

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apremilast (Otezla®)

Amgen GmbH

Modul 4 D

*Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei
Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mit einem
Körpergewicht von mindestens 20 kg,
für die eine systemische Therapie infrage kommt*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik.....	12
4.2.1 Fragestellung.....	13
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	13
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	15
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	16
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	16
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	17
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	18
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	19
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	20
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	21
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	21
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	22
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	23
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	24
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	24
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	25
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	27
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	29
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	31
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	32
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	33
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	35
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	36
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	36
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	41
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	43

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	44
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	44
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	44
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	44
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	45
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	45
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	47
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	47
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	48
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	48
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	48
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	49
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	49
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	50
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	51
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	51
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	51
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	52
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	52
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	52
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	53
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	53
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	54
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	54
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	54
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	57
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	59
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	59
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	59
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	59
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	59
4.6	Referenzliste.....	61
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	65
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	69
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	71
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	72
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	107

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 110

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	14
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	29
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	31
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	39
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	42
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	42
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	45
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	45
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	46
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	46
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	46

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	49
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	49
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	49
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	50
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	52
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	52
Tabelle 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	58
Tabelle 4-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	107
Tabelle 4-30 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	111

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
BSA	Body Surface Area
bzw.	Beziehungsweise
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	Common Technical Document
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EMA	European Medicines Agency
etc.	Et cetera
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
mg	Milligramm
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial

Abkürzung	Bedeutung
ScPGA	Scalp Physician Global Assessment
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
sPGA	Static Physician's Global Assessment
sPGA-G	Static Physician's Global Assessment of Genitalia
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
vs.	Versus
WBI-NRS	Whole Body Itch-Numeric Rating Scale
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Apremilast (Otezla®) für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) und Publikationen für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden umfassende systematische Recherchen in bibliographischen Datenbanken (MEDLINE® und EMBASE® über die Suchoberfläche Ovid sowie in dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Cochrane Library) und Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung von Evidenzquellen aus der bibliographischen Literatur- und Registerrecherche im Rahmen der Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

Es liegt keine relevante Studie im Anwendungsgebiet (AWG) für den Vergleich von Apremilast gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vor.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mittels bibliographischer Literaturrecherche sowie der Suche in Studienregistern wurde keine relevante klinische Studie im Anwendungsgebiet für den Vergleich von Apremilast gegenüber der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

Die Zulassungsstudie SPROUT (20200056 / NCT03701763), eine multizentrische Phase III Studie, untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Apremilast bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (1, 2). Hierbei zeigte Apremilast signifikante Vorteile gegenüber Placebo: Patientinnen und Patienten unter Apremilast erlebten eine dreimal so große Reduktion der Krankheitsschwere gegenüber den Patientinnen und Patienten unter Placebo (33,1 % gegenüber 11,5 %, p-Wert < 0,0001). Die Messung erfolgte mittels des Static Physician Global Assessment (sPGA). Die Behandlungsdifferenz betrug 21,7 % (95 %-Konfidenzintervall (KI) [11,2; 32,1]; p-Wert < 0,0001). Zudem erreichten fast dreimal so viele Apremilast-Patientinnen und

Patienten eine deutliche Minderung der Hautläsionen und ihrer Schwere (45,4 % gegenüber 16,1 % unter Placebo; p-Wert < 0,0001). Erhoben wurden diese Werte mit dem Psoriasis Area Severity Index-75 (PASI-75). Ein dortiges Ansprechen stellt dabei eine 75 %-ige Reduktion der Krankheitssymptome im Vergleich zu Therapiebeginn dar. Die prozentuale Differenz im PASI betrug 29,4 % (95 %-KI [17,8; 40,9]; p-Wert < 0,0001). Zudem wurde die von der Plaque-Psoriasis betroffene Körperoberfläche signifikant reduziert (56,6 % unter Apremilast gegenüber 21,8 % unter Placebo; p-Wert < 0,0001). Die Veränderung der Körperoberfläche wurde mit der Body Surface Area (BSA) dokumentiert. Weitere Endpunkte der Studie untersuchten den Effekt von Apremilast gegenüber Placebo bezogen auf die Symptomatik des Juckreizes, die Ausprägung der Kopfhautpsoriasis und der Symptome im Genitalbereich. Die Whole Body Itch-Numeric Rating Scale (WBI-NRS) diente zur Erfassung der Reduktion des Juckreizes. Die Reduktion dieser oft als besonders belastend empfundene Symptomatik war unter Apremilast signifikant größer als unter Placebo. Bei der Bewertung der Kopfhautpsoriasis (Scalp Physician's Global Assessment, ScPGA) und der Symptome im Genitalbereich (Static Physician Global Assessment of Genitalia, sPGA-G) zeigten sich ausgeprägte Verbesserungen unter Apremilast, was auf eine effektive Linderung der Beschwerden hinweist. Das Sicherheitsprofil von Apremilast in der SPROUT-Studie war konsistent mit den bisherigen Studien an Erwachsenen (3). Unerwünschte Ereignisse (UE) sowie behandlungsbezogene UE traten bei den Apremilast-Patientinnen und -Patienten häufiger als bei der Placebo-Gruppe auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden jedoch nur bei 2 Kindern und Jugendlichen (unter 20 mg Apremilast) bzw. keinem (unter 30 mg Apremilast) gegenüber einer Patientin oder einem Patienten unter Placebo berichtet. Insgesamt bestätigte die Studie die gute Verträglichkeit von Apremilast bei Kindern und Jugendlichen und weist keine neuen Sicherheitssignale auf.

Die SPROUT-Studie wurde zur Bewertung des Zusatznutzens ausgeschlossen, da sie nicht die definierten Einschlusskriterien der bibliographischen Literaturrecherche erfüllt. Es liegen zusätzlich keine weiteren relevanten Studien für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zum Vergleich von Apremilast gegenüber der vom G-BA benannten ZVT vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Das vorliegende AWG schließt Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg ein, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Es handelt sich bei der Psoriasis um eine nichtinfektiöse, lebenslange, systemische und chronisch entzündliche Erkrankung, die sich in Morphologie, Verteilung, Schweregrad und Krankheitsmanifestation patientenindividuell unterscheidet (4, 5). Zu den typischen Symptomen der Plaque-Psoriasis gehören u. a. starker Juckreiz, Empfindlichkeit und Unwohlsein der Haut bis hin zu psychischen Störungen (6). Kinder und Jugendliche weisen aufgrund der ausgeprägten Symptomatik und der damit einhergehenden zahlreichen schwerwiegenden Komorbiditäten eine hohe Krankheitslast auf. Damit einher geht eine starke Beeinträchtigung der Entwicklung, des Alltags und der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einer sensiblen Lebensphase dieser vulnerablen Patientengruppe (7-10).

Für das vorliegende AWG werden die in Deutschland zugelassenen biologischen Wirkstoffe Adalimumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab und Etanercept als mögliche Behandlungsoptionen empfohlen (11), welche alle als subkutane Injektion appliziert werden (12-19). Die subkutane Anwendung von Arzneimitteln birgt mehrere Herausforderungen, insbesondere im Kindes- und Jugendalter, welche einen Einfluss auf die Therapieadhärenz haben. Die Angst vor Nadeln ist bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit chronischen Erkrankungen, die regelmäßige Injektionen benötigen, weit verbreitet (20). Sie kann schwerwiegende Folgen wie längere Eingriffszeiten, erhöhte Ängste bei künftigen Eingriffen, Nadelphobien, Vermeidung medizinischer Versorgung und Nichteinhaltung von Impfplänen nach sich ziehen (21, 22). Neben der Nadelphobie stellt auch die Angst vor UE wie z. B. Rötungen oder Schwellungen bei der Injektion der Biologika für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis eine wesentliche Barriere dar (23). Darüber hinaus kann die subkutane Selbstinjektion bei Psoriasis-Betroffenen unter Umständen zu Herausforderungen wie Über- oder Fehldosierungen sowie zu Schwierigkeiten bei der Lagerung und Handhabung der Spritzen im Alltag führen (24).

Orale Therapieoptionen könnten diese Ängste und Komplikationen reduzieren und die Behandlungserfahrungen sowie langfristigen Therapieergebnisse der betroffenen Patientengruppe erheblich verbessern.

Für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegt im Vergleich zur benannten ZVT keine relevante Studie vor. Apremilast bietet jedoch für diese vulnerable Patientenpopulation einen versorgungsrelevanten Nutzen durch die orale Anwendung. So kommt es nicht zu der bei wiederholten subkutanen Applikationen beobachteten Entwicklung von Ängsten und Nadelphobien, was zu einer Steigerung der Therapieadhärenz führen kann (21, 22).

Basierend auf den Anforderungen der Nutzenbewertung gemäß § 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), welche besondere Therapiesituationen, insbesondere auch in der Pädiatrie unberücksichtigt lässt, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Wie ist der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Apremilast (Otezla®) für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zu bewerten?

Die ZVT gemäß G-BA Beratungsgespräch lautet: Adalimumab oder Etanercept oder Secukinumab oder Ustekinumab (25).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Identifizierung relevanter Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurden die nachfolgenden Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-1) definiert. Die Selektionskriterien umfassten die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer sowie Publikationstyp.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1	Patientenpopulation (Indikation)	Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen
E2	Intervention	Apremilast gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
E3	Vergleichstherapie	Adalimumab oder Etanercept oder Secukinumab oder Ustekinumab	Abweichende Vergleichstherapie
E4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität, • Morbidität, • Gesundheitsbezogene Lebensqualität und • Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie	Andere Studientypen
E6	Publikationstyp	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Andere Publikationstypen z. B.: Narrative / (un-)systematische Reviews, Meta-Analysen, Poster, (Konferenz-)Abstracts, Letter, Editorials, Errata, Kostenanalysen
E7	Studiendauer	≥ 24 Wochen	Abweichende Studiendauer

RCT: Randomized Controlled Trial.

Patientenpopulation

Das AWG umfasst Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Intervention

Apremilast wird bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt, nach der aktuellen Fachinformation angewendet. Die empfohlene Dosierung von Apremilast beträgt 20 mg 2 x täglich oral für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 20 Kilogramm bis < 50 kg und 30 mg 2 x täglich oral für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg (26).

Vergleichstherapie

Seitens des G-BA wurden im Rahmen des Beratungsgespräches am 11. April 2024 (Beratungsanforderung 2024-B-023) für die Behandlung mit Apremilast von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt als ZVT die Therapieoptionen Adalimumab oder Etanercept oder Secukinumab oder Ustekinumab bestimmt (25, 26). Demnach werden abweichende Vergleichstherapien in der Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

Studiendauer

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Studien mit einer Studiendauer ≥ 24 Wochen als adäquat angesehen und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

In einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zur Behandlung von Plaque-Psoriasis wurde durch den G-BA festgelegt, dass aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen notwendig ist. Diese Dauer wurde als essenziell erachtet, um aussagekräftige und belastbare Ergebnisse zu erhalten. Studien, die eine Laufzeit von 12 bis 16 Wochen umfassen, entsprechen aus Sicht des G-BA nicht den erforderlichen Mindestanforderungen und sind somit nicht ausreichend, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlungen zu bewerten (27). Empfehlungen bezüglich längerer Studiendauern hinsichtlich Langzeitwirksamkeits- sowie Sicherheitsdaten finden sich ebenfalls in der European Medicines Agency (EMA)-Leitlinie für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis (28). Für pädiatrische Studien empfiehlt die EMA eine Studiendauer von mindestens 12 bis 24 Wochen, üblicherweise ergänzt durch eine einjährige unverblindete Verlängerungsstudie (29). In Anbetracht dieser Vorgaben werden folglich nur Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 01.10.2024 über die Suchoberfläche Ovid in den Datenbanken MEDLINE[®] und EMBASE[®] durchgeführt. Die Suche in der Cochrane-Datenbank erfolgte direkt in CENTRAL über die Cochrane Library. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Optimierung der Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität wurde in den 3 Datenbanken jeweils eine systematische Suche nach RCT zu Apremilast umgesetzt und mit einschlägigen Suchbegriffen auf das AWG eingegrenzt.

Für die Einschränkung der Suchen auf den Studientyp RCT wurde in CENTRAL die Einschränkung auf „Trials“ ausgewählt. Für die Datenbanken MEDLINE[®] und EMBASE[®] wurde der validierte Filter nach Wong sowie für MEDLINE[®] zusätzlich der Filter von Cochrane nach Lefebvre angewendet (30, 31).

Die Suchstrategien sind detailliert in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B.

krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Im Rahmen der Studienregisterrecherche wurden die Studienregister clinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) und das ICTRP (<http://apps.who.int/trialsearch/>) der WHO durchsucht. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Zur Steigerung der Sensitivität wurde als Suchstrategie nur die Intervention Apremilast ohne Studientyp (RCT) berücksichtigt. Die Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkungen. Die Registerrecherche in EU Clinical Trials, ICTRP Search Portal und ClinicalTrials.gov wurde am 01.10.2024 durchgeführt.

Die Suchstrategien sind detailliert in Anhang 4-B dargestellt.

Eine Suche nach Studien im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem AMIce (ehemals AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/PharmNet/DE/Oeffentlichkeit/Arzneimittel-Informationssystem/_node.html) entfällt, da keine relevante Studie zuvor identifiziert werden konnte.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Mittels der systematischen bibliographischen Literaturrecherche sowie der Suche in Studienregistern konnte keine relevante Studie identifiziert werden, welche zur Bewertung des Zusatznutzens von Apremilast im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA benannten ZVT herangezogen werden kann. Aus diesem Grund entfällt die Recherche auf der Internetseite des G-BA.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche sowie der Studienregisterrecherche wurden anhand der vorab definierten Selektionskriterien von 2 Reviewern unabhängig voneinander bewertet.

Dabei erfolgte bei der bibliografischen Literaturrecherche zunächst eine Entfernung von Duplikaten sowie eine Selektion aufgrund der Titel und, falls vorhanden, der Abstracts. Treffer bzw. Publikationen, die eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der verbliebenen, potenziell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Aufgrund des Volltextes auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C gelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert.

Hinsichtlich der Suche in den Studienregistern wurde die Relevanz der Studien anhand der in den Studienregistern verfügbaren Ein- und Ausschlusskriterien der Studie bewertet. Insofern die Studien nicht alle definierten Ein- und Ausschlusskriterien der Suche erfüllten, wurden diese aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen und in Anhang 4-D mit Nennung des Ausschlussgrundes tabellarisch aufgelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde gegebenenfalls ein dritter Reviewer konsultiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Es wurde keine relevante Studie mit Apremilast und einer der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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.

Es wurde keine relevante Studie mit Apremilast und einer der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Es wurde keine relevante Studie mit Apremilast und einer der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei 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

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

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.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurde keine relevante Studie mit Apremilast und einer der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

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.

Es wurde keine relevante Studie mit Apremilast und einer der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

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

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

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine relevante Studie mit Apremilast und einer der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

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

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

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja / nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SPROUT (20200056 / NCT03701763)	ja	ja	abgeschlossen	RCT-Phase: 16 Wochen Extension-Phase: 52 Wochen	Apremilast vs. Placebo
RCT: Randomized Controlled Trial.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 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.

Die Angaben in Tabelle 4-2 geben den Stand zum 01.10.2024 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SPROUT (20200056 / NCT03701763)	Abweichende Vergleichstherapie (E3 nicht erfüllt) Abweichende Studiendauer (E7 nicht erfüllt)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

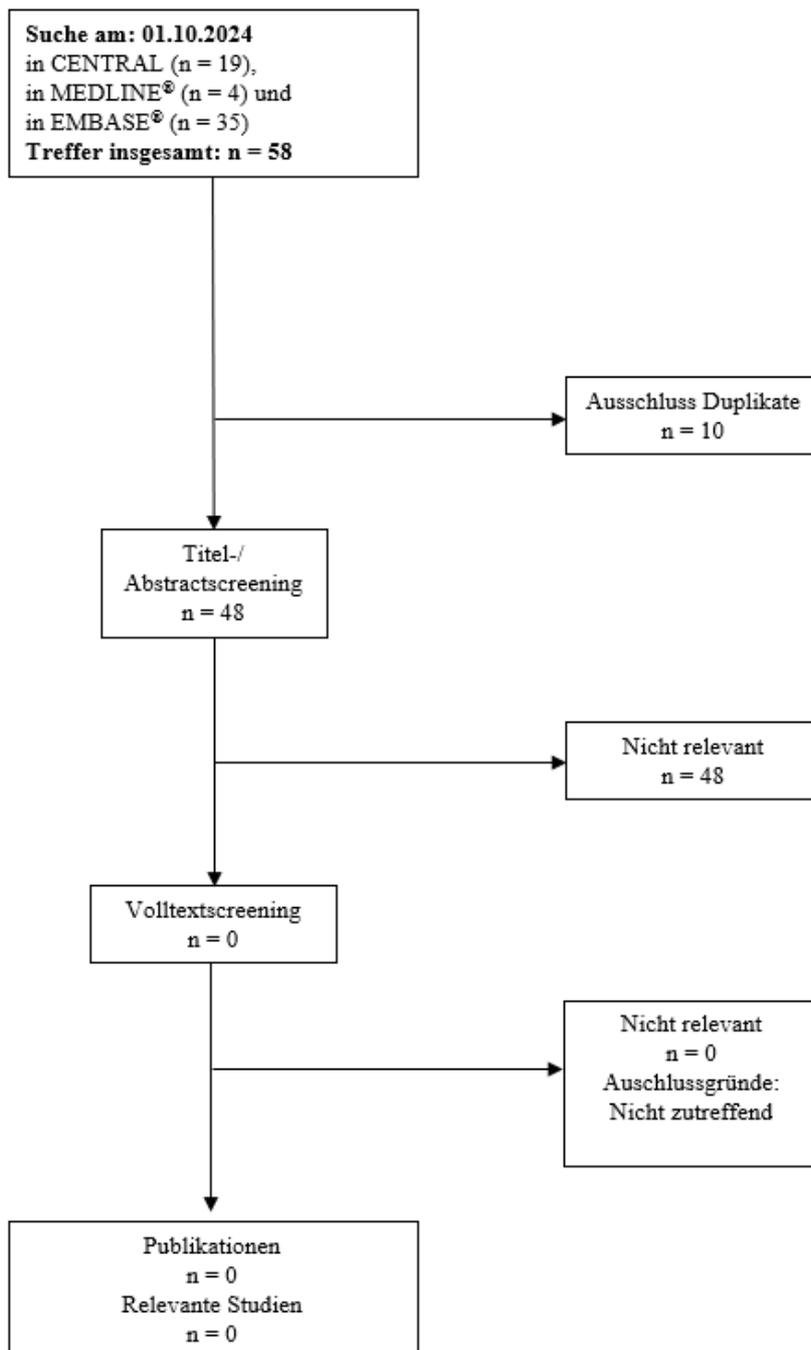


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 01.10.2024 in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und CENTRAL durchgeführt. Insgesamt wurden mittels der zugrunde liegenden Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel Apremilast 58 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von Duplikaten (n = 10) wurden 48 Treffer im Titel- und Abstract-Screening gesichtet. Gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 48 Treffer als nicht relevant bewertet. Somit konnte über die bibliografische Literaturrecherche keine relevante Studie identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) 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 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters / der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. RCT: Randomized Controlled Trial.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-4 geben den Stand zum 01.10.2024 wieder.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Entfällt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienberichte (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja / nein [Zitat])
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Es wurde keine relevante Studie mit Apremilast und einer der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: 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			
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde keine relevante Studie mit Apremilast und einer der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine

Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde keine relevante Studie mit Apremilast und einer der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

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 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

Es wurde keine relevante Studie mit Apremilast und einer der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

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

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere

unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Es wurde keine relevante Studie mit Apremilast und einer der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-18: 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>
Nicht zutreffend.					

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 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-20: 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
Nicht zutreffend.						

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 4-21: 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)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-22: 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		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für das vorliegende AWG wurde keine Studie identifiziert, die einen Vergleich von Apremilast gegenüber der vom G-BA benannten ZVT ermöglicht. Die der Zulassung zu Grunde liegende Phase III Studie SPROUT wurde im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche ausgeschlossen, da die Studiendauer für eine Bewertung des Zusatznutzen nicht ausreichend war. Der G-BA erachtete in einem vorherigen Verfahren bei Plaque-Psoriasis eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig, um Aussagen zur Therapie bei dieser chronischen Erkrankung belegen zu können (27). Demnach erfüllt die Studie SPROUT mit einer kontrollierten Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht die notwendige Mindestdauer.

Da zur Bewertung des Zusatznutzens keine relevante Studie für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zum Vergleich von Apremilast gegenüber der vom G-BA benannten ZVT identifiziert wurde, entfällt die Beschreibung der Aussagekraft der Nachweise.

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 multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie SPROUT (20200056 / NCT03701763), welche die Zulassungsstudie für das vorliegende AWG darstellt, hat die Wirksamkeit und Sicherheit von Apremilast bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht (1, 2). Die Placebo-kontrollierte Phase betrug 16 Wochen, gefolgt von einer Apremilast-Extensionsphase von 36 Wochen bis Woche 52. Der primäre Endpunkt der Studie war das sPGA Ansprechen. Als weitere Endpunkte wurden u. a. der PASI, die BSA, die WBI-NRS und das ScPGA Ansprechen erhoben. Apremilast zeigte eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo für diese Endpunkte. Auch wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt und die UE entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Apremilast.

Patientinnen und Patienten, die an Psoriasis erkrankt sind, leiden an einer nichtinfektiösen, lebenslangen, systemischen und chronisch entzündlichen Erkrankung, die sich in Morphologie, Verteilung, Schweregrad und Krankheitsmanifestation patientenindividuell unterscheidet (4, 5). Zu den typischen Symptomen der Plaque-Psoriasis gehören u. a. starker Juckreiz, Empfindlichkeit und Unwohlsein der Haut bis hin zu psychischen Störungen (6). Die Schwere der Krankheit und die damit verbundene Belastung der Patientinnen und Patienten wird anhand dieser klinischen Parameter im Rahmen des sPGA bewertet. Ausgehend von einer 5-Punkte-Skala werden die 3 Merkmale als „erscheinungsfrei“ (0), „nahezu erscheinungsfrei“ (1), „leicht“ (2), „moderat“ (3) oder „schwer“ (4) eingestuft und in einer Gesamtbewertung zusammengefasst. Eine höhere Punktzahl entspricht hierbei einem höheren Schweregrad der Erkrankung (32-34). In der vorliegenden Studie wird die Wirksamkeit als Reduktion der Krankheitslast von mindestens 2 Punkten gegenüber dem Ausgangswert mit dem sPGA nach 16 Wochen gemessen. In der Apremilast-Gruppe erreichten dreimal so viele Kinder und Jugendliche (33,1 %) das definierte Ansprechen wie in der Placebo-Gruppe (11,5 %; p-Wert < 0,0001). Die adjustierte prozentuale Differenz betrug 21,7 % (95 %-KI [11,2; 32,1]; p-Wert < 0,0001) und erreichte somit eine statistische Signifikanz zugunsten von Apremilast.

Das Ansprechen der Therapie wurde ergänzend mit dem PASI-Score gemessen und bewertet. Der PASI-Score misst die Fläche der psoriatischen Hautläsionen. Dabei wird das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche in die Bewertung miteinbezogen. Anhand des PASI-Scores kann so eine objektive Bewertung des Schweregrads sowie eine Beurteilung der Schwere von Hautsymptomen bei Plaque-Psoriasis-Patientinnen und Patienten erfolgen (35, 36). Ein PASI-75-Ansprechen stellt eine 75 %-ige Reduktion der Krankheitssymptome im Vergleich zu Therapiebeginn dar. In der Apremilast-Gruppe wurde eine 75 %-ige Reduktion von 45,4 % der

Patientinnen und Patienten erreicht gegenüber 16,1 % in der Placebo-Gruppe (p -Wert $< 0,0001$). Dies entsprach einer prozentualen Behandlungsdifferenz von 29,4 % (95 %-KI [17,8; 40,9]; p -Wert $< 0,0001$). Die prozentuale Veränderung des PASI-Scores gegenüber dem Ausgangswert war unter Apremilast statistisch signifikant größer als unter Placebo (-65,3 % vs. -38,3 %; p -Wert $< 0,0001$). Als weiteres Maß zur Beurteilung der betroffenen Körperoberfläche wurde die BSA bestimmt. So war das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche unter Apremilast in Woche 16 um 56,6 % geringer zum Ausgangswert im Vergleich zur Reduktion von 21,8 % unter Placebo (p -Wert $< 0,0001$).

Die oft als am belastendste empfundene Symptomatik ist der Juckreiz, insbesondere auf der Kopfhaut (6). Dieser war unter Apremilast-Behandlung signifikant reduziert. So erreichten 52,0 % der Kinder und Jugendlichen unter Apremilast eine Reduktion des Juckreizes gegenüber 32,1 % unter Placebo (p -Wert = 0,0110). Zur Bewertung des Juckreizes wurde der WBI-NRS erhoben. Innerhalb dieser Skala über 11 Punkte wurde eine Reduktion ≥ 4 -Punkte gegenüber dem Ausgangswert als Ansprechen gewertet (1, 2).

Zur Bewertung der Wirksamkeit von Apremilast in Bezug zur Schwere der Kopfhautpsoriasis wurde als weiteres Instrument das ScPGA eingesetzt. Zu Studienbeginn wiesen 81,0 % der Patientinnen und Patienten unter Apremilast und 84,1 % unter Placebo eine mittelschwere bis schwere Kopfhautpsoriasis ScPGA ≥ 3 auf. Zu Woche 16 erreichten mehr Patientinnen und Patienten unter Apremilast ein statistisch signifikantes Ansprechen auf das ScPGA als unter Placebo (36,4 % vs. 18,8 %; p -Wert = 0,0091). Auch wird das sPGA-G verwendet, welches die schwere der Plaque-Psoriasis im Genitalbereich durch die klinische Beurteilung der Hautläsionen misst. Hierbei wiesen numerisch mehr Kinder und Jugendliche unter Apremilast ein besseres sPGA-G Ansprechen auf als unter Placebo (39,2 % vs. 25,0 %) (1, 2).

Das Sicherheitsprofil von Apremilast in der SPROUT-Studie war konsistent mit den bisherigen Studien bei Erwachsenen (3). In der Gruppe der mit Apremilast behandelten Patientinnen und Patienten traten bei 72,5 % (Apremilast 20 mg) bzw. 61,4 % (Apremilast 30 mg) UE gegenüber 41,3 % in der Placebo-Gruppe auf. Die häufigsten UE waren milde bis moderate gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Bauchschmerzen. SUE wurden bei 2,5 % der Patientinnen und Patienten, die mit 20 mg Apremilast behandelt wurden, beobachtet. Bei Patientinnen und Patienten, die 30 mg Apremilast erhielten, traten keine SUE auf. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil an SUE bei 1,3 %. Behandlungsbezogene UE traten bei 45 % der Patientinnen und Patienten, die mit 20 mg Apremilast behandelt wurden und bei 41 % der Patientinnen und Patienten, die mit 30 mg Apremilast behandelt wurden, auf. In der Placebo-Gruppe hatten 15 % der Patientinnen und Patienten behandlungsbezogene UE (1, 2). Die gute Verträglichkeit von Apremilast wurden für Kinder und Jugendliche im AWG durch diese Studie bestätigt. Es zeigten sich keine weiteren Sicherheitssignale.

Kinder und Jugendliche weisen aufgrund der ausgeprägten Symptomatik und der damit einhergehenden zahlreichen schwerwiegenden Komorbiditäten eine hohe Krankheitslast auf. Damit einher geht eine starke Beeinträchtigung der Entwicklung, des Alltags und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einer sensiblen Lebensphase dieser vulnerablen Patientengruppe (7-10).

Für das vorliegende AWG werden die in Deutschland zugelassenen biologischen Wirkstoffe Adalimumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab und Etanercept als mögliche Behandlungsoptionen empfohlen (11), welche alle als subkutane Injektion appliziert werden (12-19). Die subkutane Anwendung von Arzneimitteln birgt mehrere Herausforderungen, insbesondere im Kindes- und Jugendalter, welche einen Einfluss auf die Therapieadhärenz haben können. Die Angst vor Nadeln ist bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit chronischen Erkrankungen, die regelmäßige Injektionen benötigen, weit verbreitet (20). Sie kann schwerwiegende Folgen wie längere Eingriffszeiten, erhöhte Ängste bei künftigen Eingriffen, Nadelphobien, Vermeidung medizinischer Versorgung und Nichteinhaltung von Impfplänen nach sich ziehen (21, 22). Neben der Nadelphobie stellt auch die Angst vor UE wie z. B. Rötungen oder Schwellungen bei der Injektion der Biologika für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis eine wesentliche Barriere dar (23). Darüber hinaus kann die subkutane Selbstinjektion bei Psoriasis-Betroffenen gelegentlich zu Herausforderungen wie Über- oder Fehldosierungen sowie zu Schwierigkeiten bei der Lagerung und Handhabung der Spritzen im Alltag führen (24).

Orale Therapieoptionen könnten diese Ängste und Komplikationen reduzieren und die Behandlungserfahrungen sowie langfristigen Therapieergebnisse der betroffenen Patientengruppe erheblich verbessern. Apremilast als oral zu applizierender Wirkstoff bietet hier eine wirksame, sichere und einfach anwendbare Behandlungsoption, die den therapeutischen Bedarf in dieser Altersgruppe adressiert und das Potenzial hat, die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten deutlich zu erhöhen.

Die SPROUT-Studie wurde zur Bewertung des Zusatznutzens ausgeschlossen. Weitere relevante Studien zum Vergleich von Apremilast gegenüber der vom G-BA benannten ZVT für Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt, wurde nicht identifiziert. Basierend auf den Anforderungen der Nutzenbewertung gemäß § 5 AM-NutzenV, welche besondere Therapiesituationen, insbesondere in der Pädiatrie unberücksichtigt lässt, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

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 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	Kein Zusatznutzen.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

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

1. ClinicalTrials.gov 2024. Efficacy and Safety Study of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects From 6 Through 17 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Stand: 14.06.2024. [online] URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03701763?tab=results#results-overview> [Abgerufen am: 08.10.2024]
2. Fiorillo L, Becker E, de Lucas R, et al. 2024. Efficacy and Safety Results of Apremilast in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 16-Week Results From SPROUT, a Phase 3, Randomized, Controlled Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 90(6): 1232-1239. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2023.11.068>
3. Celgene GmbH 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Apremilast (Otezla®) Modul 4A Plaque Psoriasis. Stand: 13.02.2015. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-791/2015-02-13_Modul4A_Apremilast.pdf [Abgerufen am: 19.06.2024]
4. Raharja A, Mahil SK, Barker JN 2021. Psoriasis: a brief overview. *Clinical Medicine*. 21(3): 170-173. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2021-0257>
5. Nestle F, Kaplan D, Barker J 2009. Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 361(5): 496-509. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0804595>
6. Sticherling M, Augustin M, Boehncke WH, et al. 2011. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence-a German expert consensus. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 9(10): 815-823. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07668.x>
7. Gonzalez J, Cunningham K, Perlmutter J, et al. 2016. Systematic Review of Health-Related Quality of Life in Adolescents with Psoriasis. *Dermatology*. 232(5): 541-549. <http://dx.doi.org/10.1159/000450826>
8. Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, et al. 2018. Pediatric psoriasis: evolving perspectives. *Pediatric Dermatology*. 35(2): 170-181. <http://dx.doi.org/10.1111/pde.13382>
9. Oostveen A, De Jager M, Van De Kerkhof P, et al. 2012. The influence of treatments in daily clinical practice on the Children's Dermatology Life Quality Index in juvenile psoriasis: a longitudinal study from the Child-CAPTURE patient registry. *British Journal of Dermatology*. 167(1): 145-149. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10996.x>

10. Kelly KA, Balogh EA, Kaplan SG, et al. 2021. Skin Disease in Children: Effects on Quality of Life, Stigmatization, Bullying, and Suicide Risk in Pediatric Acne, Atopic Dermatitis, and Psoriasis Patients. *Children (Basel)*. 8(11): 1057. <http://dx.doi.org/10.3390/children8111057>
11. Nast A, Konberger M, Dittman M 2022. AWMF-S2k-Leitlinie (013-094). Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Stand: 01.01.2022. [online] URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-094> [Abgerufen am: 04.10.2024]
12. Celltrion Healthcare 2024. Fachinformation: Yuflyma 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 05.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 04.10.2024]
13. Novartis 2023. Fachinformation: Cosentyx[®] 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx[®] 150 mg / - 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: 05.2023. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
14. Pfizer 2024. Fachinformation: Enbrel[®] 25 mg. Stand: 04.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
15. Amgen 2024. Fachinformation: WEZENLA[®] 45 mg Injektionslösung, WEZENLA[®] 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 06.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
16. AbbVie 2024. Fachinformation: Humira[®] 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 07.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
17. Novartis 2023. Fachinformation: Cosentyx[®] 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 05.2023. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
18. Pfizer 2024. Fachinformation: Enbrel[®] 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: 04.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
19. Stadapharm 2024. Fachinformation: Uzpruvo[®] 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 06.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 01.10.2024]
20. McLenon J, Rogers MAM 2019. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Advanced Nursing*. 75(1): 30-42. <http://dx.doi.org/10.1111/jan.13818>
21. Taddio A, Chambers CT, Halperin SA, et al. 2009. Inadequate pain management during routine childhood immunizations: the nerve of it. *Clinical Therapeutics*. 31 Suppl 2: 152-167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.07.022>
22. Taddio A, Ipp M, Thivakaran S, et al. 2012. Survey of the prevalence of immunization non-compliance due to needle fears in children and adults. *Vaccine*. 30(32): 4807-4812. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.011>

23. Kelly KA, Ewulu A, Emmerich VK, et al. 2021. Refractory Pediatric Psoriasis and Atopic Dermatitis: The Importance of Therapeutical Adherence and Biological Management. *Biomedicines*. 9(8). <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9080958>
24. Lebwohl M, Langley RG, Paul C, et al. 2022. Evolution of Patient Perceptions of Psoriatic Disease: Results from the Understanding Psoriatic Disease Leveraging Insights for Treatment (UPLIFT) Survey. *Dermatology and therapy*. 12(1): 61-78. <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-021-00635-4>
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-023 Apremilast zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren. Stand: 27.05.2024
26. Amgen 2024. Fachinformation: Otezla® Filmtabletten. Stand: 10.2024. [online] URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 08.11.2024]
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. Stand: 27.11.2015. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf [Abgerufen am: 03.06.2024]
28. European Medicines Agency (EMA) 2004. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. Stand: 18.11.2004. [online] URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf [Abgerufen am: 03.06.2024]
29. European Medicines Agency (EMA) 2012. Paediatric addendum to CHMP guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. Stand: 20.09.2012. [online] URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/paediatric-addendum-chmp-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders_en.pdf [Abgerufen am: 03.06.2024]
30. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J 2011. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration. Stand: 03.2011. [online] URL: <https://work.cochrane.org/pubmed> [Abgerufen am: 16.04.2024]
31. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 94(4): 451-455.
32. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. 2020. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations 34(11): 2461-2498. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16915>

33. Feldman SR, Krueger GG 2005. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 64 Suppl 2(Suppl 2): ii65-ii68. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.031237>
34. Callis Duffin K, Bushmakin AG, Cappelleri JC, et al. 2019. A multi-item Physician Global Assessment scale to assess psoriasis disease severity: validation based on four phase III tofacitinib studies. *BMC Dermatology*. 19(8). <http://dx.doi.org/10.1186/s12895-019-0088-2>
35. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. 2021. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm (2021). Stand: 19.02.2021. [online] URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-001> [Abgerufen am: 08.10.2024]
36. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, et al. 2010. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 24 Suppl 2: 10-16. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03562.x>

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 bis 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE® All	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.10.2024	
Zeitsegment	1946 bis 30. September 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die Ovid Suche	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(apremilast* or otezla or 608141-41-9 or CC-10004* or CC10004* or UP7QBP99PN).mp.	1.250
2	exp psoriasis/	50.740
3	psoria*.mp.	71.403
4	2 or 3	71.403
5	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescen*).mp.	4.876.669
6	exp child/	2.228.584
7	exp pediatrics/	64.266
8	exp adolescent/	2.276.773
9	exp young adults/	1.068.238
10	(young\$2 adj4 adult\$1).mp	1.165.112
11	or/5-10	5.387.176
12	randomized controlled trial.pt.	622.609
13	placebo*.mp.	275.147
14	randomized.mp.	1.094.245
15	or/12-14	1.178.548
16	1 and 4 and 11 and 15	4

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.10.2024	
Zeitsegment	1946 bis 30. September 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp apremilast/	4.344
2	(apremilast* or otezla or CC-10004* or CC10004* or CC-1004* or UP7QBP99PN).mp.	4.488
3	608141-41-9.rn.	4.061
4	or/1-3	4.488
5	exp psoriasis/	120.344
6	psoria*.mp.	130.269
7	5 or 6	131.970
8	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescenc*).mp.	4.942.400
9	exp child/	3.255.789
10	exp pediatrics/	132.242
11	exp adolescent/	1.876.653
12	exp young adults/	573.459
13	(young\$2 adj4 adult\$1).mp	702.782
14	or/8-13	5.618.865
15	random*.tw.	2.126.752
16	placebo*.mp.	546.758
17	double-blind*.tw.	256.463
18	or/15-17	2.412.396
19	4 and 7 and 14 and 18	35

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	01.10.2024	
Zeitsegment	1991 bis (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(apremilast* OR otezla OR CC-10004* OR CC10004*) ^{a,b}	658
2	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	4.791
3	Psoria*:ti,ab,kw	11.902
4	#2 OR #3	11.902
5	(juvenil* or child* or paediatr* or pediatr* or boy or girl or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescenc*) ^{a,b}	390.790
6	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	82.998
7	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	1.055
8	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	138.513
9	MeSH descriptor: [Young Adults] explode all trees	98.529
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	437.775
11	#1 AND #4 AND #10	23
12	in „trials“ ^a	19
a: word variations have been searched		
b: Suche in „ALL TEXT“		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	01.10.2024	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie	(apremilast OR otezla OR CC-10004 OR CC10004 OR CC-1004 OR CC1004) [Other terms] AND (psoriasis OR psoriatic) [condition OR disease]	Treffer: 95

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	
Datum der Suche	01.10.2024	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie	(apremilast OR otezla OR CC-10004 OR 608141-41-9) AND (psoriasis OR psoriatic)	Treffer: 47

Studienregister	ICTRP	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx (Advanced Search)	
Datum der Suche	01.10.2024	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie	Apremilast OR Otezla OR CC-10004 OR CC10004 OR 608141-41-9 [Intervention] AND psoriasis OR psoriatic [Condition] Recruiting Status is ALL	Treffer: 239 Einträge in 113 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliografischen Recherchen erfolgte der Ausschluss aller Treffer bereits anhand des Titel- und Abstracts. Dementsprechend wurde keine Publikation im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

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

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	95	95	0
ICTRP	113	113	0
EU-CTR	47	47	0
Summe	$\Sigma = 255$	$\Sigma = 255$	$\Sigma = 0$

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[1]	NCT00456092	Clinicaltrials.gov: NCT00456092. Phase II Study of Apremilast (CC-10004) in Adults With in Psoriatic Arthritis. Stand: 06.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00456092 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patientenpopulation
[2]	NCT00521339	Clinicaltrials.gov: NCT00521339. Apremilast Safety and PK Study in Recalcitrant Plaque Psoriasis. Stand: 05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00521339 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patientenpopulation
[3]	NCT00604682	Clinicaltrials.gov: 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. Stand: 04.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00604682 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[4]	NCT00606450	Clinicaltrials.gov: NCT00606450. Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Comparison of CC-10004 in Subjects With Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis. Stand: 04.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT00606450 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Vergleichs-therapie
[5]	NCT00773734	Clinicaltrials.gov: NCT00773734. Efficacy and Safety Study of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis (Core Study). Stand: 05.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT00773734 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Studientyp
[6]	NCT01172938	Clinicaltrials.gov: NCT01172938. Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis. Stand: 06.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT01172938 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patienten- population
[7]	NCT01194219	Clinicaltrials.gov: NCT01194219. Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Oral Apremilast (CC-10004) in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Stand: 03.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT01194219 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Studientyp
[8]	NCT01200264	Clinicaltrials.gov: NCT01200264. Apremilast for Chronic Plaque Psoriasis (CPP) Patients Who Have Failed One Course of Biologic Therapy. Stand: 07.2014. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT01200264 [Zugriff: 01.10.2024]. 2014	Patienten- population
[9]	NCT01212757	Clinicaltrials.gov: NCT01212757. PALACE 2: Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis. Stand: 05.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT01212757 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patienten- population
[10]	NCT01212770	Clinicaltrials.gov: NCT01212770. PALACE 3: Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis. Stand: 05.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT01212770 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patienten- population
[11]	NCT01232283	Clinicaltrials.gov: NCT01232283. Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Oral Apremilast (CC-10004) in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Stand: 03.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT01232283 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Patienten- population
[12]	NCT01307423	Clinicaltrials.gov: NCT01307423. Efficacy and Safety Study of Apremilast to Treat Active Psoriatic Arthritis (PsA). Stand: 06.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT01307423 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Patienten- population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[13]	NCT01504113	Clinicaltrials.gov: NCT01504113. The Impact of Targeted Therapy on Microorganism in Patients With Psoriasis. Stand: 01.2012. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT01504113 [Zugriff: 01.10.2024]. 2012	Patientenpopulation
[14]	NCT01690299	Clinicaltrials.gov: NCT01690299. Phase 3b Safety and Efficacy Study of Apremilast to Treat Moderate to Severe Plaque-psoriasis. Stand: 03.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT01690299 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Patientenpopulation
[15]	NCT01848028	Clinicaltrials.gov: NCT01848028. PsoBest - The German Psoriasis Registry. Stand: 04.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT01848028 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Patientenpopulation
[16]	NCT01925768	Clinicaltrials.gov: NCT01925768. Safety and Efficacy Study of Apremilast to Treat Psoriatic Arthritis. Stand: 05.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT01925768 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patientenpopulation
[17]	NCT01988103	Clinicaltrials.gov: NCT01988103. Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) In Japanese Patients With Moderate-To-Severe Plaque-Type Psoriasis. Stand: 05.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT01988103 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patientenpopulation
[18]	NCT02075697	Clinicaltrials.gov: NCT02075697. Spanish Registry of Systemic Treatments in Psoriasis. Stand: 03.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02075697 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Patientenpopulation
[19]	NCT02144857	Clinicaltrials.gov: NCT02144857. Effects of Treatment With Biological Agents on Vascular and Cardiac Function in Psoriasis. Stand: 05.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02144857 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Patientenpopulation
[20]	NCT02400749	Clinicaltrials.gov: NCT02400749. Apremilast in Palmo-Plantar Psoriasis. Stand: 11.2018. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02400749 [Zugriff: 01.10.2024]. 2018	Patientenpopulation
[21]	NCT02412644	Clinicaltrials.gov: NCT02412644. Apremilast 30mg Bid With Narrowband UVB in the Treatment of Plaque Psoriasis. Stand: 01.2019. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02412644 [Zugriff: 01.10.2024]. 2019	Patientenpopulation
[22]	NCT02425826	Clinicaltrials.gov: NCT02425826. A Phase 4 Study of Efficacy and Safety of Apremilast in Subjects With Moderate Plaque Psoriasis. Stand: 06.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02425826 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[23]	NCT02558361	Clinicaltrials.gov: NCT02558361. Treatment With Apremilast in Patients With Psoriatic Arthritis. Stand: 10.2016. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02558361 [Zugriff: 01.10.2024]. 2016	Patientenpopulation
[24]	NCT02576678	Clinicaltrials.gov: NCT02576678. A Study of Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Stand: 05.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02576678 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patientenpopulation
[25]	NCT02626793	Clinicaltrials.gov: NCT02626793. A Study of Otezla® in Patients With Plaque Psoriasis Under Routine Conditions. Stand: 02.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02626793 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Patientenpopulation
[26]	NCT02652494	Clinicaltrials.gov: NCT02652494. Observational Study of Apremilast in Patients With Psoriasis in The Netherlands. Stand: 05.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02652494 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[27]	NCT02740218	Clinicaltrials.gov: NCT02740218. A Study of Real-World Experience of Psoriasis Patients Treated With Apremilast in Clinical Dermatology Practice. Stand: 03.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02740218 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[28]	NCT02749370	Clinicaltrials.gov: NCT02749370. Study to Evaluate the Efficacy of Etanercept Treatment in Adults Who Failed Therapy With Apremilast. Stand: 05.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02749370 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patientenpopulation
[29]	NCT02775500	Clinicaltrials.gov: NCT02775500. Apremilast Pregnancy Exposure Registry. Stand: 05.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02775500 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Patientenpopulation
[30]	NCT02875184	Clinicaltrials.gov: NCT02875184. A Study of Apremilast Use and Effectiveness in Patients With Psoriatic Arthritis in The Netherlands. Stand: 10.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02875184 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Patientenpopulation
[31]	NCT02954081	Clinicaltrials.gov: NCT02954081. APremilast After FumaRiC Acid Ester Treatment. Stand: 01.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT02954081 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[32]	NCT03000309	Clinicaltrials.gov: NCT03000309. Use of Apremilast in Patients Who Are Dissatisfied With Stable Maintenance Topical Therapy. Stand: 03.2019. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03000309 [Zugriff: 01.10.2024]. 2019	Patientenpopulation
[33]	NCT03022617	Clinicaltrials.gov: NCT03022617. A Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of Oral Apremilast for the Treatment of Nail Psoriasis. Stand: 06.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03022617 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[34]	NCT03059953	Clinicaltrials.gov: NCT03059953. A Study of Treatment With APRemilast in Moderate psoriAsIS in Real Life clinicAL Practice (The 'APRAISAL' Study). Stand: 08.2021. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03059953 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021	Patientenpopulation
[35]	NCT03082729	Clinicaltrials.gov: NCT03082729. Vascular Inflammation in Psoriasis - Apremilast. Stand: 11.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03082729 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Patientenpopulation
[36]	NCT03096990	Clinicaltrials.gov: NCT03096990. A Study of the Real-life Management of Psoriatic Arthritis Patients Treated With Otezla® (Apremilast) in Belgium. Stand: 04.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03096990 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patientenpopulation
[37]	NCT03097003	Clinicaltrials.gov: NCT03097003. A Study of the Real-life Management of Psoriasis Patients Treated With Otezla® (Apremilast) in Belgium. Stand: 04.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03097003 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patientenpopulation
[38]	NCT03106051	Clinicaltrials.gov: NCT03106051. Study of Apremilast Use in Patients With Psoriatic Arthritis in Practice Conditions. Stand: 08.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106051 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patientenpopulation
[39]	NCT03123471	Clinicaltrials.gov: NCT03123471. A Study of the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis of the Scalp. Stand: 05.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03123471 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patientenpopulation
[40]	NCT03146247	Clinicaltrials.gov: NCT03146247. Analysis of the Pathogenesis of Itch in Response to Apremilast Therapy in Psoriasis Patients. Stand: 04.2019. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03146247 [Zugriff: 01.10.2024]. 2019	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[41]	NCT03168256	Clinicaltrials.gov: NCT03168256. CF101 Therapy in Patients With Moderate-to-severe Plaque Psoriasis. Stand: 06.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03168256 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Patientenpopulation
[42]	NCT03191539	Clinicaltrials.gov: NCT03191539. Assessment of the Clinical and Ultrasound Response to Apremilast by Clinical Evaluation and by a Joint-periarticular-nail Ultrasound Index in Patients With Active Psoriatic Arthritis. Stand: 10.2017. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03191539 [Zugriff: 01.10.2024]. 2017	Patientenpopulation
[43]	NCT03284879	Clinicaltrials.gov: NCT03284879. Post-Marketing Surveillance Study of OTEZLA. Stand: 04.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03284879 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Patientenpopulation
[44]	NCT03399708	Clinicaltrials.gov: NCT03399708. Immune Metabolic Associations in Psoriatic Arthritis. Stand: 11.2019. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03399708 [Zugriff: 01.10.2024]. 2019	Patientenpopulation
[45]	NCT03441789	Clinicaltrials.gov: NCT03441789. Efficacy and Safety of Enstilar Foam in Combination With Apremilast (Otezla) in Patients With Moderate Plaque Psoriasis. Stand: 03.2019. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03441789 [Zugriff: 01.10.2024]. 2019	Patientenpopulation
[46]	NCT03442088	Clinicaltrials.gov: NCT03442088. Monocyte Biomarkers in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects Treated With Apremilast. Stand: 01.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03442088 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Patientenpopulation
[47]	NCT03453190	Clinicaltrials.gov: NCT03453190. Apremilast in Combination With Clobetasol Spray for the Treatment of Plaque Psoriasis. Stand: 03.2018. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03453190 [Zugriff: 01.10.2024]. 2018	Patientenpopulation
[48]	NCT03539419	Clinicaltrials.gov: NCT03539419. Study to Evaluate the Benefits for the Patient Associated With the Treatment of Plaque Psoriasis With Apremilast After Other Systemic Treatment in Conditions of Clinical Practice in Spain. Stand: 06.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03539419 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[49]	NCT03553433	Clinicaltrials.gov: NCT03553433. Apremilast Treatment for Pruritus and Quality of Life in Scalp Psoriasis. Stand: 06.2018. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03553433 [Zugriff: 01.10.2024]. 2018	Patientenpopulation
[50]	NCT03587194	Clinicaltrials.gov: NCT03587194. Evaluation of Add on Enstilar in Patients Using Otezla for Psoriasis. Stand: 04.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03587194 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[51]	NCT03608657	Clinicaltrials.gov: NCT03608657. Study to Evaluate the Real-World Effectiveness, Safety and Tolerability of Treatment With Apremilast in Psoriatic Arthritis Patients Followed in Canadian Routine Care (APPRAISE). Stand: 06.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03608657 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[52]	NCT03611751	Clinicaltrials.gov: NCT03611751. An Investigational Study to Evaluate Experimental Medication BMS-986165 Compared to Placebo and a Currently Available Treatment in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Stand: 12.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03611751 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Patientenpopulation
[53]	NCT03616561	Clinicaltrials.gov: NCT03616561. Quality of Life and Ultrasonographic Assessment of Nail Psoriasis After Treatment With Apremilast (JUST Study). Stand: 07.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03616561 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patientenpopulation
[54]	NCT03624127	Clinicaltrials.gov: NCT03624127. Effectiveness and Safety of BMS-986165 Compared to Placebo and Active Comparator in Participants With Psoriasis. Stand: 01.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03624127 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Patientenpopulation
[55]	NCT03701763	Clinicaltrials.gov: NCT03701763. Efficacy and Safety Study of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects From 6 Through 17 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Stand: 06.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03701763 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[56]	NCT03721172	Clinicaltrials.gov: NCT03721172. Apremilast as a Direct Treatment for Mild-to-moderate Plaque Psoriasis Versus Placebo: an Analysis of Clinical Safety and Efficacy. Stand: 05.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03721172 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[57]	NCT03747939	Clinicaltrials.gov: NCT03747939. Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Apremilast to Treat Early Oligoarticular Psoriatic Arthritis. Stand: 01.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03747939 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[58]	NCT03757013	Clinicaltrials.gov: NCT03757013. A Study to Assess Benefits of Apremilast in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Followed by Dermatologists Under Real Life Settings in France. Stand: 12.2021. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03757013 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[59]	NCT03774875	Clinicaltrials.gov: NCT03774875. A Study of the Impact of Apremilast (CC-10004) on Quality of Life, Efficacy, and Safety in Adults With Manifestations of Plaque Psoriasis and Impaired Quality of Life. Stand: 12.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03774875 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Studientyp
[60]	NCT03777436	Clinicaltrials.gov: NCT03777436. An Efficacy and Safety Study of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Moderate to Severe Genital Psoriasis. Stand: 05.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03777436 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[61]	NCT03780504	Clinicaltrials.gov: NCT03780504. Apremilast in Psoriatic Arthritis in Real-life Clinical Practice in Greece. Stand: 12.2021. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03780504 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021	Patientenpopulation
[62]	NCT03783026	Clinicaltrials.gov: NCT03783026. A Study to Evaluate the Impact of Apremilast on Magnetic Resonance Imaging (MRI) Outcomes in Adults With Psoriatic Arthritis. Stand: 03.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03783026 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Patientenpopulation
[63]	NCT03828045	Clinicaltrials.gov: NCT03828045. A Study to Evaluate the Use of Apremilast in Patients With Psoriatic Arthritis, Naïve to Biological Treatment. Stand: 06.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03828045 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[64]	NCT03930186	Clinicaltrials.gov: NCT03930186. A Phase 3B, Open-label, Single-arm Study of the Efficacy and Safety of Apremilast, in Subjects With Plaque Psoriasis That is Not Adequately Controlled by Topical Therapy. Stand: 01.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930186 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Patientenpopulation
[65]	NCT04031027	Clinicaltrials.gov: NCT04031027. A Study to Describe the Characteristics of Patients Treated With Apremilast for Plaque Psoriasis in Italian Routine Clinical Practice. Stand: 03.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT04031027 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[66]	NCT04057937	Clinicaltrials.gov: NCT04057937. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Japanese Subjects With Palmoplantar Pustulosis. Stand: 07.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT04057937 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[67]	NCT04102449	Clinicaltrials.gov: NCT04102449. Validation of the PsASon Ultrasound Scores in Patients With Psoriatic Arthritis Undergoing Treatment With Apremilast. Stand: 05.2021. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT04102449 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[68]	NCT04175613	Clinicaltrials.gov: NCT04175613. A Long-term Extension Study of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects From 6 Through 17 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Stand: 09.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT04175613 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[69]	NCT04515732	Clinicaltrials.gov: NCT04515732. Danish Population-based Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (DANPAPP). Stand: 08.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT04515732 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patientenpopulation
[70]	NCT04555707	Clinicaltrials.gov: NCT04555707. The Maintenance Effect of Enstilar Foam in Combination With Otezla. Stand: 10.2020. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT04555707 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020	Patientenpopulation
[71]	NCT04572997	Clinicaltrials.gov: NCT04572997. Apremilast in Patients With Moderate to Severe Palmoplantar Pustulosis (PPP) (APLANTUS). Stand: 09.2021. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT04572997 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021	Patientenpopulation
[72]	NCT04610476	Clinicaltrials.gov: NCT04610476. Impact of Tapering Immunosuppressants on Maintaining Minimal Disease Activity in Adult Subjects With Psoriatic Arthritis. Stand: 11.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT04610476 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Patientenpopulation
[73]	NCT04645420	Clinicaltrials.gov: NCT04645420. Molecular Effects of Apremilast in the Synovium of Psoriatic Arthritis Patients. Stand: 09.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT04645420 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Patientenpopulation
[74]	NCT04804553	Clinicaltrials.gov: NCT04804553. Apremilast Pediatric Study in Children With Active Juvenile Psoriatic Arthritis. Stand: 08.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT04804553 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[75]	NCT04908189	Clinicaltrials.gov: NCT04908189. A Study to Determine the Efficacy and Safety of Deucravacitinib Compared With Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Are Naïve to Biologic Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs or Had Previously Received TNF α Inhibitor Treatment. Stand: 03.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT04908189 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[76]	NCT04908475	Clinicaltrials.gov: NCT04908475. Study of Subcutaneous Risankizumab Injection Compared to Oral Apremilast Tablets to Assess Change in Disease Activity And Adverse Events in Adult Participants With Moderate Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy. Stand: 04.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT04908475 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[77]	NCT05174065	Clinicaltrials.gov: NCT05174065. Phase 3, Randomized Study of Apremilast in Japanese Participants With Palmoplantar Pustulosis (PPP). Stand: 06.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT05174065 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[78]	NCT05195814	Clinicaltrials.gov: NCT05195814. A Study to Learn About the Study Medicine (Called Tofacitinib) in People With Psoriatic Arthritis. Stand: 08.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT05195814 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[79]	NCT05320159	Clinicaltrials.gov: NCT05320159. Treatment Effectiveness Among Psoriasis Patients Treated With Cosentyx (Secukinumab). Stand: 07.2022. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT05320159 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022	Patientenpopulation
[80]	NCT05565560	Clinicaltrials.gov: NCT05565560. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Apremilast in Japanese Pediatric Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Stand: 06.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT05565560 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[81]	NCT05601492	Clinicaltrials.gov: NCT05601492. Adherence to Otezla. Stand: 08.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT05601492 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[82]	NCT05744466	Clinicaltrials.gov: NCT05744466. A Real-world Observational Study to Compare Effectiveness of Deucravacitinib Vs Apremilast in Adults With Plaque Psoriasis. Stand: 07.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT05744466 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[83]	NCT05767047	Clinicaltrials.gov: NCT05767047. A Study of Apremilast in Children With Oral Ulcers Associated With Behçet's Disease or Juvenile Psoriatic Arthritis. Stand: 09.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT05767047 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[84]	NCT05863273	Clinicaltrials.gov: NCT05863273. Real World Study on the Efficacy and Safety of Apremilast in Chinese Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis, a Multi Center, Prospective, Observational Trial (REACT) . Stand: 05.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT05863273 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[85]	NCT06032858	Clinicaltrials.gov: NCT06032858. Efficacy and Safety of Apremilast in Psoriasis. Stand: 09.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032858 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Patientenpopulation
[86]	NCT06084663	Clinicaltrials.gov: NCT06084663. Bioequivalence Study of Two Products of Apremilast 30 mg Tablets in Healthy, Adult, Human Subjects. Stand: 12.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT06084663 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Patientenpopulation
[87]	NCT06088043	Clinicaltrials.gov: NCT06088043. A Study About How Well TAK-279 Works and Its Safety in Participants With Moderate-to-severe Plaque Psoriasis During 52 Weeks of Treatment. Stand: 09.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT06088043 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[88]	NCT06088199	Clinicaltrials.gov: NCT06088199. A Study of Apremilast in Pediatric Participants in Children With Mild to Moderate Plaque Psoriasis. Stand: 08.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT06088199 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[89]	NCT06108544	Clinicaltrials.gov: NCT06108544. A Study About How Well TAK-279 Works and Its Safety in Participants With Moderate-to-severe Plaque Psoriasis During 60 Weeks of Treatment With a Withdrawal and Retreatment Period. Stand: 08.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT06108544 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[90]	NCT06122649	Clinicaltrials.gov: NCT06122649. A Study to Investigate Efficacy and Safety of Apremilast 30 mg Twice Daily (BID) in Chinese Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (PsO). Stand: 08.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT06122649 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[91]	NCT06172426	Clinicaltrials.gov: NCT06172426. Incidence of Psoriatic Arthritis Among Psoriasis Patients Newly Initiated With Secukinumab in a US Claims Database and a UK Registry. Stand: 12.2023. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT06172426 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023	Patientenpopulation
[92]	NCT06247319	Clinicaltrials.gov: NCT06247319. Study to Evaluate the Effectiveness of Risankizumab in Participants With a Recent Diagnosis of Moderate Plaque Psoriasis in a Real-life Setting in Greece. Stand: 07.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT06247319 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
[93]	NCT06382987	Clinicaltrials.gov: NCT06382987. A Study of the Comparative Effectiveness of Deucravacitinib in Adults With Plaque Psoriasis in Japan (RePhlect). Stand: 04.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT06382987 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Studientyp
[94]	NCT06586112	Clinicaltrials.gov: NCT06586112. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ESK-001 in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Stand: 09.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT06586112 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
[95]	NCT06588738	Clinicaltrials.gov: NCT06588738. A Study in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Evaluate the Efficacy and Safety of ESK-001. Stand: 09.2024. URL:https://clinicaltrials.gov/study/NCT06588738 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024	Patientenpopulation
#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[96]	NCT05601492	ICTRP: NCT05601492. Adherence to Otezla in Patients With Mild Psoriasis [online]. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05601492 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[97]	NCT03146247	ICTRP: NCT03146247. Analysis of the Pathogenesis of Itch in Response to Apremilast Therapy in Psoriasis Patients [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03146247 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[98]	NCT03453190	ICTRP: NCT03453190. Apremilast in Combination With Clobetasol Spray for the Treatment of Plaque Psoriasis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03453190 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[99]	NCT02775500	ICTRP: NCT02775500. Apremilast Pregnancy Exposure Registry OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02775500 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023.	Patientenpopulation
[100]	NCT03191539	ICTRP: NCT03191539. Assessment of the Clinical and Ultrasound Response to Apremilast by Clinical Evaluation and by a Joint-periarticular-nail Ultrasound Index in Patients With Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: 12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191539 [Zugriff: 01.10.2024]. 2017.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[101]	CTRI/2024/05/068034	ICTRP: CTRI/2024/05/068034. Clinical and Biomarker evaluation of response to oral immunosuppressants in Moderate to Severe Psoriasis - NIL [online]. Stand: 06.2024. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=105684 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[102]	CTRI/2019/07/020274	ICTRP: CTRI/2019/07/020274. Comparative efficacy of methotrexate, apremilast and their combination in psoriasis vulgaris. [online]. Stand: 11.2021. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=34724 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[103]	CTRI/2020/05/025198	ICTRP: CTRI/2020/05/025198. Comparative evaluation of efficacy and tolerability of Apremilast and Methotrexate in patients of moderate to severe palmoplantar psoriasis: a randomized, parallel, open-label clinical trial [online]. Stand: 05.2023. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=37952 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023.	Patientenpopulation
[104]	CTRI/2023/03/051052	ICTRP: CTRI/2023/03/051052. COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY OF METHOTREXATE VERSUS APREMILAST IN THE TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS [online]. Stand: 04.2023. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=79609 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023.	Patientenpopulation
[105]	CTRI/2024/09/073724	ICTRP: CTRI/2024/09/073724. Comparing low dose apremilast with low dose tofacitinib in the treatment of mild to moderate chronic plaque psoriasis: A randomized open label prospective active controlled non-inferiority study. - NIL [online]. Stand: 09.2024. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=115207 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[106]	CTRI/2019/04/018854	ICTRP: CTRI/2019/04/018854. Comparison of the efficacy of Methotrexate (Mtx) and Apremilast (Apr) in psoriasis [online]. Stand: 11.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018854 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[107]	NCT04031027	ICTRP: NCT04031027. DARWIN: Description of Apremilast Real World Italian Psoriasis Network - a Multicenter, Observational, Cross-sectional Study to Describe Patient Characteristics and Treatment Pattern [online]. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04031027 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[108]	DRKS00025563	ICTRP: DRKS00025563. The Diagnostic Value of Musculoskeletal UltraSound (MSUS) in the detection of Early signs of psoriatic arthritis - An open label, proof-of-concept study using Apremilast in a cohort of very early psoriatic arthritis in patients with ultrasound-enthesitis and arthralgia (The DIVAMUSE-study) - DIVAMUSE [online]. Stand: 09.2024. URL: http://drks.de/search/en/trial/DRKS00025563 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[109]	NCT02400749	ICTRP: NCT02400749. A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study on the Safety and Efficacy of Apremilast in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Involving Palms and/or Soles [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02400749 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[110]	EUCTR2018-000335-27-DE	ICTRP: EUCTR2018-000335-27-DE. Early PsA on treatment strategy [online]. Stand: 11.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000335-27 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[111]	JPRN-jRCTs041200070	ICTRP: JPRN-jRCTs041200070. Effect of Guselkumab Treatment on Regulatory T-cell Subsets and Dendritic Cells Subsets in Psoriasis Patients [online]. Stand: 10.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041200070 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023.	Patientenpopulation
[112]	NCT02144857	ICTRP: NCT02144857. Effects of Treatment With Biological Agents on Endothelial Glycocalyx, Arterial Elastic Properties, Coronary Flow, Myocardial Deformation and Twisting in Psoriasis. Comparative Study With Patients With CAD or Untreated Hypertension. [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02144857 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023.	Patientenpopulation
[113]	NCT06032858	ICTRP: NCT06032858. Efficacy and Safety of Apremilast in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06032858 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023.	Patientenpopulation
[114]	NCT02412644	ICTRP: NCT02412644. Efficacy and Safety of Combining Apremilast 30mg Bid With Narrowband UVB in the Treatment of Moderate-to-severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02412644 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[115]	CTRI/2022/09/045573	ICTRP: CTRI/2022/09/045573. Efficacy and safety of different doses of apremilast in mild to moderate psoriasis: a randomized controlled study [online]. Stand: 10.2022. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=74190 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022.	Patientenpopulation
[116]	NCT03441789	ICTRP: NCT03441789. Efficacy and Safety of Enstilar Foam in Combination With Apremilast (Otezla) in Patients With Moderate Plaque Psoriasis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03441789 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[117]	CTRI/2021/03/031611	ICTRP: CTRI/2021/03/031611. Efficacy of Majoon Mundi and Roghan Gul in Chronic Plaque Psoriasis (Taqashur-e-Jild) â?? A Randomized Controlled Clinical Trial. [online]. Stand: 11.2021. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=52022 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[118]	ChiCTR2400087472	ICTRP: ChiCTR2400087472. Establishment of Precision Medicine and Individualized Standardized Treatment Pathway for Psoriasis in China Subtopic 2: Exploring the Efficacy, Safety Evaluation, and Individualized Protocol Exploration of Low dose Targeted IL-17 Axis Biological Agents Combined with Apremilast Tablets in the Treatment of Adult Moderate to Severe Psoriasis Vulgaris [online]. Stand: 08.2024. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=238285 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[119]	JPRN-jRCTs031200238	ICTRP: JPRN-jRCTs031200238. Examination of the usefulness of apremilast in maintenance of remission in patients with psoriasis vulgaris who had remission with biologics (Targeting patients who evade biologics) [online]. Stand: 01.2024. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200238 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[120]	NCT03399708	ICTRP: NCT03399708. Immune Metabolic Associations in Psoriatic Arthritis Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399708 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[121]	NCT03442088	ICTRP: NCT03442088. An Investigator Initiated Study of Monocyte Biomarkers in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects Treated With Apremilast [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03442088 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[122]	CTRI/2020/04/024631	ICTRP: CTRI/2020/04/024631. An investigator initiated, open label, randomized, prospective, comparative, three arm clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of Apremilast with three different titration methods in patients with chronic plaque psoriasis. [online]. Stand: 11.2021. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=42449 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[123]	NCT04555707	ICTRP: NCT04555707. The Maintenance Effect of Enstilar Foam in Combination With Otezla [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04555707 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[124]	CTRI/2020/07/026379	ICTRP: CTRI/2020/07/026379. Methotrexate alone versus methotrexate and apremilast combination therapy in treatment of palmoplantar psoriasis : A prospective, randomised, open label, comparative study [online]. Stand: 11.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/07/026379 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[125]	JPRN-jRCT2080224152	ICTRP: JPRN-jRCT2080224152. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 10.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224152 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[126]	NCT03624127	ICTRP: NCT03624127. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03624127 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[127]	NCT03611751	ICTRP: NCT03611751. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 Study With Randomized Withdrawal and Retreatment to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03611751 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[128]	CTIS2023-506257-37-00	ICTRP: CTIS2023-506257-37-00. A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Participants with Active Psoriatic Arthritis (PsA) who are Naïve to Biologic Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs or had Previously Received TNFa Inhibitor Treatment - IM011-055 [online]. Stand: 09.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506257-37-00 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[129]	NCT04908189	ICTRP: NCT04908189. A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Are Naïve to Biologic Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs or Had Previously Received TNFa Inhibitor Treatment [online]. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04908189 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[130]	NCT03930186	ICTRP: NCT03930186. A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF COMBINATION APREMILAST AND TOPICAL THERAPY IN SUBJECTS WITH MODERATE PLAQUE PSORIASIS WHO HAVE NOT RESPONDED ADEQUATELY TO TOPICAL TREATMENTS ALONE [online]. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03930186 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[131]	NCT06588738	ICTRP: NCT06588738. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Comparator Controlled Phase 3 Study in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Evaluate the Efficacy and Safety of ESK-001 (ONWARD2) [online]. Stand: 09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06588738 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[132]	NCT06586112	ICTRP: NCT06586112. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Comparator Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ESK-001 in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (ONWARD1) [online]. Stand: 09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06586112 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[133]	NCT03608657	ICTRP: NCT03608657. Observational Study Evaluating the Real-World Effectiveness, Safety and Tolerability of Treatment With Apremilast in Psoriatic Arthritis Patients Followed in Canadian Routine Care (APPRAISE) [online]. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03608657 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[134]	NCT03097003	ICTRP: NCT03097003. An Observational Study of the Real-life Management of Psoriasis Patients Treated With Otezla® (Apremilast) in Belgium [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03097003 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[135]	NCT03096990	ICTRP: NCT03096990. An Observational Study of the Real-life Management of Psoriatic Arthritis Patients Treated With Otezla® (Apremilast) in Belgium [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03096990 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[136]	NCT03616561	ICTRP: NCT03616561. Observational Study on Quality of Life and Ultrasonographic Assessment of Nail Psoriasis After Treatment With Apremilast (JUST Study) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03616561 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[137]	NCT06084663	ICTRP: NCT06084663. An Open Label, Balanced, Randomized, Two-treatment, Two-period, Two-sequence, Single Oral Dose, Cross Over Bioequivalence Study of Two Products of Apremilast 30 mg Tablets in Normal, Healthy, Adult, Human Subjects Under Fasting Condition [online]. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06084663 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[138]	NCT01200264	ICTRP: NCT01200264. Open-Label Study to Assess the Safety and Efficacy of Apremilast in Patients With Chronic Plaque Psoriasis Who Have Failed One Course of Biologic Therapy. [online]. Stand: 02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01200264 [Zugriff: 01.10.2024]. 2015.	Patientenpopulation
[139]	NCT00604682	ICTRP: NCT00604682. Open-Label, Single-Arm Pilot Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of CC10004 in Subjects With Severe Plaque Type Psoriasis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00604682 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[140]	NCT00606450	ICTRP: NCT00606450. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose Comparison Study of CC-10004 in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00606450 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[141]	EUCTR2006-000057-22-DE	ICTRP: EUCTR2006-000057-22-DE. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Comparison Study of CC-10004 in Subjects with Moderate-to-severe Plaque-Type Psoriasis [online]. Stand: 01.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000057-22 [Zugriff: 01.10.2024]. 2014.	Patientenpopulation
[142]	EUCTR2006-004619-23-BE	ICTRP: 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 [online]. Stand: 03.2012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004619-23 [Zugriff: 01.10.2024]. 2012.	Patientenpopulation
[143]	NCT00521339	ICTRP: NCT00521339. A Phase 2, Open-label Multi-center Study to Evaluate the Safety, Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Efficacy of Apremilast in Subjects With Recalcitrant Plaque-type Psoriasis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00521339 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[144]	NCT00773734	ICTRP: NCT00773734. A Phase 2B, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Efficacy and Safety Study of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis (Core Study) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00773734 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[145]	NCT01988103	ICTRP: NCT01988103. A Phase 2B, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) In Japanese Subjects With Moderate-To-Severe Plaque-Type Psoriasis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01988103 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[146]	NCT04608318	ICTRP: NCT04608318. A Phase 3 Multicentre, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Ibrutinib Monotherapy Versus Fixed-duration Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Fixed-duration Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) [online]. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04608318 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[147]	NCT03123471	ICTRP: NCT03123471. A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Study of the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis of the Scalp [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123471 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[148]	CTIS2023-503435-17-00	ICTRP: CTIS2023-503435-17-00. A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Apremilast in Children From 5 to Less Than 18 Years of Age With Active Juvenile Psoriatic Arthritis (PEAPOD) - 20190529 [online]. Stand: 08.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503435-17-00 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[149]	NCT05767047	ICTRP: NCT05767047. A Phase 3, Multicenter, Open-label, Long-term Extension Study of Apremilast in Children 2 Years of Age or Older with Oral Ulcers Associated with Behçet's Disease or 5 Years of Age or Older with Juvenile Psoriatic Arthritis [online]. Stand: 09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05767047 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[150]	EUCTR2022-003024-41-ES	ICTRP: EUCTR2022-003024-41-ES. A Phase 3, Multicenter, Open-label, Long-term Extension Study of Apremilast in Children 2 Years of Age or Older With Oral Ulcers Associated With Behçet's Disease or 5 Years of Age or Older With Juvenile Psoriatic Arthritis [online]. Stand: 01.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003024-41 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023.	Patientenpopulation
[151]	NCT01232283	ICTRP: NCT01232283. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01232283 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[152]	NCT01194219	ICTRP: NCT01194219. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01194219 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[153]	EUCTR2010-019992-30-AT	ICTRP: EUCTR2010-019992-30-AT. A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis [online]. Stand: 01.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019992-30 [Zugriff: 01.10.2024]. 2017.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[154]	EUCTR2010-019991-55-DE	ICTRP: EUCTR2010-019991-55-DE. A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis [online]. Stand: 10.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019991-55 [Zugriff: 01.10.2024]. 2017.	Patientenpopulation
[155]	NCT01212757	ICTRP: NCT01212757. 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01212757 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[156]	NCT01172938	ICTRP: NCT01172938. 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01172938 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[157]	EUCTR2010-018385-23-HU	ICTRP: EUCTR2010-018385-23-HU. 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 [online]. Stand: 01.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018385-23 [Zugriff: 01.10.2024]. 2017.	Patientenpopulation
[158]	NCT01212770	ICTRP: NCT01212770. 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01212770 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[159]	EUCTR2010-019941-24-LT	ICTRP: EUCTR2010-019941-24-LT. 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 [online]. Stand: 04.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019941-24 [Zugriff: 01.10.2024]. 2017.	Patientenpopulation
[160]	NCT01307423	ICTRP: NCT01307423. 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 Have Not Been Previously Treated With Disease-modifying Antirheumatic Drugs [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01307423 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[161]	NCT03777436	ICTRP: NCT03777436. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double Blind-Study of the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Moderate to Severe Genital Psoriasis [online]. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03777436 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[162]	NCT03721172	ICTRP: NCT03721172. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Mild to Moderate Plaque Psoriasis [online]. Stand: 03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03721172 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[163]	EUCTR2017-000214-27-PL	ICTRP: EUCR2017-000214-27-PL. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study of the efficacy and Safety of Daily Pclidenoson (CF101) Administered Orally in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 01.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000214-27 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023.	Patientenpopulation
[164]	EUCTR2017-000214-27-BG	ICTRP: EUCR2017-000214-27-BG. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, adaptive Study of the efficacy and Safety of Daily Pclidenoson (CF101) Administered Orally in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - CF101-301PS [online]. Stand: 03.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000214-27 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[165]	NCT06088043	ICTRP: NCT06088043. A Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of TAK-279 in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06088043 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[166]	CTIS2023-505842-24-00	ICTRP: CTIS2023-505842-24-00. A Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study With a Randomized Withdrawal and Retreatment Period to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of TAK-279 in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - TAK-279-3002 [online]. Stand: 09.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505842-24-00 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[167]	NCT06108544	ICTRP: NCT06108544. A Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Study With a Randomized Withdrawal and Retreatment Period to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of TAK-279 in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06108544 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[168]	EUCTR2020-005512-21-DE	ICTRP: EUCR2020-005512-21-DE. A Phase 3b Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Apremilast for the Treatment of Adult Subjects with Moderate Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy. [online]. Stand: 07.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005512-21 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[169]	NCT06122649	ICTRP: NCT06122649. A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of Apremilast 30 mg Twice Daily in Chinese Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis [online]. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06122649 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[170]	NCT01925768	ICTRP: NCT01925768. 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01925768 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[171]	EUCTR2013-001590-25-HU	ICTRP: EUCR2013-001590-25-HU. 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 [online]. Stand: 01.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001590-25 [Zugriff: 01.10.2024]. 2017.	Patientenpopulation
[172]	NCT01690299	ICTRP: NCT01690299. A Phase 3B, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy, Study Of The Efficacy And Safety Of Apremilast (CC-10004), Etanercept, And Placebo, In Subjects With Moderate To Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01690299 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[173]	EUCTR2012-000859-14-BE	ICTRP: EUCTR2012-000859-14-BE. A phase 3b, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy, Study of the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004), Etanercept, and Placebo, In Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 08.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000859-14 [Zugriff: 01.10.2024]. 2016.	Patientenpopulation
[174]	NCT03553433	ICTRP: NCT03553433. A Phase 4 Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Effect of Apremilast on Pruritus and Quality of Life of Patients With Moderate-to-severe Scalp Psoriasis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03553433 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[175]	NCT03747939	ICTRP: NCT03747939. A Phase 4, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Early, Oligoarticular Psoriatic Arthritis Despite Initial Stable Treatment With Either NSAIDs and/or = 1 Conventional Synthetic DMARD [online]. Stand: 01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03747939 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[176]	EUCTR2018-002735-26-FR	ICTRP: EUCTR2018-002735-26-FR. A PHASE 4, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLEBLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST (CC-10004) IN SUBJECTS WITH EARLY, OLIGOARTICULAR PSORIATIC ARTHRITIS DESPITE INITIAL STABLE TREATMENT WITH EITHER NSAIDS AND/OR = 1 CONVENTIONAL SYNTHETIC DMARD - FOREMOST [online]. Stand: 04.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002735-26 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022.	Patientenpopulation
[177]	EUCTR2018-002735-26-DE	ICTRP: EUCTR2018-002735-26-DE. A PHASE 4, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLEBLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST (CC-10004) IN SUBJECTS WITH EARLY, OLIGOARTICULAR PSORIATIC ARTHRITIS DESPITE INITIAL STABLE TREATMENT WITH EITHER NSAIDS AND/OR = 1 CONVENTIONAL SYNTHETIC DMARD - FOREMOST [online]. Stand: 08.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002735-26 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[178]	NCT02555826	ICTRP: NCT02555826. A PHASE 4, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST (CC-10004), IN SUBJECTS WITH MODERATE PLAQUE PSORIASIS [online]. Stand: 12.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02555826 [Zugriff: 01.10.2024]. 2015.	Patientenpopulation
[179]	EUCTR2018-002748-10-GB	ICTRP: EUCTR2018-002748-10-GB. A Phase 4, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Impact of Apremilast (CC-10004) on MRI Outcomes in Subjects with Psoriatic Arthritis [online]. Stand: 06.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002748-10 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[180]	NCT00456092	ICTRP: NCT00456092. A Phase II, 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00456092 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[181]	CTRI/2019/01/017122	ICTRP: CTRI/2019/01/017122. A Phase IV Clinical Trial to evaluate safety and efficacy of Glenmark Aprezo [®] (Apremilast) Tablets in subjects with Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: 10.2022. URL: http://www.ctri.nic.in/ClinicalTrials/pmaindet2.php?trialid=30075 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022.	Patientenpopulation
[182]	NCT03082729	ICTRP: NCT03082729. A Phase IV, Open Label Study of the Effects of Apremilast on Vascular Inflammation and Cardiometabolic Function in Psoriasis [online]. Stand: 01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03082729 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022.	Patientenpopulation
[183]	EUCTR2016-004354-15-DK	ICTRP: EUCTR2016-004354-15-DK. Prevalence, pattern and disease course of arthritis and enthesitis in patients with psoriasis, and the effect of apremilast in subclinical US-defined psoriatic arthritis - A population-based study applying clinical, ultrasonic, MRI and patient-reported outcomes - Danish Population-based Assessment of Psoriasis and Psoriatic arthritis (DANPAPP) [online]. Stand: 01.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004354-15 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[184]	NCT04610476	ICTRP: NCT04610476. A Prospective, Randomized, Controlled, Open Label, Assessor-blinded, Parallel-group Phase III Clinical Trial to Evaluate the Impact of Tapering Systemic Immunosuppressive Therapy in a Treat-to-target Approach on Maintaining Minimal Disease Activity in Adult Subjects With Psoriatic Arthritis [online]. Stand: 11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04610476 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[185]	DRKS00008721	ICTRP: DRKS00008721. Quality of life and treatment satisfaction with conventional systemic therapy in patients with psoriasis vulgaris - an observational study. [online]. Stand: 09.2024. URL: http://drks.de/search/en/trial/DRKS00008721 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[186]	CTRI/2019/06/019830	ICTRP: CTRI/2019/06/019830. A RANDOMISED CONTROL STUDY TO COMPARE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST AND METHOTREXATE IN PATIENTS OF PALMOPLANTAR PSORIASIS [online]. Stand: 11.2021. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=34238 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[187]	CTRI/2016/10/007345	ICTRP: CTRI/2016/10/007345. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Comparative, Prospective, Multicentre Trial to Assess Efficacy and Safety of Apremilast Tablets in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis who are Candidates for Phototherapy or Systemic Therapy [online]. Stand: 11.2021. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=16164 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[188]	NCT03757013	ICTRP: NCT03757013. Real Life Data for Otezla Evidence: Assessing Benefits of Apremilast in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Followed by Dermatologists Under Real Life Settings in France [online]. Stand: 12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03757013 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[189]	NCT05863273	ICTRP: NCT05863273. Real World Study on the Efficacy and Safety of Apremilast in Chinese Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis, a Multi Center, Prospective, Observational Trial(REACT) [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05863273 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023.	Patientenpopulation
[190]	NCT02954081	ICTRP: NCT02954081. Real-world Benefit of Apremilast Treatment of Patients With Moderate-to-severe Psoriasis After Transition From Fumaric Acid Esters [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02954081 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023.	Patientenpopulation
[191]	NCT05744466	ICTRP: NCT05744466. A Real-world, Prospective, Observational Study of the Comparative Effectiveness of Deucravacitinib Versus Apremilast in Adults With Plaque Psoriasis - North American Region [online]. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05744466 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[192]	NCT06382987	ICTRP: NCT06382987. Registry of Psoriasis Health Outcomes: A Longitudinal Real-world Collaboration (RePhlect) - A Real-World, Prospective, Observational Study of the Comparative Effectiveness of Deucravacitinib in Adults With Plaque Psoriasis in Japan [online]. Stand: 05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06382987 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[193]	NCT03828045	ICTRP: NCT03828045. Routine Clinical Practice in Spain: Evaluation of the Use of Apremilast in Patients With Psoriatic Arthritis, Naïve to Biological Treatment (PREVAIL Study) [online]. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828045 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Patientenpopulation
[194]	NCT03587194	ICTRP: NCT03587194. A Single Center Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Add on Enstilar® in Patients Using OTEZLA® for Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03587194 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[195]	NCT02558361	ICTRP: NCT02558361. A Skin and Synovial Tissue Assessment of Overlapping Genes and Their Response After 3 Months Treatment With Apremilast in Patients With Psoriatic Arthritis [online]. Stand: 10.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02558361 [Zugriff: 01.10.2024]. 2016.	Patientenpopulation
[196]	NCT03000309	ICTRP: NCT03000309. Use of Apremilast in Patients Who Are Dissatisfied With Stable Maintenance Topical Therapy [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03000309 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Patientenpopulation
[197]	NCT04102449	ICTRP: NCT04102449. Validation of the PsASon Ultrasound Scores in Patients With Psoriatic Arthritis Undergoing Treatment With Apremilast [online]. Stand: 05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04102449 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Patientenpopulation
[198]	CTRI/2022/01/039825	ICTRP: CTRI/2022/01/039825. Comparative study of oral Methotrexate vs oral Methotrexate along with Apremilast in patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - CSOM-MAiP [online]. Stand: 02.2022. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=57936 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022.	Intervention
[199]	CTRI/2019/02/017579	ICTRP: CTRI/2019/02/017579. Apremilast versus Methotrexate In Moderate To Severe Psoriasis : A Comparative Study [online]. Stand: 11.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017579 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Vergleichstherapie
[200]	CTRI/2019/01/017362	ICTRP: CTRI/2019/01/017362. An open-labelled randomised comparative evaluation of therapeutic efficacy and safety of Apremilast versus Methotrexate in the treatment of patients with Chronic plaque psoriasis [online]. Stand: 11.2021. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=30590 [Zugriff: 01.10.2024]. 2021.	Vergleichstherapie
[201]	CTRI/2022/03/041201	ICTRP: CTRI/2022/03/041201. Apremilast in childhood dermatoses [online]. Stand: 11.2022. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=66669 [Zugriff: 01.10.2024]. 2022.	Studententyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ICTRP			
[202]	NCT02576678	ICTRP: NCT02576678. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576678 [Zugriff: 01.10.2024]. 2020.	Studententyp
[203]	EUCTR2015-003314-24-GB	ICTRP: EUCTR2015-003314-24-GB. A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 12.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003314-24 [Zugriff: 01.10.2024]. 2019.	Studententyp
[204]	NCT06088199	ICTRP: NCT06088199. A Phase 3, Multi-center, Open-label, Single-arm Study to Assess the Safety of Apremilast (AMG 407) in Pediatric Participants From 6 Through 17 Years of Age With Mild to Moderate Plaque Psoriasis [online]. Stand: 08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06088199 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Studententyp
[205]	NCT05565560	ICTRP: NCT05565560. A Phase 3, Multicenter, Open-label, Single-arm Study to Assess the Efficacy and Safety of Apremilast (AMG 407) in Japanese Pediatric Subjects From 6 Through 17 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05565560 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Studententyp
[206]	JPRN-jRCT2031220486	ICTRP: JPRN-jRCT2031220486. A Phase 3, Multicenter, Open-label, Single-arm Study to Assess the Efficacy and Safety of Apremilast (AMG 407) in Japanese Pediatric Subjects From 6 Through 17 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 10.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220486 [Zugriff: 01.10.2024]. 2023.	Studententyp
[207]	CTIS2023-503600-83-00	ICTRP: CTIS2023-503600-83-00. A Phase 3B, Multi Center, Open-label Long-term Extension Study of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects from 6 Through 17 Years of Age with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - CC-10004-PPSO-004 [online]. Stand: 07.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503600-83-00 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Studententyp
[208]	NCT04175613	ICTRP: NCT04175613. A Phase 3b, Multi Center, Open-label, Long-term Extension Study of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects From 6 Through 17 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: 09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04175613 [Zugriff: 01.10.2024]. 2024.	Studententyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[209]	EUCTR2016-004130-24	EU-CTR: 2016-004130-24. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) – SELECT – PsA 1 [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004130-24 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[210]	EUCTR2020-005512-21	EU-CTR: 2020-005512-21. A Phase 3b Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Apremilast for the Treatment of Adult Subjects with Moderate Plaque Psoriasis who are Candidates for Systemic Therapy [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005512-21 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[211]	EUCTR2022-000847-62	EU-CTR: 2022-000847-62. A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Zunsemetinib vs Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000847-62 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[212]	EUCTR2017-001368-40	EU-CTR: 2017-001368-40. Open clinical study to assess long-term efficacy and safety of dimethyl fumarate in adults with moderate to severe chronic plaque psoriasis in real practice (DIMESKIN 1 Trial) [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001368-40 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[213]	EUCTR2017-003818-11	EU-CTR: 2017-003818-11. An open-label clinical study to evaluate the long-term efficacy and tolerability of treatment with dimethyl fumarate (DMF) in adults with chronic plaque psoriasis (Study DIMESKIN 2) [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003818-11 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[214]	EUCTR2018-002735-26	EU-CTR: 2018-002735-26. A Phase 4, Multicenter, Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (Cc-10004) in Subjects with Early, Oligoarticular Psoriatic Arthritis Despite Initial Stable Treatment with Either Nsaids and/or ≤ 1 Conventional Synthetic Dmard [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002735-26 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[215]	EUCTR2018-002748-10	EU-CTR: 2018-002748-10. A Phase 4, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Impact of Apremilast (CC-10004) on MRI Outcomes in Subjects with Psoriatic Arthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002748-10 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[216]	EUCTR2018-002850-58	EU-CTR: 2018-002850-58. A Phase 4, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Impact of Apremilast (Cc-10004) on Quality of Life, Efficacy, and Safety in Subjects with Manifestations of Plaque Psoriasis and Impaired Quality of Life [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002850-58 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[217]	EUCTR2019-002788-88	EU-CTR: 2019-002788-88. A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Apremilast in Children From 5 to Less Than 18 Years of Age With Active Juvenile Psoriatic Arthritis (PEAPOD) [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002788-88 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[218]	EUCTR2022-003024-41	EU-CTR: 2022-003024-41. A Phase 3, Multicenter, Open-label, Long-term Extension Study of Apremilast in Children 2 Years of Age or Older With Oral Ulcers Associated With Behçet's Disease or 5 Years of Age or Older With Juvenile Psoriatic Arthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003024-41 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[219]	EUCTR2019-000215-92	EU-CTR: 2019-000215-92. Prospective, randomized, double blinded, placebo controlled, multicentre study for the evaluation of efficacy and safety of a Tacrolimus-containing solution (TACRO-Skin) in subjects with mild to severe scalp psoriasis as well as recording of the systemic bioavailability of Tacrolimus [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000215-92 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[220]	EUCTR2018-001926-25	EU-CTR: 2018-001926-25. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001926-25 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[221]	EUCTR2018-001925-24	EU-CTR: 2018-001925-24. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 Study with Randomized Withdrawal and Retreatment to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001925-24 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[222]	EUCTR2018-004293-10	EU-CTR: 2018-004293-10. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Multiple Doses of BMS-986165 in Subjects with Active Psoriatic Arthritis (PsA) [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004293-10 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[223]	EUCTR2020-005099-36	EU-CTR: 2020-005099-36. POETYK PsA-2 (055) - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Participants with Active Psoriatic Arthritis (PsA) who are Naïve to Biologic Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs or had Previously Received TNF α Inhibitor Treatment [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005099-36 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[224]	EUCTR2020-005097-10	EU-CTR: 2020-005097-10. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Participants with Active Psoriatic Arthritis who are Naïve to Biologic Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005097-10 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[225]	EUCTR2017-000214-27	EU-CTR: 2017-000214-27. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, adaptive Study of the efficacy and Safety of Daily Piclidenoson (CF101) Administered Orally in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000214-27 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[226]	EUCTR2006-004619-23	EU-CTR: 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 [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004619-23 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[227]	EUCTR2010-019941-24	EU-CTR: 2010-019941-24. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of Apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019941-24 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[228]	EUCTR2010-018385-23	EU-CTR: 2010-018385-23. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018385-23 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[229]	EUCTR2010-018386-32	EU-CTR: 2010-018386-32. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (Cc-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018386-32 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[230]	EUCTR2010-019992-30	EU-CTR: 2010-019992-30. A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019992-30 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[231]	EUCTR2010-020324-22	EU-CTR: 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 have not been previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020324-22 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[232]	EUCTR2010-019991-55	EU-CTR: 2010-019991-55. A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of Apremilast (CC-10004) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019991-55 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[233]	EUCTR2012-000859-14	EU-CTR: 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 Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000859-14 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[234]	EUCTR2013-001590-25	EU-CTR: 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 [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001590-25 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[235]	EUCTR2018-002608-15	EU-CTR: 2018-002608-15. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Moderate to Severe Genital Psoriasis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002608-15 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[236]	EUCTR2006-000057-22	EU-CTR: 2006-000057-22. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Comparison Study of CC-10004 in Subjects with Moderate-to-severe Plaque-Type Psoriasis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000057-22 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[237]	EUCTR2019-003887-39	EU-CTR: 2019-003887-39. Molecular effects of Apremilast (Otezal) in synovial biopsies of patients with psoriatic arthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003887-39 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[238]	EUCTR2017-000901-19	EU-CTR: 2017-000901-19. Evaluation of the clinical and echographic response to Apremilast through clinical evaluation and through a joint-periarticular-nail echographic index in patients with active psoriatic arthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000901-19 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[239]	EUCTR2018-003933-14	EU-CTR: 2018-003933-14. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Study to Evaluate the Effect of Filgotinib on Semen Parameters in Adult Males with active Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis or Non-radiographic Axial Spondyloarthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003933-14 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[240]	EUCTR2019-001996-35	EU-CTR: 2019-001996-35. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo and Adalimumab-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Filgotinib in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Are Naïve to Biologic DMARD Therapy [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001996-35 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[241]	EUCTR2016-001163-37	EU-CTR: 2016-001163-37. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis including those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s) [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001163-37 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[242]	EUCTR2016-001224-63	EU-CTR: 2016-001224-63. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab Administered Subcutaneously in Subjects with Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001224-63 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[243]	EUCTR2020-004981-20	EU-CTR: 2020-004981-20. A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered Guselkumab in Improving the Signs and Symptoms and Inhibiting Radiographic Progression in Participants with Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004981-20 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[244]	EUCTR2018-001758-89	EU-CTR: 2018-001758-89. Validation of the PsASon Ultrasound scores in patients with psoriatic arthritis undergoing Treatment with Apremilast [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001758-89 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[245]	EUCTR2016-005122-11	EU-CTR: 2016-005122-11. A multicenter, open label, single-arm pilot to evaluate the efficacy and safety of oral apremilast in patients with moderate to severe palmoplantar pustulosis (PPP) (APLANTUS) [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005122-11 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[246]	EUCTR2016-004354-15	EU-CTR: 2016-004354-15. Prevalence, pattern and disease course of arthritis and enthesitis in patients with psoriasis, and the effect of apremilast in subclinical US-defined psoriatic arthritis - A population-based study applying clinical, ultrasonic, MRI and patient-reported outcomes [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004354-15 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[247]	EUCTR2017-002804-29	EU-CTR: 2017-002804-29. A Multicenter, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects with Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002804-29 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[248]	EUCTR2017-002322-20	EU-CTR: 2017-002322-20. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active Reference (Adalimumab) Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects with Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002322-20 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[249]	EUCTR2018-000335-27	EU-CTR: 2018-000335-27. Early PsA on treatment strategy [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000335-27 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[250]	EUCTR2017-002793-39	EU-CTR: 2017-002793-39. Abatacept Bone Effects in Psoriatic Arthritis with Bone Biomarker – ABEPSA_BB [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002793-39 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[251]	EUCTR2020-001899-14	EU-CTR: 2020-001899-14. A prospective, randomized, controlled, open label, assessor-blinded, parallel-group Phase III clinical trial to evaluate the impact of tapering systemic immunosuppressive therapy in a treat-to-target approach on maintaining minimal disease activity in adult subjects with psoriatic arthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001899-14 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation
[252]	EUCTR2022-003056-14	EU-CTR: 2022-003056-14. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VTX958 in Patients with Active Psoriatic Arthritis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003056-14 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
EU-CTR			
[253]	EUCTR2018-002918-12	EU-CTR: 2018-002918-12. A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects from 6 through 17 Years of Age with Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002918-12 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Vergleichs-therapie
[254]	EUCTR2015-003314-24	EU-CTR: 2015-003314-24. A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003314-24 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Studientyp
[255]	EUCTR2019-003497-13	EU-CTR: 2019-003497-13. A Phase 3b, Multi Center, Open-label, Long-term Extension Study of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects from 6 Through 17 Years of Age with Moderate to Severe Plaque Psoriasis [online]. Stand: k. A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003497-13 [Zugriff: 01.10.2024]. 0000.	Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.3.1 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-29 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 4-29 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Entfällt.

Tabelle 4-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Entfällt.

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 4-30 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Entfällt	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**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:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
