionen innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. Jede Behandlung einer solche Infektionen muss mindestens 4 Wochen vor dem Screening abgeschlossen worden sein • Vorgeschichte oder bestehende maligne Erkrankungen mit Ausnahme von behandeltem bzw. geheiltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom und zervikaler intraepithelialer Neoplasie oder lokal begrenztem Gebärmutterhalskarzinom • Große Operation (einschließlich Gelenkchirurgie) innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening oder geplante größere Operation innerhalb von 6 Monaten nach der Randomisierung • Erythrodermische, guttate, oder generalisierte pustulöse Psoriasis bei der Randomisierung • Topische Therapie für Psoriasis, außer in den Einschlusskriterien angegeben, innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung (einschließlich aber nicht auf topische Kortikosteroide oder topische Retinoide begrenzte Vitamin-D-Analog-Präparate, Tacrolimus, Pimecrolimus oder Anthralin) • Rheumatische Autoimmunerkrankung außer PsA, einschließlich systemischer Lupus erythematodes, Mischkollagenose, Sklerodermie, Polymyositis, oder Fibromyalgie • Funktionsklasse IV definiert durch die ACR Klassifikation des Funktionszustand der rheumatoiden Arthritis (Protokoll Anhang R) • Vorgeschichte oder aktuelle entzündliche andere Gelenkerkrankung als PsA (z. B. Gicht, reaktive Arthritis, RA, ankylosierende Spondylitis, Lyme-Borreliose) • Phototherapie innerhalb von 4 Wochen von der Randomisierung (d. h. UVB-Licht (UVB), psorale Ultraviolett-Licht-Therapie (PUVA)) • Verwendung von Adalimumab, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>Etanercept, Golimumab, Infliximab, Certolizumab Pegol oder Tocilizumab innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von Alefacept oder Ustekinumab innerhalb von 24 Wochen vor der Randomisierung • Vorherige Behandlung mit einer zelldepletierende Therapie (z. B. Rituximab, CAMPATH-, Anti-CD4, Anti-CD5, anti-CD3, anti-CD19 und anti-CD20) • Die Behandlung mit intravenösen Gamma-Globulin, Plasmapherese oder ProSORBA innerhalb von 6 Monaten nach Studienbeginn • Vorausgehende Behandlung mit alkylierenden Wirkstoffen wie Cyclophosphamid oder Chlorambucil, oder mit einer Bestrahlung des lymphatischen Gewebes • Vorherige Behandlung mit Apremilast • Therapieversagen von >3 Therapeutika für PsA (konventionell systemische DMARDs oder Biologika) oder >1 biologischen TNF-α-Inhibitor. <p>Patienten die eine Behandlung mit konventionell systemischen DMARDs oder Biologika aufgrund der Kosten, Sicherheitsgründen oder des Behandlungscomforts (wie Unbehagen mit den subkutane Injektionen) abgebrochen haben, dürfen nach angemessenem Washout an der Studie teilnehmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung jedes Prüfpräparats innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung oder 5 pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Halbwertszeiten |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 83 Zentren in 13 Ländern (Österreich, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Polen, Spanien, Großbritannien und Nordirland, Kanada, USA, Australien, Neuseeland, Russland, Südafrika) |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Doppelblinde Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • APR 20 BID Gruppe: Apremilast 20 mg BID • APR 30 BID Gruppe: Apremilast 30 mg BID • Placebo Gruppe: Placebo <p>Open-Label Phase:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • PBO/20 XO Gruppe: Apremilast 20 mg BID • PBO/30 XO Gruppe: Apremilast 30 mg BID |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Allgemeine Zielkriterien:</p> <p>Primär: Bewertung der Wirksamkeit von Apremilast 20 mg BID versus Apremilast 30 BID mg vs. Placebo anhand der Anzeichen und Symptome von PsA zu Woche 16</p> <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der drei Behandlungsarme während 24 Wochen Behandlung • Bewertung der Dauer der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Behandlungsregime während 52 Wochen Behandlung • Bewertung der Dauer der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Behandlungsregime während 5 Jahren Behandlung <p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Anteil der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, die ein ACR-20-Ansprechen in Woche 16 erreicht haben</p> <p>(ACR-20-Ansprechen in Woche 16: Erreichen einer Verbesserung des ACR von mindestens 20% des Ausgangswert bis Woche 16 (ACR: modified American College of Rheumatology criteria))</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Veränderung der körperlichen Funktion (HAQ-DI) vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten, welche die ACR-20-Ansprechrates nach 24 und 52 Wochen der Behandlung erreichten – Veränderung des SF-36v2 Score vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten, welche die modifizierte PsARC Ansprechrates nach 16, 24 und 52 Wochen erreichten – Veränderung der subjektiven |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Beurteilung der Schmerzen vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Veränderung des MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung bei Patienten mit schon bestehender Enthesiopathie – Veränderung des Dactylitis Severity Score vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung bei Patienten mit schon bestehender Daktylitis – Veränderung des Clinical Disease Activity Index (CDAI) Score vom Ausgangswert nach 16,24 und 52 Wochen Behandlung – Veränderung des 28-joint Disease Activity Score (DAS28) (CRP) vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Veränderung des FACIT-Fatigue vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten mit schon bestehender Enthesiopathie bei denen sich der MASES Score um $\geq 20\%$ verbessert hat nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten mit schon bestehender Daktylitis bei denen sich der Dactylitis Severity Score um ≥ 1 verbessert hat nach 16,24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten mit einer mittleren oder guten EULAR Ansprechrates nach 16,24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten, welche die ACR-50-Ansprechrates nach 16, 24 und 52 Wochen der Behandlung erreichten – Anteil der Patienten, welche die ACR-70-Ansprechrates nach 16, 24 und 52 Wochen der Behandlung erreichten – Anteil der Patienten mit schon bestehender Enthesiopathie bei denen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>sich der MASES Score zu 0 verbessert hat nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anteil der Patienten mit schon bestehender Daktylitis bei denen sich der Dactylitis Severity Score zu 0 verbessert hat nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Probanden in jeder Behandlungsgruppe (deren Psoriasis BSA zu Studienbeginn $\geq 3\%$ war) welche die PASI-75 Ansprechrates nach 16, 24 oder 52 Wochen Behandlung erreichten • Veränderung des BASDAI Score vom Ausgangswert zu Woche 16, 24 und 52 von Patienten mit vorbestehender axial Arthropathie und BASDAI Score ≥ 4 zu Studienbeginn • ACR-N nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung <p>Weitere Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung vom Ausgangswert in den individuellen ACR-Scores (TJC, SJC, subjektive umfassende Beurteilung der Krankheitsaktivität (PGA) (von den Patienten), umfassende Beurteilung der Krankheitsaktivität (EGA) und CRP (durch den Prüfarzt)) in den Wochen 16, 24, 40 und 52 • $\geq 0,13$ Punkte und $\geq 0,30$ Punkte Senkungen im HAQ-DI in den Wochen 16, 24, 40 und 52 • Veränderung vom SF-36v2 Gesamtscore und den einzelnen Komponenten zu Woche 16, 24 und 52 • $\geq 2,5$ Punkte Verbesserung im SF-36 Score und SF-36v2 PCS zu Woche 16, 24 und 52 • Kategoriale Veränderung vom Ausgangswert in CDAI in den Wochen 16, 24, 40 und 52 • Kategoriale Veränderung vom Ausgangswert in DAS28(CRP) in den Wochen 16, 24, 40 und 52 • Post hoc Analyse: <ul style="list-style-type: none"> – ≥ 10 mm-Reduktion auf der VAS in der Beurteilung von Schmerzen durch |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>den Patienten in den Wochen 16, 24, 40 und 52</p> <ul style="list-style-type: none"> – $\geq 3,56$-Punkte-Verbesserung des FACIT-Fatigue Score zu Woche 16, 24 und 52 – Anteil der Probanden in jeder Behandlungsgruppe, deren Psoriasis BSA zu Studienbeginn $\geq 3\%$ war, welche die PASI-50 Ansprechrate nach 16, 24 oder 52 Wochen Behandlung erreichten <p>Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Messung der systemischen Exposition von Apremilast und Messung von Plasma Biomarker in einer Subgruppe in jedem Arm während 24-wöchiger Behandlung • Entwicklung eines mechanistischen PK/PD-Modell, um Veränderungen in der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit und von Biomarkern zu bewerten <p>Zielkriterien Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des WLQ-25 Score in jeder Behandlungsgruppe nach 16, 24, oder 52 Wochen Behandlung • Veränderung des MOS Sleep Score in jeder Behandlungsgruppe nach 16, 24, oder 52 Wochen Behandlung • Veränderung des EQ-5D Score in jeder Behandlungsgruppe nach 16, 24, oder 52 Wochen Behandlung • Veränderung des WLQ-25 Score, MOS Sleep Score und EQ-5D Score in jeder Behandlungsgruppe nach 2, 3, 4 und 5 Jahren Behandlung <p>Sicherheits-Zielkriterien: Unerwünschte Ereignisse</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung des primären Wirksamkeitsendpunkt (ACR 20) wurde in Woche 16 durchgeführt anstelle von Woche 24 • Hinzufügen der ACR 70 • Hinzufügen des modifizierten PsARC und EULAR Response als sekundären Endpunkt • Änderung der Fragebögen zur Lebensqualität |
| 7 | Fallzahl | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Eine Gesamtzahl von ca. 165 Patienten pro Behandlungsgruppe bei einem 1:1:1 Zuteilungsverhältniss hatte eine Power von über 95% um die Überlegenheit (durch den Anteil der Patienten mit einer ACR-20 Ansprechrate) von Apremilast gegenüber Placebo zu zeigen.</p> <p>Für die Schätzung der Fallzahl und der Power wurde angenommen, dass (basierend auf der Phase 2 Studie CC-10004-PSA-001) die Placebogruppe eine Ansprechrate von 20% hat und eine Behandlungsdifferenz von 20 Prozentpunkten zugunsten von Apremilast zwischen einer Dosis Apremilast und Placebo auftritt. Die Berechnung basiert auf einem Chi-Quadrat-Test welcher mit dem Softwarepaket nQuery Version 6.01 durchgeführt wurde.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Es sind keine Zwischenanalysen vor der Analyse des primären Endpunktes geplant. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | IVRS |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Blockrandomisierung stratifiziert nach DMARD-Behandlung (ja/nein) welche sicherstellte, dass in der DMARD behandelten Gruppe mindestens 25 Patienten Leflunomide oder Sulfasalazine einnahmen |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Randomisierung durch den Prüfarzt bzw. den von ihm Bevollmächtigten |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | <p>a) Ja</p> <p>b) Ja</p> <p>c) Ja</p> |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die placebokontrollierte Phase umfasst Daten von 24 Wochen. Patienten die nach Woche 16 |

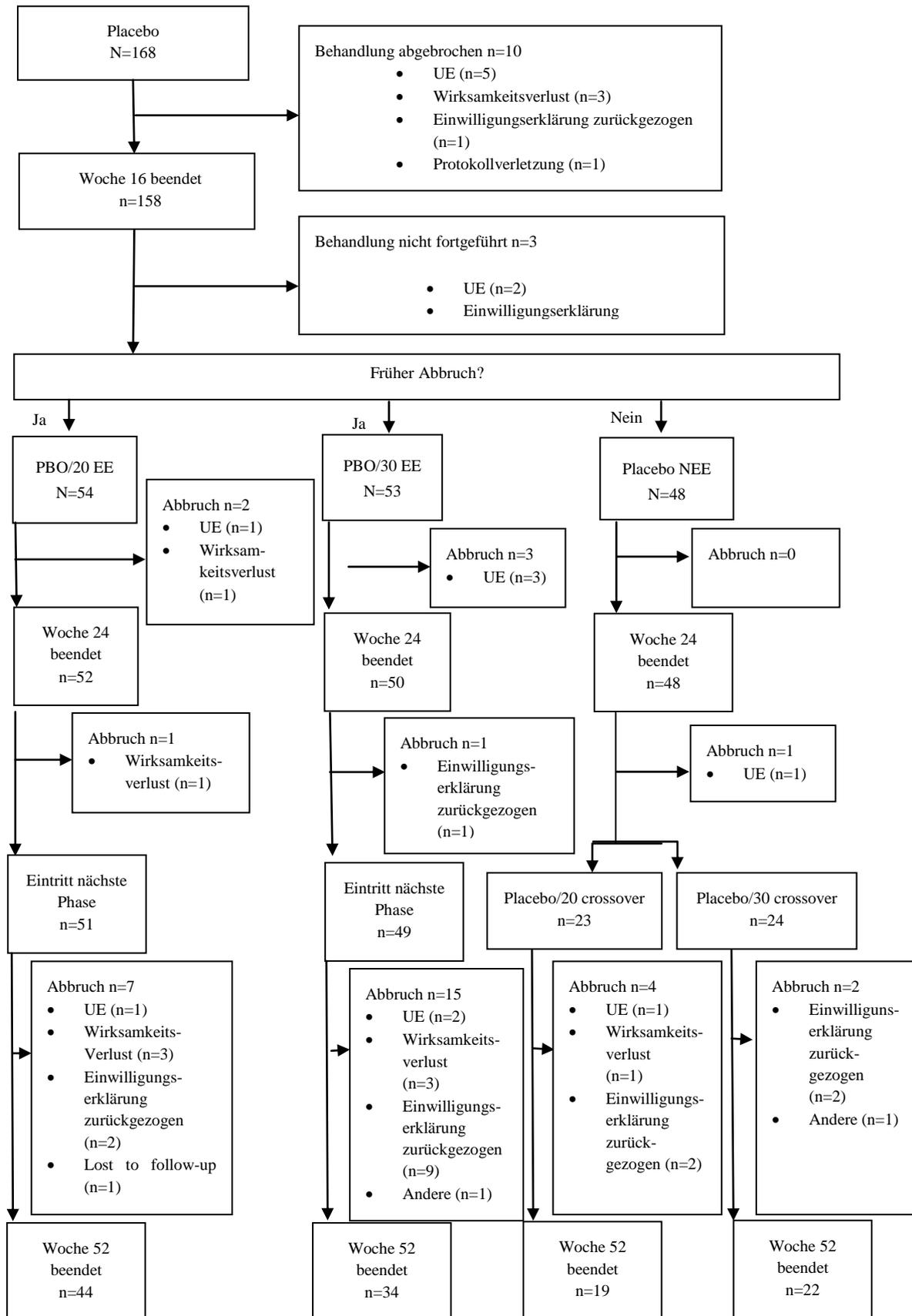
| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>den Early Escape erreichten, wurden 1:1 zu Apremilast 20 mg BID oder 30 mg BID randomisiert und von der Wirksamkeitsanalyse in Woche 24 ausgeschlossen.</p> <p>Die Erhaltungsphase umfasst Daten der mit Apremilast behandelten Patienten, d. h. für Patienten welche von Beginn an in einen der beiden Apremilast Arme (20/30 mg BID) randomisiert wurden, betrug die Behandlung 52 Wochen unter Apremilast, Patienten mit einem Early Escape an Woche 16 im Placebo Arm erhielten eine Behandlung von Woche 16 bis zu Woche 52. Placebo-Patienten ohne Early Escape an Woche 16 erhielten Apremilast von Woche 24 bis Woche 52.</p> <p>Populationen für die Wirksamkeitsanalyse</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u></p> <p>Das FAS (primäres Analyse-Set) für die placebokontrollierte Phase umfasst die Wochen 0-24. Das FAS bestand aus allen Patienten die gemäß Protokoll randomisiert wurden. Patienten welche fehlerhaft randomisiert wurden und keine Dosis Apremilast oder Placebo erhielten, wurden aus dem FAS ausgeschlossen; Patienten welche fehlerhaft randomisiert wurden, aber mindestens eine Dosis Apremilast oder Placebo erhielten wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen in welche sie randomisiert wurden. Für die FAS-Population war die Zuweisung in die Behandlungsgruppen entscheidend, unabhängig davon welche Medikation sie erhielten.</p> <p><u>Per Protokoll Set (PPS)</u></p> <p>Die (PP) Per-Protokoll-Population wurde zur Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt (ACR-20-Ansprechen in Woche 16) und einen sekundären Endpunkt (Veränderung des HAQ-DI Score in Woche 16) verwendet.</p> <p>Die PP-Population umfasste alle Patienten, welche in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, einen Veränderung der geschwollen und druckschmerzhaften Gelenke um mindestens einen Punkt zum Ausgangswert hatten, eine Veränderung in mindestens drei der fünf ACR Komponenten hatten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p><u>Apremilast-Patienten gemäß Randomisierung/ Re-Randomisierung (AAR) Population</u></p> <p>Verwendung für die Wirksamkeitsanalysen der Erhaltungsphase bis zu Woche 52. Die AAR Population bestand aus allen Patienten, welche zu Apremilast randomisiert oder re-randomisiert wurden (unabhängig vom Studienzeitpunkt an Woche 0, 16 oder 24). Für die AAR-Population war die Zuweisung in die Apremilast-Gruppen entscheidend, unabhängig davon ob sie Apremilast erhielten.</p> <p>Fehlende Werte</p> <p>Imputation durch Last Observation Carried Forward (LOCF) oder NRI</p> <p>Populationen für die Sicherheitsanalyse</p> <p><u>Safety Population</u></p> <p>Die Safety Population wurde für die Sicherheitsanalyse in der placebokontrollierten Phase verwendet. Sie beinhaltet alle Patienten welche mindestens eine Dosis Placebo oder Apremilast eingenommen haben. Für die Safety Population war die tatsächliche Einnahme der Studienpräparate entscheidend nicht die Randomisierung.</p> <p><u>AAT-Population</u></p> <p>Die AAT-Population wurde für die Sicherheitsanalyse in der Erhaltungsphase verwendet (bis zu Woche 52). Die AAT-Population bestand aus allen Patienten welche mindestens eine Dosis Apremilast erhielten. Im Unterschied zur AAR-Population war nicht die Randomisierung sondern die tatsächliche Einnahme von Apremilast entscheidend.</p> <p>Analyse des primären Endpunktes</p> <p>ACR 20 in Woche 16</p> <p>Überlegenheitsanalyse:</p> <p>Punktschätzer und Konfidenzintervalle der Differenz der ACR 20 Ansprechraten werden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Baseline DMARD-Kategorie (ja/nein) berechnet, bei Verwendung eines zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall-Ansatz.</p> <p>Eine Apremilast Dosis gilt als wirksam, wenn das Testergebnis im Vergleich zu der Dosis Placebo statistisch signifikant ist (Multiples Testen berücksichtigt).</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p>Bei den binären Endpunkten generell gleiche Analysemethoden wie für den primären Endpunkt</p> <p>ANCOVA Modell für Analyse der stetigen Endpunkte zu Woche 16 und Woche 24 (Multiples Testen berücksichtigt)</p> <p>Häufigkeitstabellen und Maßzahlen für explorative Endpunkte</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <p>Verwendung des Sicherheits-Analyse-Sets abhängig von der Studienphase</p> <p>Zusammenfassungen (Anzahl und Prozent) unerwünschter Ereignisse</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter <65 vs. ≥65 • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Rasse: weiß vs. nicht-weiß • Baseline Gewicht (<70, ≥70 bis <85, ≥85 bis <100, ≥100kg) • Baseline BMI (<25, ≥25 bis <30, ≥30 bis <35, ≥35 bis <40, ≥40kg/m²) • Region (Nord Amerika, Europa, Rest der Welt (inklusive Russland)) • Baseline DMARD-Gebrauch (ja (MTX, kein MZX)/nein) • Dauer der PsA (≤2, >2 bis ≤5, >5 bis ≤10, >10 Jahre) • Früherer DMARD-Gebrauch (nur konventionell systemische DMARDs (1, 2, ≥3 DMARDs), Biologika [ausgenommen frühere Biologika-Versager, frühere Biologika-Versager]) • Früherer DMARD-Gebrauch (einschließlich konventionell systemische DMARDs und Biologika) (1, 2, ≥3 DMARDs) |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>a) Placebo: 168 APR30 BID: 168</p> <p>b) Placebo: 168 APR30 BID: 168</p> <p>c) Placebo: 158 APR30 BID: 154</p> |

| Item^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|---|
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart unten |
| 14 | Aufnahme/Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung | Studienbeginn: 2. Juni 2010 Letzter Studienbesuch zu Woche 24: 26. März 2012 Letzter Studienbesuch zu Woche 52: 2. Oktober 2013 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde noch nicht beendet |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



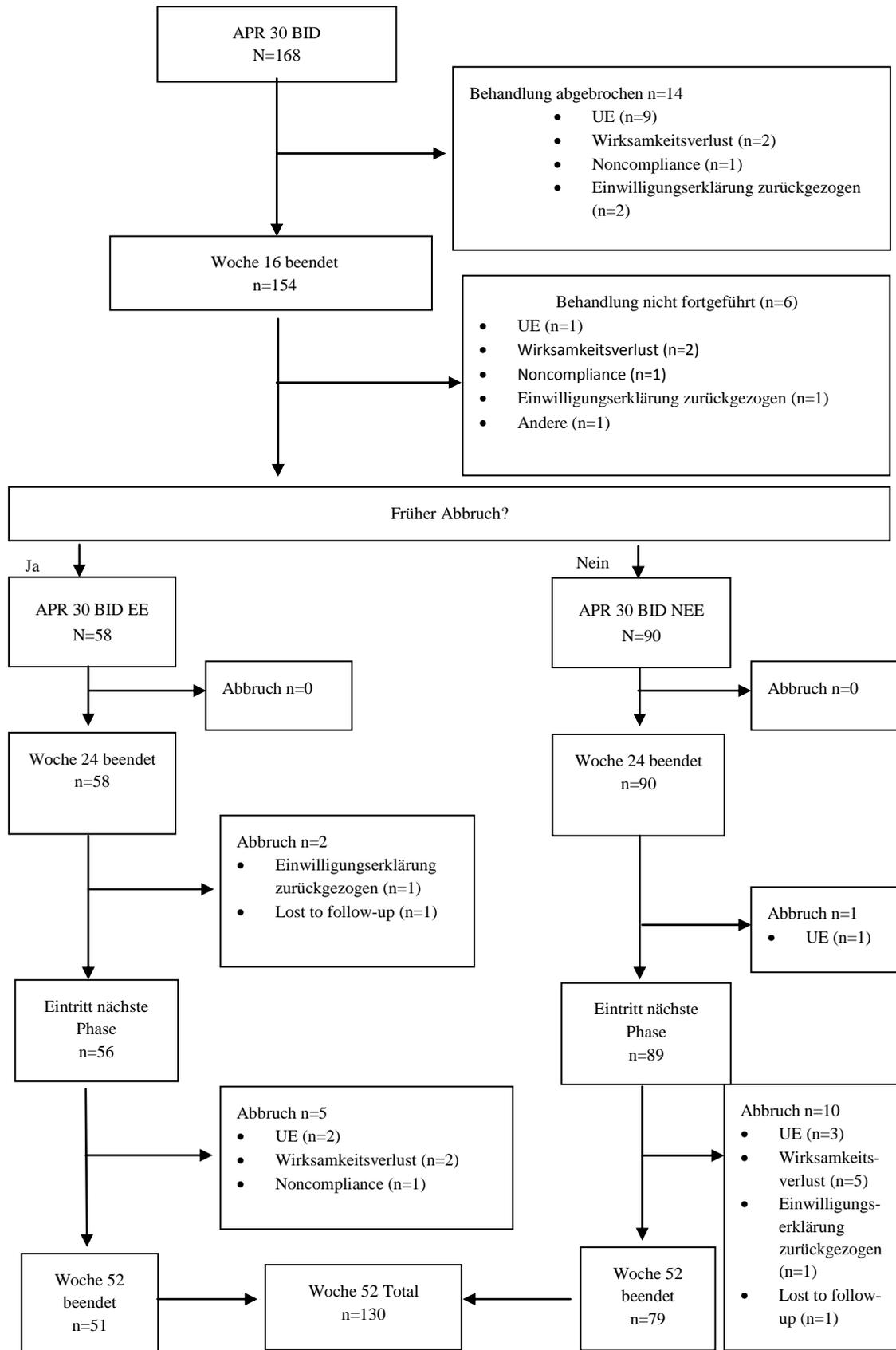


Abbildung 42 (Anhang): Flow-Chart zur Studie PSA-002

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSA-003

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosierungen Apremilast im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | RCT, Phase III, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch <u>Placebokontrollierte Phase:</u> Dauer: 24 Wochen Woche 16: Placebo, Non-Responder (Verbesserung in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken <20%) wurden zu 20 mg BID oder 30 mg BID re-randomisiert. <u>Erhaltungsphase:</u> Dauer: 236 Wochen Unterteilung der Erhaltungsphase in zwei Abschnitte: <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte, doppelblinde, aktive Behandlungsphase von 28 Wochen Offene, Langzeit–Sicherheitsphase von 4 Jahren |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | 1. Amendment (26. Januar 2011): <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Protokollsprache • Änderung des Protokolls, um die Sprache rund um Verhütungsmethoden zu klären, um sicherzustellen, dass akzeptable Verhütungsmethoden angesichts der globalen Natur der Studien genau beschrieben werden. Hinzugefügt wurde eine Erklärung um sicherzustellen, dass eine entsprechende Aufklärung über Verhütungsmethoden durch den Prüfarzt vorgenommen wird • Aufnahme des BSA (body surface area)-Kriterium verursacht durch die Plaque-Psoriasis • Protokolländerung für Löschung der Daten der jährlichen Röntgenuntersuchung der Brust; lokale Behandlungsrichtlinien bestimmen wann die jährliche Röntgenuntersuchung der Brust durchgeführt wird • Angleichung der Ausschlusskriterien für vorangegangene maligne Erkrankungen für die gesamte Phase 3; der Prüfarzt übernimmt die Verantwortung für die |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Bewertung der Eignung der Patienten aufgrund früherer erfolgreich behandelter Läsionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angleichung der Abbruchkriterien mit der InForm Datenbank <p>2. Amendment (10. Juni 2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur bzgl. der Celgene Studienleitung • Hinzunahme eines Serum-Schwangerschaftstest zu Studienbeginn (für gebärfähige Frauen) • Erläuterung der Verhütungsmethoden in Absatz 6.2; genaue Spezifizierung dieser in Absatz 7.2 • Klarstellung in Abschnitt 6.6.4; klinische Laborwerte durch mikroskopische Auswertung aller Urinproben • Modifikation des Einschlusskriterium 14; Aktualisierung des Geburtenkontrollkriterium für Frauen zur Verdeutlichung der erlaubten Verhütungsmethoden • Ergänzung einer Fußnote bei Einschlusskriterium 14; Die Verhütungsmethode muss voll wirksam sein bei Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation zum Zeitpunkt der Randomisierung • Modifikation des Einschlusskriterium 13; Aktualisierung des Geburtenkontrollkriterium für Männer verdeutlicht die Verwendung von latexhaltigen oder latexfreien Kondomen • Beschreibender Text, wie Beginn- und Ende der SUE im SAE-Bericht aufzunehmen sind wurde aus dem Formular gelöscht, da nicht anwendbar <p>3. Amendment (20. April 2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Kontaktinformationen des medizinischen Monitors • Änderung im Absatz 4.1 Studiendesign, im Absatz 8.3 Plan der Studienverwaltung und im Absatz 10.1 Überblick, Verblindung des Standorts und der Patienten bis zum Abschluss der doppelblind Phase in Woche 52 • Revision von Absatz 4.1 in Bezug auf den Ersatz des Safety Review Panel durch ein unabhängiges externes Data Monitoring Committee (DMC) • Änderung von Absatz 4.2 Studiendesign Begründung, Absatz 9.1 Zulässige Begleitmedikation und Absatz 9.2 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Verbotene Begleitmedikation; Erlaubnis der Verwendung von topischen Kortikosteroiden, Retinoiden oder Vitamin-D-Analog-Präparate und/oder Phototherapie nach dem Studienbesuch in Woche 52 für die Verschlechterung der Plaque-Psoriasis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer Fußnote zu der UE Zeile in der Tabelle der Ereignisse, Abschnitt 5, (Tabelle 1 und 2), welche den Prüfarzt erinnert beim Auftreten von UE ggf. eine Vaskulitis Bewertungen und/oder psychiatrische Bewertung durchzuführen • Revision der Aufklärung zur Empfängnisverhütung in Absatz 6.2 und Verschiebung der Fußnote aus Abschnitt 7.2 zu Abschnitt 6.2 • Hinzufügen des Abschnitt 6.6.3.1; Bewertung der Vaskulitis; Bereitstellung von Vorsorgeberatung für den Prüfarzt • Hinzufügen des Abschnitt 6.6.3.2; Psychiatrische Bewertung; Leitlinien für den Prüfarzt zur Handhabung von Patienten mit Selbstmordgedanken, Selbstmordversuchen oder schweren psychischen Erkrankungen • Hinzufügen des Abschnitt 6.6.3.3 Risiko-Nutzen für langfristige aktive Behandlung; Leitlinien für den Prüfarzt bzgl. Röntgenaufnahmen der symptomatischen Gelenke • Änderung der Open-Label-Verpackung beschrieben in Absatz 6.10.1 und 8.5 • Zusätzliche Anmerkung in Absatz 7.2 Einschlusskriterium 14; Verweis zu Abschnitt 6.2 Aufklärung zur Empfängnisverhütung • UE Tabelle fasst nur TEAEs zusammen Änderung des Ausdrucks „CRF“ zu „eCRF“ um widerzuspiegeln, dass die Studiendaten mittels elektronischer Prüfbögen (electronic Case Report Form (eCRF)) erfasst wurden <p>4. Amendment (03. Juli 2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung des primären Wirksamkeitsendpunkt (ACR 20) wurde in Woche 16 durchgeführt anstelle von Woche 24 • Beurteilung von Enthesitis und Daktylitis (bei Patienten dieser Erscheinungsformen der PsA zu Studienbeginn) als sekundäre Endpunkte |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>anstelle von explorativ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung der sekundären Endpunkte in Woche 16 zusätzlich zu Woche 24 und Woche 52 • Die Reihenfolge der sekundären Endpunkte in den Wochen 16, 24 und 52 wurde geändert um mit der geplanten Reihenfolge der statistischen Tests übereinzustimmen • Hinzufügen des modifizierten PsARC und der EULAR-Ansprechen als sekundäre Endpunkte • Hinzufügen des ACR-N als explorativer Endpunkt • Erhebung der Endpunkte zur Lebensqualität in Woche 16 zusätzlich zu Woche 24 und Woche 52 • Änderung in Absatz 9.1 Erlaubte Begleitmedikation; Erlaubnis zur Verwendung von systemischen Kortikosteroiden und DMARDs nach dem Studienbesuch in Woche 52 bei Verschlechterung der der arthritischen Beschwerden der PsA • Aktualisierung der statistische Methoden zur Analyse der sekundären Endpunkte • Aktualisierung der statistische Methoden zur Analyse der Subgruppen • Zitate wurden eingefügt als Referenzen für die sekundären Endpunkte (modifizierter PsARC und EULAR) welche im 6. Amendment hinzugefügt wurden |
| 4 | Probanden/Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre bei der Einverständniserklärung • Fähigkeit, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start der Studienprozeduren eingeholt werden musste • Patient kann die Auflagen des Protokolls erfüllen und an den geplanten Studienbesuchen teilnehmen • Dokumentierte Diagnose (beliebiges Kriterium) einer PsA von ≥ 6 Monaten Dauer • Erfülltes Einstufungskriterien für Psoriasis-Arthritis (CASPAR, Taylor, 2006) zum Zeitpunkt des Screenings |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druck-schmerzhaft Gelenke , trotz früheren oder aktuellen Behandlung mit DMARDs (unzureichende Kontrolle von DMARDs gilt als Therapieversagen, Verlust der Versicherung-, Intoleranz, Nebenwirkungen oder Studienabbruch aus anderen Gründen • Behandlung der Patienten erfolgte ambulant • Falls Patienten mit MTX, LEF oder SSZ für mindestens 16 Wochen mit einer stabilen Dosis behandelt wurden (oral MTX ≤ 25 mg/Woche; parenterale MTX ≤ 25 mg/Woche; LEF ≤ 20 mg/Tag; SSZ ≤ 2 g/Tag) für mindestens 4 Wochen vor dem Screening und bis zu Woche 24 der Studie wurde nach Woche 24 eine Reduzierung der DMARD-Dosis gestattet • Bei der Einnahme von oralen Kortikosteroiden war die Dosis stabil (Prednison ≤ 10 mg/Tag oder Ähnlichem) für mindestens einen Monat vor dem Screening • Bei der Einnahme von NSAR oder „narcotic analgesics“ war die Dosis mindestens zwei Wochen vor dem Screening stabil (bis zu Woche 24) • Schwach wirksame topische Kortikosteroide (Protokoll Anhang M oder lokal verfügbares Äquivalent) wurden als Hintergrundtherapie für die Behandlung von Psoriasis auf dem Gesicht, den Achselhöhlen und der Leistengegend erlaubt. Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut durften Kohle-Teer-Shampoo verwenden und/oder Salicylsäure. Eine nicht medizinische Hautcreme (z. B. Eucerin Creme) wurde nur für Körperläsionen gestattet. Keine dieser Behandlungen war innerhalb von 24 Stunden vor dem Studienbesuch gestattet • Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> – Leukozytenanzahl $\geq 3000/\text{mm}^3$ ($\geq 3,0 \times 10^9/\text{L}$) und $< 14.000/\text{mm}^3$ |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>($<14,0 \times 10^9/L$)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozyten $\geq 100.000/mm^3$ ($\geq 100 \times 10^9/L$) - Serumkreatinin-Wert $\leq 1,5 mg/dL$ ($\leq 132,6 \mu mol/L$) - Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2 \times$ Obergrenze des Normbereichs - Gesamt-Bilirubin $\leq 2 mg/dL$ ($\leq 132,6 \mu mol/L$) - Hämoglobin $\geq 9 g/dL$ ($\geq 5,6 \mu mol/L$) - Hämoglobin A1c $\leq 9,0\%$ <ul style="list-style-type: none"> • Frauen im gebärfähigen Alter hatten einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening und der Baseline. Die Patientinnen stimmen zu, folgende Verhütungsmethoden für die Dauer der Studienbehandlung und für 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu verwenden. <ul style="list-style-type: none"> - Eine sehr effektive Form (nicht-orale hormonelle, Hormonspiralen (Intrauterinsysteme), Ligatur der Eileiter, Vasektomie) - Eine orale hormonale Verhütungsmethode plus eine zusätzliche Barriere-Methode (männliches oder weibliches Latex- oder latexfreies Kondom, Diaphragma mit Spermizid-Gel, Femidome mit Spermizide, Portiokappe mit Spermizide) - Zwei Barriere-Methoden plus eine der folgenden: Diaphragma mit Spermizid-Gel, Femidome mit Spermizide, Portiokappe mit Spermizide • Männer (inklusive vasktomierte) mussten bereit sein für die Dauer der Studienbehandlung und für 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung Kondome als Verhütungsmittel zu verwenden (Latexhaltige- sowie latexfreie (z. B. Polyurethane) jedoch ausgenommen natürliche/ tierische Membranen) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer relevanten (vom |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Prüfarzt festgelegt) Herz-, endokrinologischen, pulmonalen, neurologischen, psychiatrischen, Leber-, Nieren-, hämatologischen, immunologischen Erkrankung oder anderen wichtigen unkontrollierten Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeder Zustand (einschließlich Laboranomalien) der für den Patienten ein inakzeptables Risiko darstellt wenn er an der Studie teilnimmt; jeder Zustand der die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigt • Relevante Anomalie bei dem 12-Kanal-EKG-Screening • Schwangere oder stillende Patientinnen • Vorgeschichte einer Allergie gegen einen der Bestandteile des Prüfprodukts • Hepatitis B Nachweis beim Screening • Hepatitis C Nachweis beim Screening • AST-Werte und/oder ALT-Werte >1,5-mal der Obergrenze und Gesamt-Bilirubin oberhalb der Obergrenze oder Albumin unterhalb des Normalwerts • Nachweis von HIV oder einer anderen angeborenen oder erworbenen Immunschwäche (z. B. allgemeine variable Immundefizienz) • Aktive Tuberkulose oder Vorgeschichte einer unvollständig behandelten Tuberkulose • Relevante Anomalie basierend auf der Röntgenaufnahme des Thorax (RT) mit mindestens posterior (PA) Ansicht (Röntgenaufnahme innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening oder während des Screening-Besuch). Eine zusätzliche laterale Ansicht wird dringend empfohlen, ist aber nicht erforderlich • Aktueller Drogenkonsum oder eine vorangegangener Drogenmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Bakterielle Infektionen welche eine Behandlung mit oralen oder injizierbaren Antibiotika erfordert oder eine erhebliche Virus-oder Pilzinfektionen innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. Jede Behandlung einer solche Infektionen muss mindestens 4 Wochen vor dem Screening abgeschlossen worden sein |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte oder bestehende maligne Erkrankungen mit Ausnahme von behandeltem bzw. geheiltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom und zervikaler intraepithelialer Neoplasie oder lokal begrenztem Gebärmutterhalskarzinom • Große Operation (einschließlich Gelenkchirurgie) innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening oder geplante größere Operation innerhalb von 6 Monaten nach der Randomisierung • Erythrodermische, guttate, oder generalisierte pustulöse Psoriasis bei der Randomisierung • Topische Therapie für Psoriasis, außer in den Einschlusskriterien angegeben, innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung (einschließlich aber nicht auf topische Kortikosteroide oder topische Retinoide begrenzte Vitamin-D-Analog-Präparate, Tacrolimus, Pimecrolimus oder Anthralin) • Rheumatische Autoimmunerkrankung außer PsA, einschließlich systemischer Lupus erythematodes, Mischkollagenose, Sklerodermie, Polymyositis, oder Fibromyalgie • Funktionsklasse IV definiert durch die ACR Klassifikation des Funktionszustand der Rheumatoiden Arthritis (Protokoll Anhang R) • Vorgeschichte oder aktuelle entzündliche andere Gelenkerkrankung als PsA (z. B. Gicht, reaktive Arthritis, RA, ankylosierende Spondylitis, Lyme-Borreliose) • Phototherapie innerhalb von 4 Wochen von der Randomisierung (d. h. UV-B-Licht (UVB), psorale Ultraviolett-Licht-Therapie (PUVA)) • Verwendung von Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Certolizumab Pegol oder Tocilizumab innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung • Verwendung von Alefacept oder Ustekinumab innerhalb von 24 Wochen vor der Randomisierung • Vorherige Behandlung mit einer zelldepletierende Therapie (z. B. Rituximab, CAMPATH-, Anti-CD4, Anti-CD5, anti-CD3, anti-CD19 und |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>anti-CD20)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung mit intravenösen Gamma-Globulin, Plasmapherese oder ProSORBA innerhalb von 6 Monaten nach Studienbeginn • Vorausgehende Behandlung mit alkylierenden Wirkstoffen wie Cyclophosphamid oder Chlorambucil, oder mit einer Bestrahlung des lymphatischen Gewebes. Vorherige Behandlung mit Apremilast • Therapieversagen von >3 Therapeutika für PsA (konventionell systemische DMARDs oder Biologika) oder >1 biologischen TNF-α-Inhibitor. • Patienten die eine Behandlung mit konventionell systemischen DMARDs oder Biologika aufgrund der Kosten, Sicherheitsgründen oder des Behandlungscomforts (wie Unbehagen mit den subkutane Injektionen) abgebrochen haben, dürfen nach angemessenem Washout an der Studie teilnehmen • Verwendung jedes Prüfpräparats innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung oder 5 pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Halbwertszeiten |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 84 Zentren in 16 Ländern (Belgien, Bulgarien, Tschechische Republik, Estland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Spanien, Großbritannien und Nordirland, Kanada, USA, Russland, Südafrika, Taiwan) |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Doppelblinde Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • APR 20 BID Gruppe: Apremilast 20 mg BID • APR 30 BID Gruppe: Apremilast 30 mg BID • Placebo Gruppe: Placebo <p>Open-Label Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBO/20 XO Gruppe: Apremilast 20 mg BID • PBO/30 XO Gruppe: Apremilast 30 mg BID |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) | <p>Allgemeine Zielkriterien:</p> <p>Primär: Bewertung der Wirksamkeit von Apremilast 20 mg BID versus Apremilast 30 mg BID vs. Placebo anhand der</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Anzeichen und Symptome von PsA zu Woche 16</p> <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der drei Behandlungsarme während 24 Wochen Behandlung • Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Behandlungsregime während 52 Wochen Behandlung • Bewertung der Dauer der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Behandlungsregime während 5 Jahren Behandlung <p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Anteil der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, die ein ACR-20-Ansprechen in Woche 16 erreicht haben (ACR-20-Ansprechen in Woche 16: Erreichen einer Verbesserung des ACR von mindestens 20% des Ausgangswert bis Woche 16 (ACR: modified American College of Rheumatology criteria))</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit zu Woche 16 und 24 • Wirksamkeit zu Woche 52 <ul style="list-style-type: none"> – Veränderung der körperlichen Funktion (HAQ-DI) vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten, welche die ACR-20-Ansprechrates nach 24 und 52 Wochen der Behandlung erreichten – Veränderung des SF-36v2 Score vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten, welche die modifizierte PsARC Ansprechrates nach 16, 24 und 52 Wochen erreichten – Veränderung der subjektiven Beurteilung der Schmerzen vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Veränderung des MASES Score vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung bei |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Patienten mit schon bestehender Enthesiopathie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Veränderung des Dactylitis Severity Score vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung bei Patienten mit schon bestehender Daktylitis – Veränderung des CDAI Score vom Ausgangswert nach 16,24 und 52 Wochen Behandlung – Veränderung des DAS28(CRP) vom Ausgangswert nach 16,24 und 52 Wochen Behandlung – Veränderung des FACIT-Fatigue vom Ausgangswert nach 16,24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten mit schon bestehender Enthesiopathie bei denen sich der MASES Score um $\geq 20\%$ verbessert hat nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten mit schon bestehender Daktylitis bei denen sich der Dactylitis Severity Score um ≥ 1 verbessert hat nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten mit einer mittleren oder guten EULAR Ansprechrates nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten, welche die ACR-50-Ansprechrates nach 16, 24 und 52 Wochen der Behandlung erreichten – Anteil der Patienten, welche die ACR-70-Ansprechrates nach 16, 24 und 52 Wochen der Behandlung erreichten – Anteil der Patienten mit schon bestehender Enthesiopathie bei denen sich der MASES Score zu 0 verbessert hat nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten mit schon bestehender Daktylitis bei denen sich der Dactylitis Severity Score zu 0 verbessert hat nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Probanden in jeder Behandlungsgruppe (deren Psoriasis BSA zu Studienbeginn $\geq 3\%$ war) welche die PASI-75 Ansprechrate nach 16, 24 oder 52 Wochen Behandlung erreichten • Veränderung des BASDAI Score vom Ausgangswert zu Woche 16, 24 und 52 von Patienten mit vorbestehender axial Arthropathie und BASDAI Score ≥ 4 zu Studienbeginn • ACR-N nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung <p>Weitere Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung vom Ausgangswert in den individuellen ACR-Scores (TJC, SJC, subjektive umfassende Beurteilung der Krankheitsaktivität (PGA) (durch den Patienten), umfassende Beurteilung der Krankheitsaktivität (EGA) und CRP (durch den Prüfarzt)) in den Wochen 16, 24, 40 und 52 • $\geq 0,13$ Punkte und $\geq 0,30$ Punkte Senkungen im HAQ-DI in den Wochen 16, 24, 40 und 52 • Veränderung vom SF-36v2 Gesamtscore und den einzelnen Komponenten zu Woche 16, 24 und 52 • $\geq 2,5$ Punkte Verbesserung im SF-36 Score und SF-36v2 PCS zu Woche 16, 24 und 52 • Kategoriale Veränderung vom Ausgangswert in CDAI in den Wochen 16, 24, 40 und 52 • Kategoriale Veränderung vom Ausgangswert in DAS28(CRP) in den Wochen 16, 24, 40 und 52 • Post hoc Analyse: <ul style="list-style-type: none"> – ≥ 10 mm-Reduktion auf der VAS in der Beurteilung von Schmerzen durch den Patienten in den Wochen 16, 24, 40 und 52 – $\geq 3,56$-Punkte-Verbesserung des FACIT-Fatigue Score zu Woche 16, 24 und 52 – Anteil der Probanden in jeder Behandlungsgruppe, deren Psoriasis BSA zu Studienbeginn $\geq 3\%$ war, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>welche die PASI-50 Ansprechrate nach 16, 24 oder 52 Wochen Behandlung erreichten</p> <p>Zielkriterien Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des WLQ-25 Score in jeder Behandlungsgruppe nach 16, 24, oder 52 Wochen Behandlung • Veränderung des MOS Sleep Score in jeder Behandlungsgruppe nach 16, 24, oder 52 Wochen Behandlung • Veränderung des EQ-5D Score in jeder Behandlungsgruppe nach 16, 24, oder 52 Wochen Behandlung • Veränderung des WLQ-25 Score, MOS Sleep Score und EQ-5D Score in jeder Behandlungsgruppe nach 2, 3, 4 und 5 Jahren Behandlung <p>Sicherheits-Zielkriterien: Unerwünschte Ereignisse</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung des primären Wirksamkeitsendpunkt (ACR 20) wurde in Woche 16 durchgeführt anstelle von Woche 24 • Hinzufügen des modifizierten PsARC und EULAR Response als sekundären Endpunkt |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Eine Gesamtzahl von 484 Patienten mit einem 1:1:1 Zuteilungsverhältnis hatte eine Power von über 95% um die Überlegenheit (durch den Anteil der Patienten mit einer ACR-20 Ansprechrate) von Apremilast gegenüber Placebo zu zeigen.</p> <p>Für die Schätzung der Fallzahl und der Power wurde angenommen, dass (basierend auf der Phase 2 Studie CC-10004-PSA-001) die Placebogruppe eine Ansprechrate von 20% hat und eine Behandlungsdifferenz von 20 Prozentpunkten zugunsten von Apremilast zwischen einer Dosis Apremilast und Placebo auftritt. Die Berechnung basiert auf einem Chi-Quadrat-Test welcher mit dem Softwarepaket nQuery Version 6.01 durchgeführt wurde.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Es sind keine Zwischenanalysen vor der Analyse des primären Endpunktes geplant. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |

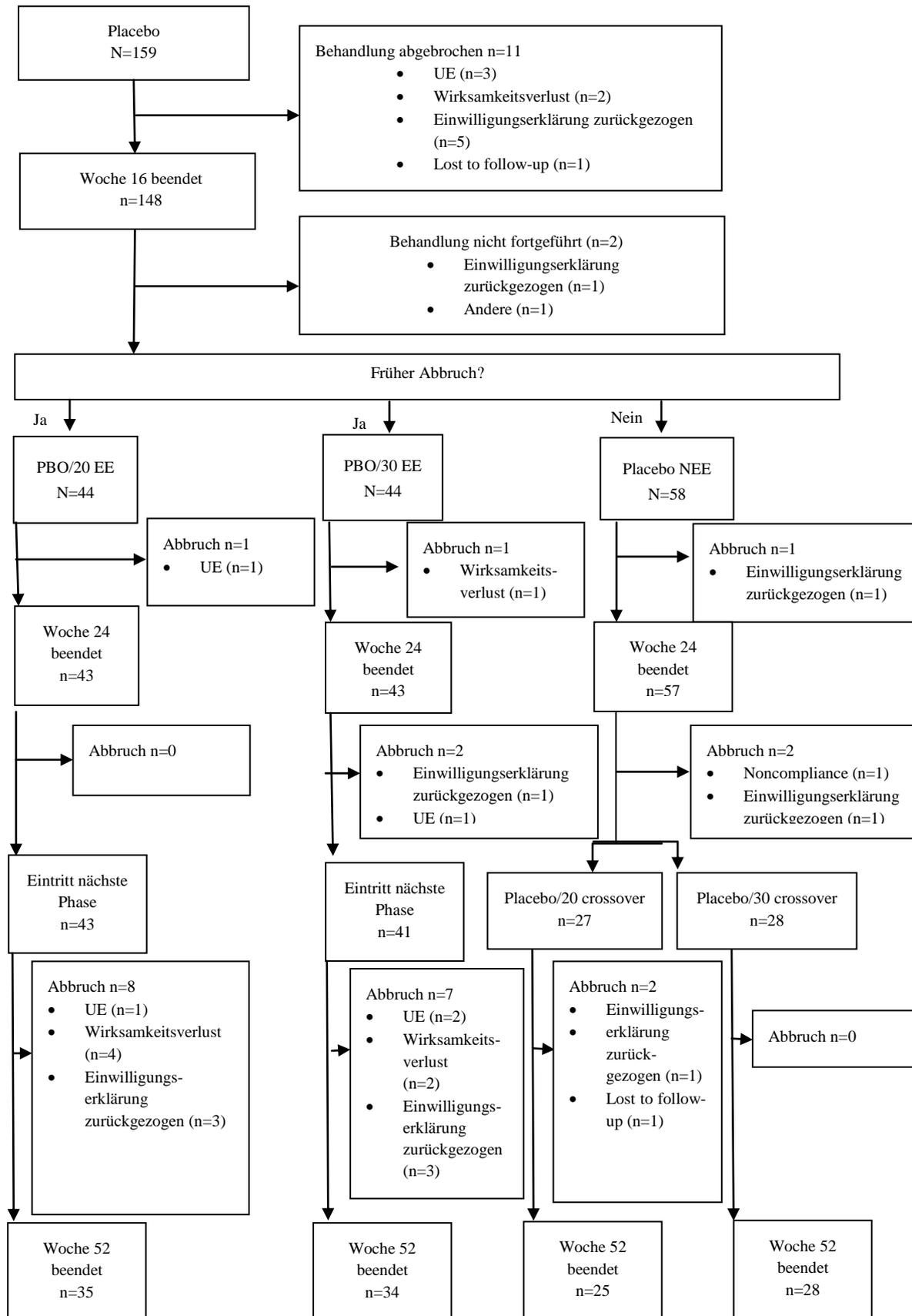
| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | IVRS |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Blockrandomisierung stratifiziert nach DMARD-Behandlung (ja/nein) welche sicherstellte, dass in der DMARD behandelten Gruppe mindestens 25 Patienten Leflunomide oder Sulfasalazine einnahmen |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Randomisierung durch den Prüfarzt bzw. den von ihm Bevollmächtigten |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a) Ja b) Ja c) Ja |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die placebokontrollierte Periode umfasst Daten von 24 Wochen. Patienten die nach Woche 16 den Early Escape erreichten, wurden 1:1 zu Apremilast 20 mg BID oder 30 mg BID randomisiert und von der Wirksamkeitsanalyse in Woche 24 ausgeschlossen. Die Erhaltungsphase umfasst Daten der mit Apremilast behandelten Patienten, d. h. für Patienten welche von Beginn an in einen der beiden Apremilast Arme (20/30 mg BID) randomisiert wurden, betrug die Behandlung 52 Wochen unter Apremilast, Patienten mit einem Early Escape an Woche 16 im Placebo Arm erhielten eine Behandlung von Woche 16 bis zu Woche 52. Placebo-Patienten ohne Early Escape an Woche 16 erhielten Apremilast ab Woche 24 bis zur Woche 52. Populationen für die Wirksamkeitsanalyse <u>Full Analysis Set (FAS)</u> Das FAS (primäres Analyse-Set) für die |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>placebokontrollierte Phase umfasst die Wochen 0-24. Das FAS bestand aus allen Patienten die gemäß Protokoll randomisiert wurden. Patienten welche fehlerhaft randomisiert wurden und keine Dosis Apremilast oder Placebo erhielten, wurden aus dem FAS ausgeschlossen; Patienten welche fehlerhaft randomisiert wurden, aber mindestens 1 Dosis Apremilast oder Placebo erhielten wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen in welche sie randomisiert wurden. Für die FAS-Population war die Zuweisung in die Behandlungsgruppen entscheidend unabhängig davon welche Medikation sie erhielten.</p> <p><u>Per Protokoll Set (PPS)</u> Die (PP) Per-Protokoll-Population wurde zur Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt (ACR-20-Ansprechen in Woche- 16) und einen sekundären Endpunkt (Veränderung des HAQ-DI Score in Woche 16) verwendet. Die PP-Population umfasste alle Patienten, welche in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, , eine Veränderung der geschwollen und druckschmerzhaften Gelenke um mindestens einen Punkt zum Ausgangswert hatten, eine Veränderung in mindestens drei der fünf ACR Komponenten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben</p> <p><u>Apremilast-Patienten gemäß Randomisierung / Re-Randomisierung (AAR) Population</u> Verwendung für die Wirksamkeitsanalysen der Erhaltungsphase bis zu Woche 52. Die AAR Population bestand aus allen Patienten, welche zu Apremilast randomisiert oder re-randomisiert wurden (unabhängig vom Studienzeitpunkt an Woche 0, 16 oder 24); Für die AAR-Population war die Zuweisung in die Apremilast-Gruppen entscheiden, unabhängig davon ob sie Apremilast erhielten.</p> <p>Fehlende Werte Imputation durch LOCF oder NRI</p> <p>Populationen für die Sicherheitsanalyse <u>Safety Population</u> Die Safety Population wurde für die</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Sicherheitsanalyse in der placebo-kontrollierten Phase verwendet. Sie beinhaltet alle Patienten welche mindestens eine Dosis Placebo oder Apremilast eingenommen haben. Für die Safety Population war die tatsächliche Einnahme der Studienpräparate entscheidend nicht die Randomisierung.</p> <p><u>AAT-Population</u></p> <p>Die AAT-Population wurde für die Sicherheitsanalyse in der Apremilast-Phase verwendet (bis zu Woche 52). Die AAT-Population bestand aus allen Patienten welche mindestens eine Dosis Apremilast erhielten. Im Unterschied zur AAR-Population war nicht die Randomisierung sondern die tatsächliche Einnahme von Apremilast entscheidend.</p> <p>Analyse des primären Endpunktes</p> <p>ACR 20 in Woche 16</p> <p>Überlegenheitsanalyse:</p> <p>Punktschätzer und Konfidenzintervalle der Differenz der ACR 20 Ansprechraten werden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Baseline DMARD-Kategorie (ja/nein) berechnet, bei Verwendung eines zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall-Ansatz.</p> <p>Eine Apremilast Dosis gilt als wirksam, wenn das Testergebnis im Vergleich zu der Dosis Placebo statistisch signifikant ist (Multiples Testen berücksichtigt).</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p>Bei den binären Endpunkten generell gleiche Analysemethoden wie für den primären Endpunkt</p> <p>ANCOVA Modell für Analyse der stetigen Endpunkte zu Woche 16 und Woche 24 (Multiples Testen berücksichtigt)</p> <p>Häufigkeitstabellen und Maßzahlen für explorative Endpunkte</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <p>Verwendung des Sicherheits-Analyse-Sets abhängig von der Studienphase</p> <p>Zusammenfassungen (Anzahl und Prozent) unerwünschter Ereignisse</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Alter <65 vs. ≥65 • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Rasse: weiß vs. nicht-weiß • Baseline Gewicht (<70, ≥70 bis <85, ≥85 bis <100, ≥100kg) • Baseline BMI (<25, ≥25 bis <30, ≥30 bis <35, ≥35 bis <40, ≥40kg/m²) • Region (Nord Amerika, Europa, Rest der Welt (inklusive Russland)) • Baseline DMARD-Gebrauch (ja [MTX, kein MZX]/nein) • Dauer der PsA (≤2, >2 bis ≤5, >5 bis ≤10, >10 Jahre) • Früherer DMARD-Gebrauch (nur konventionell systemische DMARDs [1, 2, ≥3 DMARDs], Biologika [ausgenommen frühere Biologika-Versager, frühere Biologika-Versager]) • Früherer DMARD-Gebrauch (einschließlich konventionell systemische DMARDs und Biologika) (1, 2, ≥3 DMARDs) |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) APR30 BID: 162 Placebo: 159 b) APR30 BID: 162 Placebo: 159 c) APR30 BID: 149 Placebo: 148 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart unten |
| 14 | Aufnahme/Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung | Studienbeginn: 27. September 2010 Letzter Studienbesuch zu Woche 24: 4. Juli 2012 Letzter Studienbesuch zu Woche 52: 27. Dezember 2012 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde noch nicht beendet |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



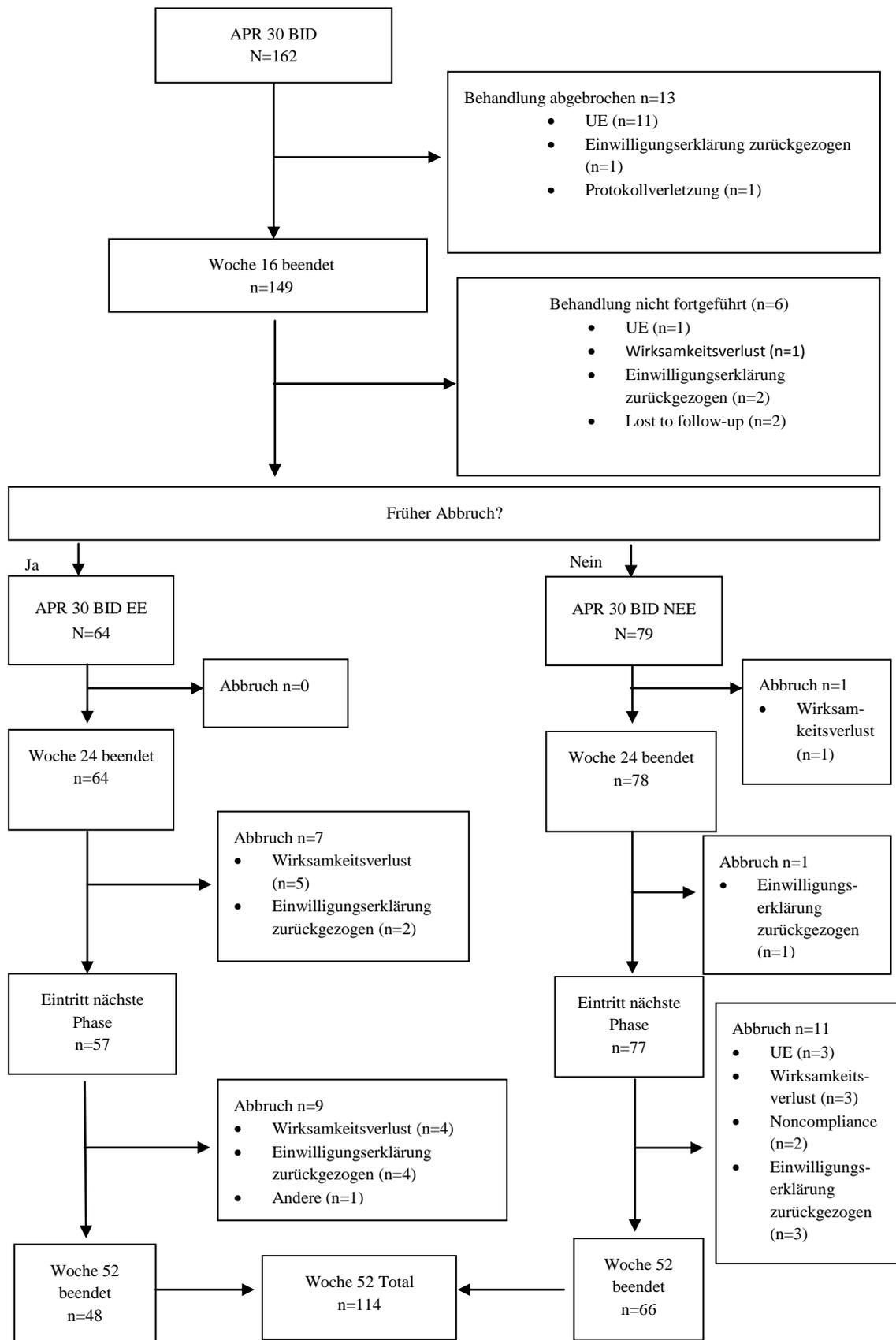


Abbildung 43 (Anhang): Flow-Chart zur Studie PSA-003

Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PSA-004

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosierungen Apremilast im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | RCT, Phase III, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch <u>Placebokontrollierte Phase:</u> Dauer: 24 Wochen Woche 16: Placebo- Non-Responder (Verbesserung in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken <20%) wurden zu 20 mg BID oder 30 mg BID re-randomisiert. <u>Erhaltungsphase:</u> Dauer: 236 Wochen Unterteilung der Erhaltungsphase in zwei Abschnitte: <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte, doppelblinde, aktive Behandlungsphase von 28 Wochen • Offene, Langzeit-Sicherheitsphase von 4 Jahren |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | 1. Amendment (24. Januar 2011): <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Protokollsprache • Änderung des Protokolls, um die Sprache rund um Verhütungsmethoden zu klären, um sicherzustellen, dass akzeptable Verhütungsmethoden angesichts der globalen Natur der Studien genau beschrieben werden. Hinzugefügt wurde eine Erklärung um sicherzustellen, dass eine entsprechende Aufklärung über Verhütungsmethoden durch den Prüfarzt vorgenommen wird • Protokolländerung für Löschung der Daten der jährlichen Röntgenuntersuchung der Brust; lokale Behandlungsrichtlinien bestimmen wann die jährliche Röntgenuntersuchung der Brust durchgeführt wird • Angleichung der Ausschlusskriterien für vorangegangene maligne Erkrankungen für die gesamte Phase 3; der Prüfarzt übernimmt die Verantwortung für die Bewertung der Eignung der Patienten aufgrund früherer erfolgreich |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>behandelter Läsionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angleichung der Abbruchkriterien mit der InForm Datenbank <p>2. Amendment (10. Juni 2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur bzgl. der Celgene Studienleitung • Hinzunahme eines Serum-Schwangerschaftstest zu Studienbeginn (für gebärfähige Frauen) • Erläuterung der Verhütungsmethoden in Absatz 6.2; genaue Spezifizierung dieser in Absatz 7.2 • Klarstellung in Abschnitt 6.6.4; klinische Laborwerte durch mikroskopische Auswertung aller Urinproben • Modifikation des Einschlusskriterium 15; Aktualisierung des Geburtenkontrollkriterium für Frauen zur Verdeutlichung der erlaubten Verhütungsmethoden • Ergänzung einer Fußnote bei Einschlusskriterium 15; Die Verhütungsmethode muss voll wirksam sein bei Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation zum Zeitpunkt der Randomisierung • Modifikation des Einschlusskriterium 14; Aktualisierung des Geburtenkontrollkriterium für Männer verdeutlicht die Verwendung von latexhaltigen oder Latexfreien Kondomen • Beschreibender Text, wie Beginn- und Ende der SUE im SAE-Bericht aufzunehmen sind wurde aus dem Formular gelöscht, da nicht anwendbar <p>3. Amendment (20. April 2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Kontaktinformationen des medizinischen Monitors • Änderung im Absatz 4.1 Studiendesign, im Absatz 8.3 Plan der Studienverwaltung und im Absatz 10.1 Überblick, Verblindung des Standorts und der Patienten bis zum Abschluss der doppelblind Phase in Woche 52 • Revision von Absatz 4.1 in Bezug auf den Ersatz des Safety Review durch ein unabhängiges externes Data Monitoring Committee (DMC). Änderung von Absatz 4.2 Studiendesign Begründung, Absatz 9.1 Zulässige Begleitmedikation und Absatz 9.2 Verbotene Begleitmedikation; Erlaubnis der |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Verwendung von topischen Kortikosteroiden, Retinoiden oder Vitamin-D-Analog-Präparate und/oder Phototherapie nach dem Studienbesuch in Woche 52 für die Verschlechterung der Plaque-Psoriasis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer Fußnote zu der UE Zeile in der Tabelle der Ereignisse, Abschnitt 5, (Tabelle 1 und 2), welche den Prüfarzt erinnert beim Auftreten von UE ggf. eine Vaskulitis Bewertungen und/oder psychiatrische Bewertung durchzuführen • Revision der Aufklärung zur Empfängnisverhütung in Absatz 6.2 und Verschiebung der Fußnote aus Abschnitt 7.2 zu Abschnitt 6.2 • Hinzufügen des Abschnitt 6.6.3.1; Bewertung der Vaskulitis; Bereitstellung von Vorsorgeberatung für den Prüfarzt • Hinzufügen des Abschnitt 6.6.3.2; Psychiatrische Bewertung; Leitlinien für den Prüfarzt zur Handhabung von Patienten mit Selbstmordgedanken, Selbstmordversuchen oder schweren psychischen Erkrankungen • Hinzufügen des Abschnitt 6.6.3.3 Risiko-Nutzen für langfristige aktive Behandlung; Leitlinien für den Prüfarzt bzgl. Röntgenaufnahmen der symptomatischen Gelenke • Änderung der Open-Label-Verpackung beschrieben in Absatz 6.10.1 und 8.5 • Zusätzliche Anmerkung in Absatz 7.2 Einschlusskriterium 14; Verweis zu Abschnitt 6.2 Aufklärung zur Empfängnisverhütung • UE Tabelle fasst nur TEAEs zusammen Änderung des Ausdrucks „CRF“ zu „eCRF“ um widerzuspiegeln, dass die Studiendaten mittels elektronischer Prüfbögen (electronic Case Report Form (eCRF)) erfasst wurden <p>4. Amendment (03. Juli 2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung des primären Wirksamkeitsendpunkt (ACR 20) wurde in Woche 16 durchgeführt anstelle von Woche 24 • Beurteilung von Enthesitis und Daktylitis (bei Patienten dieser Erscheinungsformen der PsA zu Studienbeginn) als sekundäre Endpunkte anstelle von explorativ |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung der sekundären Endpunkte in Woche 16 zusätzlich zu Woche 24 und Woche 52 • Die Reihenfolge der sekundären Endpunkte in den Wochen 16, 24 und 52 wurde geändert um mit der geplanten Reihenfolge der statistischen Tests übereinzustimmen • Hinzufügen des modifizierten PsARC und der EULAR-Ansprechen als sekundäre Endpunkte • Hinzufügen des ACR-N als explorativer Endpunkt • Erhebung der Endpunkte zur Lebensqualität in Woche 16 zusätzlich zu Woche 24 und Woche 52 • Änderung in Absatz 9.1 Erlaubte Begleitmedikation; Erlaubnis zur Verwendung von systemischen Kortikosteroiden und DMARDs nach dem Studienbesuch in Woche 52 bei Verschlechterung der arthritischen Beschwerden der PsA • Aktualisierung der statistische Methoden zur Analyse der sekundären Endpunkte • Aktualisierung der statistische Methoden zur Analyse der Subgruppen • Zitate wurden eingefügt als Referenzen für die sekundären Endpunkte (modifizierter PsARC und EULAR) welche im 6. Amendment hinzugefügt wurden |
| 4 | Probanden/Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre bei der Einverständniserklärung • Fähigkeit, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start der Studienprozeduren eingeholt werden musste • Patient kann die Auflagen des Protokolls erfüllen und an den geplanten Studienbesuchen teilnehmen • Dokumentierte Diagnose (beliebiges Kriterium) einer PsA von ≥ 6 Monaten Dauer • Erfüllte Einstufungskriterien für Psoriasis-Arthritis (CASPAR, Taylor, 2006) zum Zeitpunkt des Screenings • ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>druckschmerzhafte Gelenke , trotz früheren oder aktuellen Behandlung mit DMARDs (unzureichende Kontrolle von DMARDs gilt als Therapieversagen, Verlust der Versicherung-, Intoleranz, Nebenwirkungen oder Studienabbruch aus anderen Gründen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient hatte mindestens eine ≥ 2cm Plaque-Psoriasis Läsion • Behandlung der Patienten erfolgte ambulant • Falls Patienten mit MTX, LEF oder SSZ für mindestens 16 Wochen mit einer stabilen Dosis behandelt wurden (oral MTX ≤ 25 mg/Woche; parenterale MTX ≤ 25 mg/Woche; LEF ≤ 20 mg/Tag; SSZ ≤ 2 g/Tag) für mindestens 4 Wochen vor dem Screening und bis zu Woche 24 der Studie wurde nach Woche 24 eine Reduzierung der DMARD-Dosis gestattet • Bei der Einnahme von oralen Kortikosteroiden war die Dosis stabil (Prednison ≤ 10 mg/Tag oder Ähnlichem) für mindestens einen Monat vor dem Screening • Bei der Einnahme von NSAR oder „narcotic analgesics“ war die Dosis mindestens zwei Wochen vor dem Screening stabil (bis zu Woche 24) • Schwach wirksame topische Kortikosteroide (Protokoll Anhang M oder lokal verfügbares Äquivalent) wurden als Hintergrundtherapie für die Behandlung von Psoriasis auf dem Gesicht, den Achselhöhlen und der Leistengegend erlaubt. Patienten mit Psoriasis der Kopfhaut durften Kohle-Teer-Shampoo verwenden und/oder Salicylsäure. Eine nichtmedizinische Hautcreme (z. B. Eucerin Creme) wurde nur für Körperläsionen gestattet. Keine dieser Behandlungen war innerhalb von 24 Stunden vor dem Studienbesuch gestattet • Laborwerte: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> – Leukozytenanzahl $\geq 3000/\text{mm}^3$ ($\geq 3,0 \times 10^9/\text{L}$) und $< 14.000/\text{mm}^3$ ($< 14,0 \times 10^9/\text{L}$) – Thrombozyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \times 10^9/\text{L}$) – Serumkreatinin-Wert $\leq 1,5\text{mg/dL}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/L}$) – Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2 \times$ Obergrenze des Normbereichs – Gesamt-Bilirubin $\leq 2 \text{mg/dL}$ ($\leq 132,6 \mu\text{mol/L}$) – Hämoglobin $\geq 9 \text{g/dL}$ ($\geq 5,6 \mu\text{mol/L}$) – Hämoglobin A1c $\leq 9,0\%$ <ul style="list-style-type: none"> • Frauen im gebärfähigen Alter hatten einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening und der Baseline. Die Patientinnen stimmen zu folgende Verhütungsmethoden für die Dauer der Studienbehandlung und für 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu verwenden. <ul style="list-style-type: none"> – Eine sehr effektive Form (nicht-orale hormonelle, Hormonspiralen (Intrauterinsysteme), Ligatur der Eileiter, Vasektomie) – Eine orale hormonale Verhütungsmethode plus eine zusätzliche Barriere-Methode (männliches oder weibliches latexhaltiges oder latexfreies Kondom, Diaphragma mit Spermizid-Gel, Femidome mit Spermizid, Portiokappe mit Spermizid) – Zwei Barriere-Methoden plus eine der folgenden: Diaphragma mit Spermizid-Gel, Femidome mit Spermizid, Portiokappe mit Spermizid • Männer (inklusive vasktomierte) mussten bereit sein für die Dauer der Studienbehandlung und für 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung Kondome als Verhütungsmittel zu verwenden (Latexhaltige sowie latexfreie (z. B. Polyurethane) jedoch ausgenommen natürliche/ tierische Membranen) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer relevanten (vom Prüfarzt festgelegt) Herz-, endokrinen, pulmonalen, neurologischen, psychiatrischen, Leber-, Nieren-, hämatologischen, immunologischen Erkrankung oder anderen wichtigen unkontrollierten Erkrankung • Jeder Zustand (einschließlich Laboranomalien) der für den Patienten ein inakzeptables Risiko darstellt wenn er an der Studie teilnimmt; jeder Zustand der die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigt • Relevante Anomalie bei dem 12-Kanal-EKG-Screening • Schwangere oder stillende Patientinnen • Vorgeschichte einer Allergie gegen einen der Bestandteile des Prüfprodukts • Hepatitis B Nachweis beim Screening • Hepatitis C Nachweis beim Screening • AST-Werte und/oder ALT-Werte >1,5mal der Obergrenze und Gesamt-Bilirubin oberhalb der Obergrenze oder Albumin unterhalb des Normalwerts • Nachweis von HIV oder einer anderen angeborenen oder erworbenen Immunschwäche (z. B. allgemeine variable Immundefizienz) • Aktive Tuberkulose oder Vorgeschichte einer unvollständig behandelten Tuberkulose • Relevante Anomalie basierend auf der Röntgenaufnahme des Thorax (RT) mit mindestens posterior (PA) Ansicht (Röntgenaufnahme innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening oder während des Screening-Besuch). Eine zusätzliche laterale Ansicht wird dringend empfohlen, ist aber nicht erforderlich • Aktueller Drogenkonsum oder ein vorangegangener Drogenmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Bakterielle Infektionen welche eine Behandlung mit oralen oder injizierbaren Antibiotika erfordert oder eine erhebliche Virus- oder Pilzinfektionen innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. Jede Behandlung einer solchen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p data-bbox="948 277 1398 365">Infektionen muss mindestens 4 Wochen vor dem Screening abgeschlossen worden sein</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="900 383 1398 589">• Vorgeschichte oder bestehende maligne Erkrankungen mit Ausnahme von behandeltem bzw. geheiltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom und zervikaler intraepithelialer Neoplasie oder lokal begrenztem Gebärmutterhalskarzinom <li data-bbox="900 607 1398 752">• Große Operation (einschließlich Gelenkchirurgie) innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening oder geplante größere Operation innerhalb von 6 Monaten nach der Randomisierung <li data-bbox="900 770 1398 857">• Erythrodermische, guttate, oder generalisierte pustulöse Psoriasis bei der Randomisierung <li data-bbox="900 875 1398 1111">• Topische Therapie für Psoriasis, außer in den Einschlusskriterien angegeben, innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung (einschließlich aber nicht auf topische Kortikosteroide oder topische Retinoide begrenzte Vitamin-D-Analog-Präparate, Tacrolimus, Pimecrolimus oder Anthralin) <li data-bbox="900 1128 1398 1274">• Rheumatische Autoimmunerkrankung außer PsA, einschließlich systemischer Lupus erythematodes, Mischkollagenose, Sklerodermie, Polymyositis, oder Fibromyalgie <li data-bbox="900 1292 1398 1402">• Funktionsklasse IV definiert durch die ACR Klassifikation des Funktionszustand der Rheumatoiden Arthritis (Protokoll Anhang R) <li data-bbox="900 1420 1398 1568">• Vorgeschichte oder aktuelle entzündliche andere Gelenkerkrankung als PsA (z. B. Gicht, reaktive Arthritis, RA, ankylosierende Spondylitis, Lyme-Borreliose) <li data-bbox="900 1585 1398 1695">• Phototherapie innerhalb von 4 Wochen von der Randomisierung (d. h. UVB-Licht (UVB), psorale Ultraviolett-Licht-Therapie (PUVA)) <li data-bbox="900 1713 1398 1859">• Verwendung von Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Certolizumab Pegol oder Tocilizumab innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung <li data-bbox="900 1877 1398 1964">• Verwendung von Alefacept oder Ustekinumab innerhalb von 24 Wochen vor der Randomisierung <p data-bbox="900 1982 1398 2002">Vorherige Behandlung mit einer</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>zelldepletierende Therapie (z. B. Rituximab, CAMPATH-, Anti-CD4, Anti-CD5, anti-CD3, anti-CD19 und anti-CD20)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung mit intravenösen Gamma-Globulin, Plasmapherese oder ProSORBA innerhalb von 6 Monaten nach Studienbeginn <p>Vorausgehende Behandlung mit alkylierenden Wirkstoffen wie Cyclophosphamid oder Chlorambucil, oder mit einer Bestrahlung des lymphatischen Gewebes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Behandlung mit Apremilast • Therapieversagen von >3 Therapeutika für PsA (konventionell systemische DMARDs oder Biologika) oder >1 biologischen TNF-α-Inhibitor. • Patienten die eine Behandlung mit konventionell systemischen DMARDs oder Biologika aufgrund der Kosten, Sicherheitsgründen oder des Behandlungscomforts (wie Unbehagen mit den subkutanen Injektionen) abgebrochen haben, dürfen nach angemessenem Washout an der Studie teilnehmen • Verwendung jedes Prüfpräparats innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung oder 5 pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Halbwertszeiten |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 78 Zentren in 16 Ländern (Finnland, Frankreich, Deutschland, Litauen, Italien, Polen, Rumänien, Slowakei, Spanien, Schweiz, Großbritannien und Nordirland, Kanada, USA, Australien, Russland, Südkorea) |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Doppelblinde Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • APR 20 BID Gruppe: Apremilast 20 mg BID • APR 30 BID Gruppe: Apremilast 30 mg BID • Placebo Gruppe: Placebo <p>Open-Label Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBO/20 XO Gruppe: Apremilast 20 mg BID • PBO/30 XO Gruppe: Apremilast 30 mg BID |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Allgemeine Zielkriterien:</p> <p>Primär: Bewertung der Wirksamkeit von Apremilast 20 mg BID versus Apremilast 30 mg BID vs. Placebo anhand der Anzeichen und Symptome von PsA zu Woche 16</p> <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der drei Behandlungsarme während 24 Wochen Behandlung – Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Behandlungsregime während 52 Wochen Behandlung – Bewertung der Dauer der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Behandlungsregime während 5 Jahren Behandlung <p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Anteil der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, die ein ACR-20-Ansprechen in Woche 16 erreicht haben (ACR-20-Ansprechen in Woche 16: Erreichen einer Verbesserung des ACR von mindestens 20% des Ausgangswert bis Woche 16 (ACR: modified American College of Rheumatology criteria))</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> – Wirksamkeit zu Woche 16 und 24 – Wirksamkeit zu Woche 52 – Veränderung der körperlichen Funktion (HAQ-DI) vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten, welche die ACR-20-Ansprechrates nach 24 und 52 Wochen der Behandlung erreichten – Veränderung des SF-36v2 Score vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten, welche die modifizierte PsARC Ansprechrate nach 16, 24 und 52 Wochen erreichten – Anteil der Probanden in jeder Behandlungsgruppe (deren Psoriasis BSA zu Studienbeginn $\geq 3\%$ war) welche die PASI-75 Ansprechrate nach 16, 24 oder 52 Wochen erreichten zu Woche 16, 24 und 52 – Veränderung der subjektiven Beurteilung der Schmerzen vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Veränderung des MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) Score vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung bei Patienten mit schon bestehender Enthesiopathie – Veränderung des Dactylitis Severity Score vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung bei Patienten mit schon bestehender Daktylitis – Veränderung des CDAI Score vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Veränderung des DAS28(CRP) vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Veränderung des FACIT-Fatigue vom Ausgangswert nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten mit schon bestehender Enthesiopathie bei |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>denen sich der MASES Score um $\geq 20\%$ verbessert hat nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anteil der Patienten mit schon bestehender Daktylitis bei denen sich der Dactylitis Severity Score um ≥ 1 verbessert hat nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten mit einer mittleren oder guten EULAR Ansprechrates nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten, welche die ACR-50-Ansprechrates nach 16, 24 und 52 Wochen der Behandlung erreichten – Anteil der Patienten, welche die ACR-70-Ansprechrates nach 16, 24 und 52 Wochen der Behandlung erreichten – Anteil der Patienten mit schon bestehender Enthesiopathie bei denen sich der MASES Score zu 0 verbessert hat nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung – Anteil der Patienten mit schon bestehender Daktylitis bei denen sich der Dactylitis Severity Score zu 0 verbessert hat nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Veränderung des BASDAI Score vom Ausgangswert zu Woche 16, 24 und 52 von Patienten mit vorbestehender axial Arthropathie und BASDAI Score ≥ 4 zu Studienbeginn – ACR-N nach 16, 24 und 52 Wochen Behandlung <p>Weitere Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Veränderung vom Ausgangswert in den individuellen ACR-Scores (TJC, SJC, subjektive umfassende Beurteilung der Krankheitsaktivität (PGA) (von den Patienten), umfassende Beurteilung der Krankheitsaktivität (EGA) und CRP |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>(durch den Prüfarzt)) in den Wochen 16, 24, 40 und 52</p> <ul style="list-style-type: none"> – $\geq 0,13$ Punkte und $\geq 0,30$ Punkte Senkungen im HAQ-DI in den Wochen 16, 24, 40 und 52 – Veränderung vom SF-36v2 Gesamtscore und den einzelnen Komponenten zu Woche 16, 24 und 52 – $\geq 2,5$ Punkte Verbesserung im SF-36 Score und SF-36v2 PCS zu Woche 16, 24 und 52 – Kategoriale Veränderung vom Ausgangswert in CDAI in den Wochen 16, 24, 40 und 52 – Kategoriale Veränderung vom Ausgangswert in DAS28 (CRP) in den Wochen 16, 24, 40 und 52 – Post hoc Analyse: – ≥ 10 mm-Reduktion auf der VAS in der Beurteilung von Schmerzen durch den Patienten in den Wochen 16, 24, 40 und 52 – $\geq 3,56$-Punkte-Verbesserung des FACIT-Fatigue Score zu Woche 16, 24 und 52 – Anteil der Probanden in jeder Behandlungsgruppe, deren Psoriasis BSA zu Studienbeginn $\geq 3\%$ war, welche die PASI-50 Ansprechrates nach 16, 24 oder 52 Wochen Behandlung erreichten <p>Zielkriterien Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Veränderung des WLQ-25 Score in jeder Behandlungsgruppe nach 16, 24, oder 52 Wochen Behandlung – Veränderung des MOS Sleep Score in jeder Behandlungsgruppe nach 16, 24, oder 52 Wochen Behandlung – Veränderung des EQ-5D Score in jeder Behandlungsgruppe nach 16, 24, oder 52 Wochen Behandlung – Veränderung des WLQ-25 Score, MOS Sleep Score und EQ-5D Score in jeder Behandlungsgruppe nach 2, 3, 4 und 5 Jahren Behandlung <p>Sicherheits-Zielkriterien: Unerwünschte Ereignisse</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, | <ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung des primären |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | mit Begründung | Wirksamkeitsendpunkt (ACR 20) wurde in Woche 16 durchgeführt anstelle von Woche 24 <ul style="list-style-type: none"> Hinzufügen des modifizierten PsARC und EULAR Response als sekundären Endpunkt |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Eine Gesamtzahl von 505 Patienten mit einem 1:1:1 Zuteilungsverhältnis hatte eine Power von über 95% um die Überlegenheit (durch den Anteil der Patienten mit einer ACR-20 Ansprechrate) von Apremilast gegenüber Placebo zu zeigen. Für die Schätzung der Fallzahl und der Power wurde angenommen, dass (basierend auf der Phase 2 Studie CC-10004-PSA-001) die Placebogruppe eine Ansprechrate von 20% hat und eine Behandlungsdifferenz von 20 Prozentpunkten zugunsten von Apremilast zwischen einer Dosis Apremilast und Placebo auftritt. Die Berechnung basiert auf einem Chi-Quadrat-Test welcher mit dem Softwarepaket nQuery Version 6.01 durchgeführt wurde. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Es sind keine Zwischenanalysen vor der Analyse des primären Endpunktes geplant. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | IVRS |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Blockrandomisierung Stratifiziert nach DMARD-Behandlung (ja/nein) welche sicherstellte, dass in der DMARD behandelten Gruppe mindestens 25 Patienten Leflunomide oder Sulfasalazine einnahmen Stratifiziert nach $\geq 3\%$ BSA Psoriasis zu Studienbeginn |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Randomisierung durch den Prüfarzt bzw. den von ihm Bevollmächtigten |
| 11 | Verblindung | |

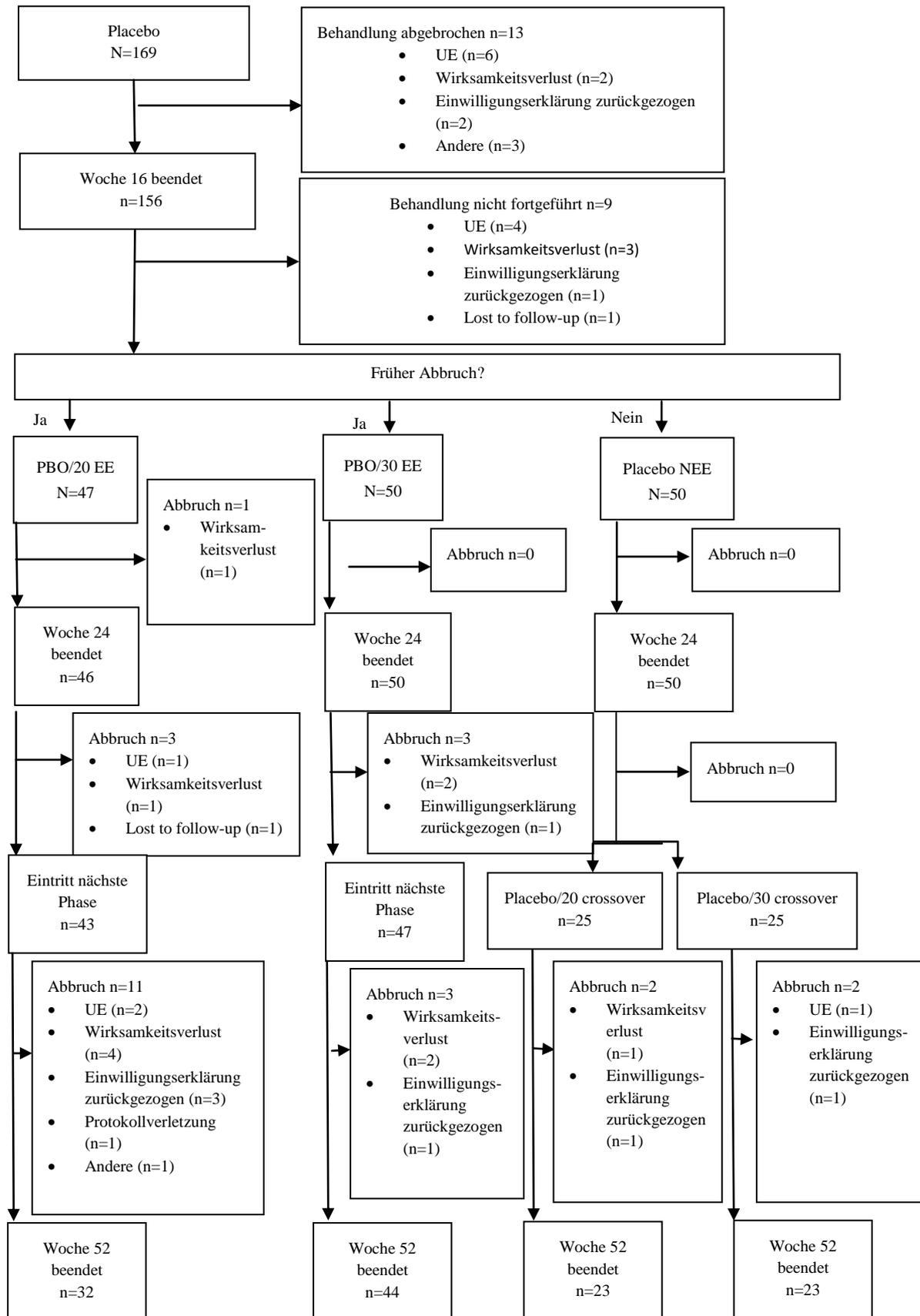
| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 11a | Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | d) Ja e) Ja f) Ja |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Die placebokontrollierte Phase umfasst Daten von 24 Wochen. Patienten die nach Woche 16 den Early Escape erreichten, wurden 1:1 zu Apremilast 20mg BID oder 30 mg BID randomisiert und von der Wirksamkeitsanalyse in Woche 24 ausgeschlossen.</p> <p>Die Erhaltungsphase umfasst Daten der mit Apremilast behandelten Patienten, d. h. für Patienten welche von Beginn an in einen der beiden Apremilast Arme (20/30 mg BID) randomisiert wurden, betrug die Behandlung 52 Wochen unter Apremilast, Patienten mit einem Early Escape an Woche 16 im Placebo Arm erhielten eine Behandlung von Woche 16 bis zu Woche 52. Placebo-Patienten ohne Early Escape an Woche 16 erhielten Apremilast ab Woche 24 bis zur Woche 52.</p> <p>Populationen für die Wirksamkeitsanalyse</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u></p> <p>Das FAS (primäres Analyse-Set) für die placebokontrollierte Phase umfasst die Wochen 0-24. Das FAS bestand aus allen Patienten die gemäß Protokoll randomisiert wurden. Patienten welche fehlerhaft randomisiert wurden und keine Dosis Apremilast oder Placebo erhielten, wurden aus dem FAS ausgeschlossen; Patienten welche fehlerhaft randomisiert wurden, aber mindestens eine Dosis Apremilast oder Placebo erhielten wurden in die Behandlungsgruppe aufgenommen in welche sie randomisiert wurden. Für die FAS-Population war die Zuweisung in die Behandlungsgruppen entscheidend, unabhängig davon welche Medikation sie erhielten.</p> <p><u>Per Protokoll Set (PPS)</u></p> <p>Die (PP) Per-Protokoll-Population wurde zur Sensitivitätsanalyse für den primären</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Endpunkt (ACR-20-Ansprechen in Woche 16) und einen sekundären Endpunkt (Veränderung des HAQ-DI Score in Woche 16) verwendet.</p> <p>Die PP-Population umfasste alle Patienten, welche in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, eine Veränderung der geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenke um mindestens einen Punkt zum Ausgangswert hatten, eine Veränderung in mindestens drei der fünf ACR Komponenten hatten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben</p> <p><u>Apremilast-Patienten gemäß Randomisierung/Re-Randomisierung(AAR) Population</u></p> <p>Verwendung für die Wirksamkeitsanalysen der Erhaltungsphase bis zu Woche 52. Die AAR Population bestand aus allen Patienten, welche zu Apremilast randomisiert oder re-randomisiert wurden (unabhängig vom Studienzeitpunkt an Woche 0,16 oder 24);. Für die AAR-Population war die Zuweisung in die Apremilast-Gruppen entscheiden, unabhängig davon ob sie Apremilast erhielten.</p> <p>Fehlende Werte Imputation durch LOCF oder NRI</p> <p>Populationen für die Sicherheitsanalyse</p> <p><u>Safety Population</u></p> <p>Die Safety Population wurde für die Sicherheitsanalyse in der placebokontrollierten Phase verwendet. Sie beinhaltet alle Patienten welche mindestens eine Dosis Placebo oder Apremilast eingenommen haben. Für die Safety Population war die tatsächliche Einnahme der Studienpräparate entscheidend nicht die Randomisierung.</p> <p><u>AAT-Population</u></p> <p>Die AAT-Population wurde für die Sicherheitsanalyse in der Apremilast-Phase verwendet (bis zu Woche 52). Die AAT-Population bestand aus allen Patienten welche mindestens eine Dosis Apremilast erhielten. Im Unterschied zur AAR-Population war nicht die Randomisierung</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>sondern die tatsächliche Einnahme von Apremilast entscheidend.</p> <p>Analyse des primären Endpunktes ACR 20 in Woche 16 Überlegenheitsanalyse: Punktschätzer und Konfidenzintervalle der Differenz der ACR 20 Ansprechraten werden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Baseline DMARD-Kategorie (ja/nein) berechnet, bei Verwendung eines zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall-Ansatzes. Eine Apremilast Dosis gilt als wirksam, wenn das Testergebnis im Vergleich zu der Dosis Placebo statistisch signifikant ist (Multiples Testen berücksichtigt).</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte Bei den binären Endpunkten generell gleiche Analysemethoden wie für den primären Endpunkt ANCOVA Modell für Analyse der stetigen Endpunkte zu Woche 16 und Woche 24 (Multiples Testen berücksichtigt) Häufigkeitstabellen und Maßzahlen für explorative Endpunkte</p> <p>Sicherheitsendpunkte Verwendung des Sicherheits-Analyse-Sets abhängig von der Studienphase Zusammenfassungen (Anzahl und Prozent) unerwünschter Ereignisse</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter <65 vs. ≥65 • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Rasse: weiß vs. nicht-weiß • Baseline Gewicht (<70, ≥70 bis <85, ≥85 bis <100, ≥100kg) • Baseline BMI (<25, ≥25 bis <30, ≥30 bis <35, ≥35 bis <40, ≥40kg/m²) • Region (Nord Amerika, Europa, Rest der Welt (inklusive Russland)) • Baseline DMARD-Gebrauch (ja (MTX, kein MZX)/nein) • Dauer der PsA (≤2, >2 bis ≤5, >5 bis ≤10, >10 Jahre) • Früherer DMARD-Gebrauch (nur |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|---|---|
| | | konventionell systemische DMARDs (1, 2, ≥ 3 DMARDs), Biologika [ausgenommen frühere Biologika-Versager, frühere Biologika-Versager] <ul style="list-style-type: none"> • Früherer DMARD-Gebrauch (einschließlich konventionell systemische DMARDs und Biologika) (1, 2, ≥ 3 DMARDs) |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> randomisiert wurden, tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) APR30 BID: 167 Placebo: 169 b) APR30 BID: 167 Placebo: 169 c) APR30 BID: 156 Placebo: 156 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart unten |
| 14 | Aufnahme/Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung | Studienbeginn: 30. September 2011 Letzter Studienbesuch zu Woche 24: 9. Juli 2012 Letzter Studienbesuch zu Woche 52: 28. Januar 2013 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde noch nicht beendet |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



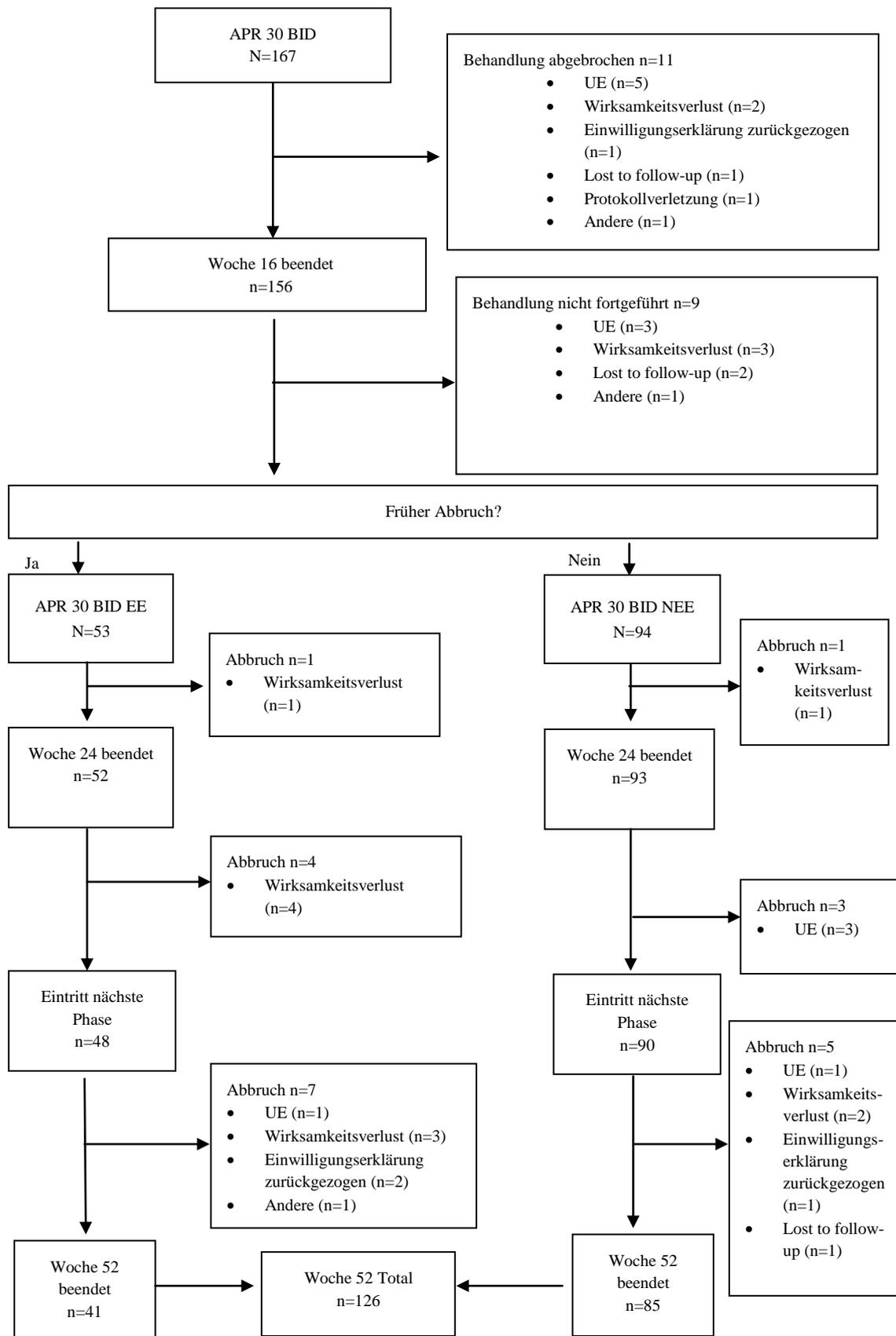


Abbildung 44 (Anhang): Flow-Chart zur Studie PSA-004

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PSA-002>

Studie: PSA-002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|-------------------------------|-------------|
| PSA-002 | CSR_PSA-002 |
| | |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_PSA-002)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_PSA-002)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_PSA-002)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Modifizierter PsARC****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-002)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: geschwollene/ druckschmerzempfindliche Gelenke**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-002)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Schmerzen - VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-002)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: HAQ-DI

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-002)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: PASI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-002)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: FACIT-F**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-002)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: SF-36-PCS und SF-36-MCS**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-002)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-002)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PSA-003>

Studie: PSA-003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|-------------------------------|-------------|
| PSA-003 | CSR_PSA-003 |
| | |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_PSA-003)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_PSA-003)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_PSA-003)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Modifizierter PsARC****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-003)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-003)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Schmerzen - VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-003)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: HAQ-DI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-003)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: PASI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-003)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: FACIT-F**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-003)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: SF-36-PCS und SF-36-MCS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-003)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-003)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PSA-004>

Studie: PSA-004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|-------------------------------|-------------|
| PSA-004 | CSR_PSA-004 |
| | |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR_PSA-004)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_PSA-004)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR_PSA-004)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Modifizierter PsARC****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-004)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: geschwollene / druckschmerzempfindliche Gelenke**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-004)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Schmerzen - VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-004)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: HAQ-DI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-004)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: PASI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-004)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: FACIT-F**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-004)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: SF-36-PCS und SF-36-MCS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-004)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR_PSA-004)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
