

IQWiG-Berichte – Nr. 565

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

Dossierbewertung

Auftrag: A17-42
Version: 1.1
Stand: 01.12.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.09.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-42

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Dajana Parganlija
- Gertrud Egger
- Judith Gibbert
- Ulrich Grouven
- Inga Overesch
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Brodalumab, Psoriasis, Nutzenbewertung, NCT01708629, NCT01708603, NCT02786732

Keywords: Brodalumab, Psoriasis, Benefit Assessment, NCT01708629, NCT01708603, NCT02786732

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0	3
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	11
2.3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt.....	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	13
2.4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen	14
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	14
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	23
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	24
2.4.2.3 Ergebnisse	26
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	32
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	33
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	36
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	37
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	39

2.6	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	41
2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	41
2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	41
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	41
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	42
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	46
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	46
2.6.2.3.2	Studienpool	48
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	49
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	53
2.6.2.4.3	Ergebnisse	55
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	60
2.6.2.5.1	Studiendesign und Population.....	60
2.6.2.5.2	Verzerrungspotenzial	61
2.6.2.5.3	Ergebnisse	61
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	61
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	61
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	61
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	62
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	63
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	63
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	64
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	64
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	64
3	Kosten der Therapie	65

3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	65
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	65
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	65
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	65
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	67
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	67
3.2.1	Behandlungsdauer	67
3.2.2	Verbrauch	68
3.2.3	Kosten	68
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68
3.2.5	Jahrestherapiekosten	69
3.2.6	Versorgungsanteile	69
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	70
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	71
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	71
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	71
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	72
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	73
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
5	Literatur	76
Anhang A – Therapie- und Studienphasenabbrüche in der Gesamtstudienpopulation von AMAGINE-2 und AMAGINE-3		80
Anhang B – Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte PASI 100, PASI 90, PASI 75 und DLQI		81
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brodalumab	4
Tabelle 3: Brodalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brodalumab	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab.....	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab	20
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab	22
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab.....	24
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab	25
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab	27
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Brodalumab vs. Ustekinumab .	35
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Brodalumab im Vergleich mit Ustekinumab	36
Tabelle 15: Brodalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
Tabelle 16: Brodalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	71
Tabelle 17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	72
Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	73
Tabelle 19: Therapie- und Studienphasenabbrüche – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab (Gesamtpopulation)	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Design der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3.....	17
Abbildung 2: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PASI 100.....	81
Abbildung 3: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PASI 100, Sensitivitätsanalyse	81
Abbildung 4: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PASI 90.....	82
Abbildung 5: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PASI 90, Sensitivitätsanalyse	82
Abbildung 6: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PASI 75.....	83
Abbildung 7: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PASI 75, Sensitivitätsanalyse	83
Abbildung 8: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt DLQI.....	84
Abbildung 9: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt DLQI, Sensitivitätsanalyse	84

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBs	Hepatitis-B Surface Antigen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Standardisiertes Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NRI	Non-responder Imputation
NB-UVB	Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm)
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PSI	Psoriasis Symptom Inventory
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A-Licht
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
sPGA	static Physician's Global Assessment
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brodalumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2017 übermittelt.

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website

des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

1.4 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 01.12.2017 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29.11.2017. Folgende Änderung ist in Version 1.1. im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In Version 1.0 waren die Bezeichnungen „Brodalumab besser“ und „Ustekinumab besser“ in den Achsenbeschriftungen der in Anhang B dargestellten Forestplots nicht korrekt. Stattdessen muss es jeweils „Brodalumab schlechter“ bzw. „Ustekinumab schlechter“ lauten. Dies wurde in Version 1.1 korrigiert.

Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brodalumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2017 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brodalumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^c	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab ^d
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^d

a: Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung 2 genannten Patientinnen und Patienten.

d: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zwecks einfacherer Darstellung und besserer Lesbarkeit werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Bezeichnungen für die beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Für beide Fragestellungen weicht der pU insofern von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, als er Secukinumab nicht erwähnt, weil die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nach Einreichung des Dossiers erfolgte. Die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat für die Bewertung keine Konsequenz, da für beide Fragestellungen keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) von Brodalumab im Vergleich zu Secukinumab identifiziert wurden.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse für Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brodalumab für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Fragestellung 1) wurde vom pU keine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie identifiziert. Deshalb legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich anhand der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 zu Brodalumab (über die Dauer von 12 Wochen) und der Studie BRIDGE zu Fumarsäureester (über die Dauer von 16 Wochen) vor. Dieser Vergleich ist aufgrund der jeweils zu kurzen Behandlungsdauer für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet.

Zusammenfassend liegen für die Fragestellung 1 keine geeigneten Daten vor. Folglich gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brodalumab für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen, schließt der pU die RCTs AMAGINE-2 und AMAGINE-3 ein.

Studiendesign

AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudien. In die Studien wurden Erwachsene mit stabiler, mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Einschlusskriterien für den Schweregrad der Erkrankung wurden folgendermaßen angesetzt: Körperoberfläche (BSA) betroffen zu einem Anteil $\geq 10\%$ ($BSA \geq 10$), Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 und static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3 .

Das Studiendesign schließt eine 12-wöchige Induktionsphase, eine Erhaltungsphase (Woche 12 bis 52) und eine Verlängerungsphase (ab Woche 52) ein. Zusätzlich war ab Woche 16 eine Rettungsphase vorgesehen.

Zu Beginn der Induktionsphase wurden insgesamt 1831 Patientinnen und Patienten in der Studie AMAGINE-2 und 1881 in der Studie AMAGINE-3 durch eine stratifizierte Randomisierung in einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 auf folgende Behandlungsarme verteilt: Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen, Brodalumab 140 mg alle 2 Wochen, Ustekinumab oder Placebo. Für die anschließende Erhaltungsphase der Studien (Woche 12 bis 52) wurden die Patientinnen und Patienten der beiden Brodalumab-Studienarme, die zu Woche 12 eine Gabe der Studienmedikation hatten (1174 in der Studie AMAGINE-2 und 1200 in AMAGINE-3), in einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:2:1 auf die folgenden Brodalumab-Arme rerandomisiert: 210 mg alle 2 Wochen, 140 mg alle 2 Wochen, 140 mg alle 4 Wochen und 140 mg alle 8 Wochen. Im Ustekinumab-Studienarm wurde die Therapie fortgeführt, während die Patientinnen und Patienten der Placebogruppe auf Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen wechselten.

In der Verlängerungsphase (ab Woche 52) wurden alle Patientinnen und Patienten, die ursprünglich Ustekinumab erhielten, auf Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen umgestellt. Die anderen Behandlungsgruppen setzten ihre Therapie fort. Die Ergebnisse der Verlängerungsphase sind aufgrund des fehlenden Vergleichs für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

In die Rettungsphase gingen Patientinnen und Patienten aus der Erhaltungsphase ein, die eins der folgenden Kriterien für die Gabe einer Rettungsbehandlung erfüllten: sPGA ≥ 3 oder ein sPGA = 2 über einen Zeitraum von 4 Wochen. Für die Ustekinumab-Gruppe wurde dabei zu Woche 16 als Rettungsbehandlung ein Therapiewechsel auf Brodalumab 210 mg 2-mal wöchentlich vorgesehen. Bei einem Nichtansprechen zu einem späteren Zeitpunkt wurde die Behandlung mit Ustekinumab fortgeführt. Diejenigen, die mit Brodalumab behandelt wurden, erhielten je nach Dosierung als Rettungsbehandlung Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen weiter oder wurden auf diese Dosierung umgestellt. Im Falle eines persistenten Nichtansprechens wurde die Medikation schließlich abgesetzt.

Der primäre Endpunkt für den Vergleich Brodalumab versus Ustekinumab war PASI 100. Sekundäre relevante Endpunkte waren die Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation und Auswertungszeitpunkt

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind für Brodalumab aufgrund der zugelassenen Dosierung zunächst die Patientinnen und Patienten relevant, die sowohl bei der Erstrandomisierung als auch bei der Rerandomisierung zu Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen zugeteilt wurden. Für den Ustekinumab-Arm sind aufgrund der fehlenden Rerandomisierung zunächst alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu betrachten. Die Behandlung in beiden Gruppen erfolgte ohne relevante Abweichungen von der jeweiligen Fachinformation.

Aus diesen Studienarmen sind schließlich diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, bei denen systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und Psoralen und Ultraviolett A-Licht [PUVA]) unzureichend angesprochen haben oder unverträglich beziehungsweise kontraindiziert sind.

Die für die Beantwortung der Fragestellung 2 vom pU vorgelegte Teilpopulation entspricht etwa 14,6 % der zum Brodalumab-Arm und 51,2 % der zum Ustekinumab-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten. Die Bildung der Teilpopulation durch den pU lässt sich jedoch nicht abschließend nachvollziehen. Es ist einerseits möglich, dass in der vom pU vorgelegten Teilpopulation Patientinnen und Patienten nicht eingeschlossen sind, die laut der Definition des G-BA zu dieser Population gehören müssten. Sofern eingeschlossen, würden diese Patientinnen und Patienten etwa 13,9 bis 16,7 % der Teilpopulation ausmachen. Für andere Patientinnen und Patienten (21 bis 31 %) bleibt andererseits unklar, ob der Einschluss in die Teilpopulation für Fragestellung 2 sachgerecht ist. Diese Unklarheit fließt zusammen mit weiteren relevanten Aspekten (siehe unten) in die Ableitung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 52 herangezogen.

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Endpunkte Symptomatik der Nagelpsoriasis, patientenberichtete Symptomatik sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Eine Auswahl von spezifischen UEs ist auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen nicht möglich. Für diese Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial daher nicht bewertet. Für weitere eingeschlossene Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, liegt – mit Ausnahme der Gesamtmortalität – ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Der maßgebliche Grund hierfür ist, dass durch die Gestaltung der Rettungsphase der Studien eine mögliche systematische Benachteiligung des Ustekinumab-Arms vorhanden ist. Zudem bestehen Unklarheiten hinsichtlich der Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu der relevanten Teilpopulation (siehe oben).

Zusammenfassend führen diese Gründe dazu, dass aus der Metaanalyse der Studien für die dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können.

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis zum Ende der Erhaltungsphase waren in den Brodalumab-Studienarmen keine Todesfälle aufgetreten. In der Ustekinumab-Gruppe der AMAGINE-2 Studie wurden 2 Todesfälle, und im entsprechenden Arm der AMAGINE-3 Studie keine Todesfälle verzeichnet. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Bei dem Endpunkt Remission, ermittelt über PASI 100, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien (Non-responder-Imputation[NRI]-Auswertung) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab. Es ist allerdings möglich, dass das Ergebnis für diesen Endpunkt verzerrt ist, da die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die ihre Behandlung von Ustekinumab auf Brodalumab zu Woche 16 wechselten, als Nichtansprechen gewertet wurden. Aus diesem Grund werden zusätzlich Ergebnisse eigener Sensitivitätsanalyse betrachtet. Das Ergebnis dieser Analyse zeigt trotz reduzierter Effektgröße weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Brodalumab. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Symptomatik der Nagelpsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI])

Der pU stellt im Modul 4 A die Mittelwertveränderung von NAPSI zu Woche 52 gegenüber dem Studienbeginn dar. Aufgrund des hohen Anteils der in den Auswertungen des pU nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten liegen für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Symptomatik der Nagelpsoriasis kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Patientenberichtete Symptomatik (Psoriasis Symptom Inventory [PSI])

Der pU schließt den Endpunkt PSI nicht in seine Bewertung ein und legt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Es ergibt sich für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 zu Woche 52 zeigt sich in der Metaanalyse der Studien (NRI-Auswertung) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab. Es ist allerdings möglich, dass das Ergebnis für diesen Endpunkt verzerrt ist, da die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die ihre Behandlung von Ustekinumab auf Brodalumab zu Woche 16 wechselten, als Nichtansprechen

gewertet wurden. Aus diesem Grund werden zusätzlich Ergebnisse eigener Sensitivitätsanalyse betrachtet. In dieser Sensitivitätsanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, das Ergebnis ist somit nicht robust. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist aus oben beschriebenen Gründen reduziert. Da der Effekt in der Sensitivitätsanalyse zudem nicht robust ist, wird die Aussagesicherheit von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft. Insgesamt ergibt sich für DLQI 0 oder 1 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt SUEs liegen heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Spezifische UEs

Für Infektionen und parasitäre Erkrankungen liegt keine Auswertung für die relevante Teilpopulation vor. Eine Auswahl weiterer spezifischer UEs ist auf Basis der im Dossier zur Verfügung gestellten Daten nicht möglich. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Da für Erwachsene, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Fragestellung 1), keine relevanten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Brodalumab für diese Fragestellung nicht belegt.

In der abschließenden Betrachtung der Daten für Erwachsene, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen (Fragestellung 2) zeigen sich positive Effekte von Brodalumab in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hinsichtlich der Morbidität besteht für den Endpunkt Remission (PASI 100) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen und im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. In beiden Fällen ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar, wobei es für PASI 100 höchstens beträchtlich ist.

Für die Bewertung der patientenberichteten Symptomatik liegen keine Daten vor. Ebenfalls liegen keine Daten für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen und die Auswahl weiterer spezifischer UEs vor. Weitere positive Effekte sowie negative Effekte können daher anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden. Auf Basis vorliegender Informationen werden die positiven Effekte von Brodalumab jedoch nicht gänzlich infrage gestellt.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Brodalumab gegenüber Ustekinumab.

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

Tabelle 3: Brodalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^c	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^d	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar

a: Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.
 b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 c: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung 2 genannten Patientinnen und Patienten.
 d: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

2.2 Fragestellung

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

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brodalumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^c	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab ^d
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^d

a: Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.
 b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 c: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung 2 genannten Patientinnen und Patienten.
 d: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zwecks einfacherer Darstellung und besserer Lesbarkeit werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Bezeichnungen für die beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Als zweckmäßige Vergleichstherapien hat der G-BA für die Fragestellung 1 Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orales Psoralen und Ultraviolett A-Licht [orale PUVA], Schmalband Ultraviolett B-Licht [NB-UVB, 311nm])

oder Secukinumab festgelegt. Die vom G-BA für die Fragestellung 2 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien umfassen Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab und Secukinumab [3]. Für beide Fragestellungen weicht der pU insofern von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, als er Secukinumab nicht erwähnt, weil die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nach Einreichung des Dossiers erfolgte (siehe Abschnitt 2.6.1).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

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

2.3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Brodalumab (Stand zum 08.08.2017)
- bibliografische Recherche zu Brodalumab (letzte Suche am 09.06.2017)
- Suche in Studienregistern zu Brodalumab (letzte Suche am 07.06.2017)
- bibliografische Recherche zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 09.06.2017)
- Suche in Studienregistern zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 06.06.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Brodalumab (letzte Suche am 08.09.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine direkt vergleichende Studie identifiziert.

Da der pU keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert hat, hat er zusätzlich eine Suche nach Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich vorgenommen. Dabei identifiziert der pU für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo die Studien AMAGINE-1 [4], AMAGINE-2 [5] und AMAGINE-3 [5] zu Brodalumab und die RCT BRIDGE zu Fumarsäureester [6]. Dieser Vergleich ist allerdings für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung aus folgendem Grund nicht relevant:

Die Dauer des Placebo-Einsatzes in den AMAGINE-Studien lag bei 12 Wochen. Die BRIDGE-Studie weist eine Therapiedauer von 16 Wochen auf. Der pU legt eine Metaanalyse der Ergebnisse der AMAGINE-Studien über die Dauer von 12 Wochen vor und stellt sie den Ergebnissen der BRIDGE-Studie über die Dauer von 16 Wochen nach der Methode von Bucher gegenüber [7]. Für die zu bewertende chronische Erkrankung wird jedoch eine Mindestdauer von 24 Wochen als notwendig erachtet. Folglich ist der Vergleich aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Dessen ungeachtet ist der Vergleich unter Hinzunahme der Publikation Mrowietz 2017 [6] gegebenenfalls ohnehin nicht möglich. In die Studie BRIDGE wurden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mit systemischen Therapien vorbehandelt wurden. In der Publikation zur Studie BRIDGE Mrowietz 2017 liegen jedoch ausschließlich Angaben zum Anteil systemischer Vorthérapien pro Wirkstoff vor. Wie viele Patientinnen und Patienten insgesamt bereits eine solche Vorthérapie erhalten hatten, lässt sich den Angaben aufgrund möglicher Doppelzählungen nicht entnehmen. Separate Auswertungen zur Teilpopulation, die hinsichtlich der systemischen Therapie naiv ist, liegen nicht vor.

Für die Fragestellung 1 legt der pU zudem ergänzend Ergebnisse der Teilpopulationen aus den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vor, die jeweils Patientinnen und Patienten umfassen, die seiner Ausführung nach den Kriterien des G-BA für die Bildung der Teilpopulation für die Fragestellung 1 entsprechen. In diesen Studien wurde als Vergleichstherapie jedoch Ustekinumab verwendet. Da Ustekinumab nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA darstellt, werden diese Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brodalumab für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Fragestellung 1), liegen keine verwertbaren Daten vor. Folglich gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da für Erwachsene, für die eine systemische Therapie infrage kommt, keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Fumarsäureester ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

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

2.4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Brodalumab (Stand zum 08.08.2017)
- bibliografische Recherche zu Brodalumab (letzte Suche am 09.06.2017)
- Suche in Studienregistern zu Brodalumab (letzte Suche am 07.06.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Brodalumab (letzte Suche am 08.09.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie 20120103 (AMAGINE-2 ^b)	ja	ja	nein
Studie 20120104 (AMAGINE-3 ^b)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AMAGINE-2	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre) mit stabiler Plaque-Psoriasis ($BSA \geq 10$, $PASI \geq 12$ und $sPGA \geq 3$) für mindestens 6 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation	Brodalumab 210 mg (N = 612) Brodalumab 140 mg (N = 610) ^b Ustekinumab (N = 300) Placebo (N = 309) ^b Davon relevante Teilpopulation ^c : Brodalumab 210 mg (n = 97) Ustekinumab (n = 168)	Screening: ≥ 7 bis ≤ 30 Tage Behandlung: Induktionsphase: 12 Wochen Erhaltungsphase ^d : Woche 12 bis Woche 52 Verlängerungsphase ^e : ab Woche 52 bis Woche 266	142 Zentren in Australien, Frankreich, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA 08/2012–10/2015	primär: PASI 75 ^f , PASI 100 ^g , sPGA-Erfolg ^f sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
AMAGINE-3	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre) mit stabiler Plaque-Psoriasis ($BSA \geq 10$, $PASI \geq 12$ und $sPGA \geq 3$) für mindestens 6 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation	Brodalumab 210 mg (N = 624) Brodalumab 140 mg (N = 629) ^b Ustekinumab (N = 313) Placebo (N = 315) ^b Davon relevante Teilpopulation ^c : Brodalumab 210 mg (n = 83) Ustekinumab (n = 146)	Screening: ≥ 7 bis ≤ 30 Tage Behandlung: Induktionsphase: 12 Wochen Erhaltungsphase ^d : Woche 12 bis Woche 52 Verlängerungsphase ^e : ab Woche 52 bis Woche 266	142 Zentren in Australien, Belgien, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Lettland, Polen, Russland, Ungarn, USA 09/2012–10/2015	primär: PASI 75 ^f , PASI 100 ^g , sPGA-Erfolg ^f sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. c: Die Teilpopulation beinhaltet laut Ausführungen des pU in Modul 4 A Patientinnen und Patienten mit unzureichender Ansprache, einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber anderen systemischen Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht), die von der Randomisierung an durchgehend mit Brodalumab oder Ustekinumab behandelt wurden. d: Zu Beginn der Erhaltungsphase wurden die Patientinnen und Patienten aus den Brodalumab-Armen rerandomisiert. e: In der Verlängerungsphase wurden Patientinnen und Patienten aller Studienarme mit Brodalumab behandelt. Diese Phase ist aufgrund des fehlenden Vergleichs für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt. f: als primärer Endpunkt nur für den Vergleich Brodalumab vs. Placebo g: als primärer Endpunkt nur für den Vergleich Brodalumab vs. Ustekinumab BSA: Körperoberfläche; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sPGA: static Physician's Global Assessment; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab

Studie	Intervention	Vergleich
AMAGINE-2	Induktionsphase und Erhaltungsphase: Brodalumab 210 mg s.c. alle 2 Wochen bis Woche 52, mit zusätzlicher Dosis zu Woche 1, 13 und 17	Induktionsphase und Erhaltungsphase: Ustekinumab gewichtsabhängig: 45 mg s.c. ≤ 100 kg 90 mg s.c. > 100 kg jeweils an Tag 1 und Woche 4, 16, 28 und 40
AMAGINE-3	Induktionsphase und Erhaltungsphase: Brodalumab 210 mg s.c. alle 2 Wochen bis Woche 52, mit zusätzlicher Dosis zu Woche 1, 13 und 17	Induktionsphase und Erhaltungsphase: Ustekinumab gewichtsabhängig: 45 mg s.c. ≤ 100 kg 90 mg s.c. > 100 kg jeweils an Tag 1 und Woche 4, 16, 28 und 40
Vor- und Begleitbehandlung (AMAGINE-2, AMAGINE-3): <u>Vorbehandlung:</u> <u>Erlaubte Vorbehandlung:</u> - stark wirksame oder wirksame topische Steroide oder topische Anwendung von Anthralin (Dithranol) bis ≥ 28 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation - jede andere Form von topischer Therapie bis ≥ 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation - bis ≥ 28 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation: UV-A-Lichttherapie (mit oder ohne Psoralen), UV-B-Lichttherapie, Excimer Laser, orale Retinoide, Methotrexat, Ciclosporin, systemische Calcineurin Inhibitoren, Azathioprin, Tioguanin, Hydroxyurea, Fumarate, orale oder parenterale Kortikosteroide einschließlich intramuskulär oder intraartikulär, andere nicht biologische systemische Therapien der Psoriasis - Lebendimpfstoffe ≥ 28Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation (oder länger zurückliegend, entsprechend den lokalen Bestimmungen in Bezug auf Ustekinumab) - Ustekinumab und / oder Anti-IL-17 Biologikatherapie oder andere experimentelle oder kommerziell verfügbare biologische Immunmodulatoren bis ≥ 12 Wochen vor der ersten Studienmedikation - andere investigative Wirkstoffe bis ≥ 30 Tage nach Ende der Verabreichung <u>Begleitbehandlung:</u> <u>Erlaubte Begleitbehandlung:</u> - topische Steroide mit oberer mittlerer Stärke oder unterer Dosierung für Gesicht, Achseln und Leisten - Hautpflegecremes ohne Urea oder Alpha- oder Betahydroxysäure - Shampoo ohne Steroide - otologische, nasale, ophthalmologische oder inhalative Kortikosteroide innerhalb der empfohlenen Dosierung <u>Verbotene Begleitbehandlung:</u> - UV-A-Lichttherapie (mit oder ohne Psoralen), UV-B-Lichttherapie - Methotrexat, Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid, Ciclosporin, systemische Calcineurininhibitoren, Azathioprin, Tioguanin, orale Retinoide, Hydroxyurea, Fumarate, biologische Immunmodulatoren (z. B. Etanercept, Alefacept, Anakinra, Adalimumab, Infliximab und IL-12 / IL-23 Inhibitoren) und jede andere systemische Therapie gegen Psoriasis		
IL-17: Interleukin 17; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; UV: ultraviolett; vs.: versus		

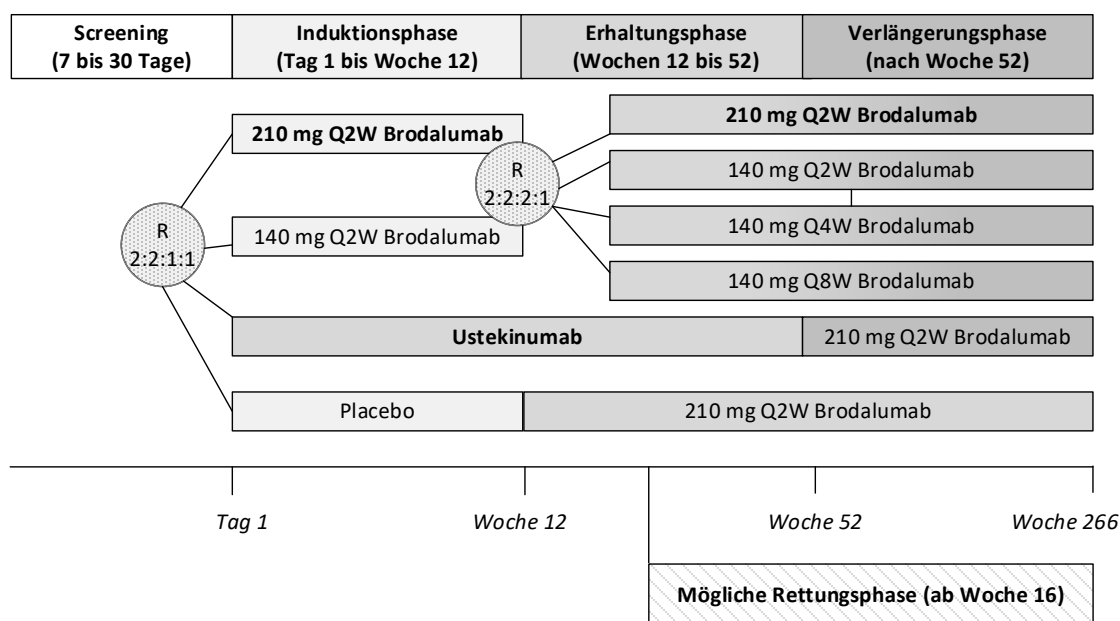
Beschreibung des Studiendesigns

Bei den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudien. In den Studien wurde Brodalumab in unterschiedlichen Dosierungen im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Für die Teilnahme waren

Patientinnen und Patienten geeignet, für die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Biologika-Therapie (entsprechend der Anforderung der jeweiligen regionalen Zulassung) infrage kam. Die Einschlusskriterien waren dementsprechend nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung beschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA) unzureichend angesprochen hat oder unverträglich beziehungsweise kontraindiziert ist. Der pU legt deshalb die Ergebnisse einer Teilpopulation vor (siehe unten).

Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand folgender Kriterien definiert: Anteil der betroffenen Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) ≥ 10 , Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 und static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3 . Für die vorliegende Nutzenbewertung wird diese Schweregraddefinition als eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Psoriasis gewertet (siehe Abschnitt 2.6.2.4.1).

Die Studien zeichnet ein vergleichbares Studiendesign aus, welches in der nachfolgenden Abbildung schematisch dargestellt ist.



Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; Q8W: alle 8 Wochen; R: Randomisierung

Abbildung 1: Design der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3

Die Studien waren in 4 Phasen unterteilt: Screening-Phase, 12-wöchige Induktionsphase, anschließende Erhaltungsphase bis Woche 52 und eine Verlängerungsphase ab Woche 52.

Zu Beginn der Induktionsphase wurden insgesamt 1831 Patientinnen und Patienten in der Studie AMAGINE-2 und 1881 in der Studie AMAGINE-3 durch eine stratifizierte Randomisierung in einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 auf folgende Behandlungsarme verteilt: Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen, Brodalumab 140 mg alle 2 Wochen,

Ustekinumab oder Placebo. Stratifizierungskriterien waren das Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg), vorherige Biologika-Therapie (ja/nein) und geografische Region. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorheriger Biologika-Therapie war dabei auf 50 % begrenzt.

Für die anschließende Erhaltungsphase der Studien (Woche 12 bis 52) wurden die Patientinnen und Patienten der beiden Brodalumab-Studienarme, die zu Woche 12 eine Gabe der Studienmedikation hatten (1174 in der Studie AMAGINE-2 und 1200 in AMAGINE-3), in einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:2:1 auf die folgenden Brodalumab-Arme rerandomisiert: 210 mg alle 2 Wochen, 140 mg alle 2 Wochen, 140 mg alle 4 Wochen und 140 mg alle 8 Wochen. Stratifizierungsfaktoren waren hierbei das Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg), das sPGA-Ansprechen zu Woche 12 und vorausgehende Brodalumab-Dosierung (210 mg, beziehungsweise 140 mg). Im Ustekinumab-Studienarm wurde die Therapie fortgeführt, während die Patientinnen und Patienten der Placebogruppe auf Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen wechselten. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind demnach nur diejenigen Patientinnen und Patienten aus den Brodalumab-Armen relevant, die in der Induktionsphase und in der Erhaltungsphase auf eine Behandlung mit 210 mg alle 2 Wochen randomisiert wurden (siehe unten).

In der Verlängerungsphase (ab Woche 52) wurden alle Patientinnen und Patienten, die ursprünglich Ustekinumab erhielten, auf Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen umgestellt. Die anderen Behandlungsgruppen setzten ihre Therapie fort. Die Ergebnisse der Verlängerungsphase sind aufgrund des fehlenden Vergleichs für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Phasen war in den Studien ab Woche 16 eine Rettungsphase vorgesehen. In diese Phase gingen Patientinnen und Patienten aus der Erhaltungsphase ein, die eins der folgenden Kriterien für die Gabe einer Rettungsbehandlung erfüllten: sPGA ≥ 3 oder ein sPGA = 2 über einen Zeitraum von 4 Wochen. Die Rettungsbehandlung unterschied sich dabei zwischen den einzelnen Studienarmen. Die Patientinnen und Patienten im Ustekinumab-Arm, die zu Woche 16 eine Rettungsbehandlung benötigten, wurden auf die Behandlung mit Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen umgestellt. Sofern eines der Kriterien erst nach Woche 16 auftrat, wurde im Ustekinumab-Arm kein Behandlungswechsel vorgenommen, sondern die Therapie mit Ustekinumab fortgesetzt. Mit Brodalumab behandelte Patientinnen und Patienten erhielten je nach Dosierung als Rettungsbehandlung Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen weiter oder wurden auf diese Dosierung umgestellt. Nach einer Rettungsbehandlung von mindestens 12 Wochen wurde im Falle eines unzureichenden Ansprechens, definiert als sPGA ≥ 3 über ≥ 4 Wochen, die Rettungsbehandlung abgebrochen.

Der primäre Endpunkt für den Vergleich Brodalumab versus Ustekinumab war PASI 100. Sekundäre relevante Endpunkte waren die Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind für Brodalumab aufgrund der zugelassenen Dosierung [8] zunächst die Patientinnen und Patienten relevant, die sowohl bei der Erstrandomisierung als auch bei der Rerandomisierung zu Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen zugeteilt wurden. Für den Ustekinumab-Arm sind aufgrund der fehlenden Rerandomisierung zunächst alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu betrachten. Die Behandlung in beiden Gruppen erfolgte im Wesentlichen gemäß der jeweiligen Fachinformation (siehe Tabelle 7) [8,9]. In den Brodalumab-Studienarmen wurde durch zusätzliche Medikation zu Woche 13 und 17 von dem in der Fachinformation vorgegebenen 2-Wochen-Rhythmus abgewichen. Im vorliegenden Fall ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die Ergebnisse zu dem für die Nutzenbewertung relevanten Zeitpunkt (Woche 52, siehe unten) dadurch maßgeblich beeinflusst werden.

Für die Beantwortung der Fragestellung 2 sind lediglich Teilpopulationen der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 relevant, nämlich diejenigen Patientinnen und Patienten, für welche eine Therapie mit systemischen Wirkstoffen unzureichend oder kontraindiziert ist, oder die diese nicht vertragen. Der pU gibt in Modul 4 A an, die oben beschriebene Patientenpopulation in seine Bewertung einzuschließen.

Die Bildung der Teilpopulation durch den pU lässt sich jedoch nicht abschließend nachvollziehen. Es ist einerseits möglich, dass in der vom pU vorgelegten Teilpopulation Patientinnen und Patienten nicht eingeschlossen sind, die laut der Definition des G-BA zu dieser Population gehören müssten. Sofern eingeschlossen, würden diese Patientinnen und Patienten ca. 13,9 bis 16,7 % der Teilpopulation ausmachen. Für andere Patientinnen und Patienten (21 bis 31 %) bleibt andererseits unklar, ob der Einschluss in die Teilpopulation für Fragestellung 2 sachgerecht ist. Eine ausführliche Erläuterung findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.1. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation wird dennoch als eine hinreichende Annäherung an die für Fragestellung 2 relevante Population herangezogen. Die bestehenden Unklarheiten werden bei der Ableitung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

Darüber hinaus wird aus den Informationen des pU zu den Patientencharakteristika deutlich, dass der pU in seiner Bewertung diejenigen Patientinnen und Patienten nicht betrachtet, die während der Induktionsphase und vor Beginn der Erhaltungsphase aus der Beobachtung gefallen sind. Hierbei handelt es sich in beiden Studien um jeweils etwa 3,8 % in der Ustekinumab-Gruppe und um maximal etwa 10 % in der Brodalumab-Gruppe, sodass bei diesem Vorgehen nicht von einem relevanten Einfluss auf die Ergebnisse ausgegangen wird.

Charakteristika der Patientenpopulation

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

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab

Studie Charakteristika Kategorie	Brodalumab	Ustekinumab
AMAGINE-2	N ^a = 97	N ^a = 168
Alter [Jahre], MW (SD)	44 (14)	47 (13)
Geschlecht [w / m], %	32 / 68	33 / 67
Ethnie, n (%)		
weiß	88 (90,7)	151 (89,9)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (2,1)	4 (2,4)
asiatisch	3 (3,1)	8 (4,8)
andere ^b	4 (4,1) ^c	5 (3,0) ^c
Gewicht [kg], n (%)		
≤ 100 kg	75 (77,3)	119 (70,8)
> 100 kg	22 (22,7)	49 (29,2)
Kopfhaut betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Gesicht und Hals betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Fingernägel betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Genitalbereich betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	19,8 (11,4)	21,6 (13,0)
PASI, MW (SD)	20,6 (8,1)	19,9 (8,2)
DLQI, MW (SD)	16,4 (7,2)	15,1 (7,3)
sPGA, MW (SD)	3,5 (0,6)	3,5 (0,6)
Erkrankung an Psoriasis-Arthritis [ja / nein], n (%)	30 (30,9) / 67 (69,1)	40 (23,8) / 128 (76,2)
Vorbehandlung mit, n (%)		
systemische Wirkstoffe [ja / nein]	91 (93,8) / 6 (6,2)	149 (88,7) / 19 (11,3)
Phototherapie [ja / nein]	55 (56,7) / 42 (43,3)	109 (64,9) / 59 (35,1)
Biologika [ja / nein]	50 (51,5) / 47 (48,5)	82 (48,8) / 86 (51,2)
Therapieversagen der Vorbehandlung mit, n (%)		
systemische Wirkstoffe [ja / nein]	63 (64,9) / 34 (35,1)	112 (66,7) / 56 (33,3)
Biologika [ja / nein]	26 (26,8) / 71 (73,2)	38 (22,6) / 130 (77,4)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

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

Studie Charakteristika Kategorie	Brodalumab	Ustekinumab
AMAGINE-3	N ^a = 83	N ^a = 146
Alter [Jahre], MW (SD)	48 (14)	44 (12)
Geschlecht [w / m], %	42 / 58	34 / 66
Ethnie, n (%)		
weiß	79 (95,2)	133 (91,1)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (2,4)	7 (4,8)
asiatisch	0 (0)	3 (2,1)
andere ^b	3 (3,6) ^c	10 (6,9) ^c
Gewicht [kg], n (%)		
≤ 100 kg	58 (69,9)	102 (69,9)
> 100 kg	25 (30,1)	44 (30,1)
Kopfhaut betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Gesicht und Hals betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Fingernägel betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Genitalbereich betroffen, n (%)	k. A.	k. A.
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	20,8 (12,9)	18,6 (10,3)
PASI, MW (SD)	21,1 (8,1)	19,9 (8,0)
DLQI, MW (SD)	15,5 (7,5)	15,3 (7,4)
sPGA, MW (SD)	3,4 (0,6)	3,4 (0,6)
Erkrankung an Psoriasis-Arthritis [ja / nein], n (%)	32 (38,6) / 51 (61,4)	39 (26,7) / 107 (73,3)
Vorbehandlung mit, n (%)		
systemische Wirkstoffe [ja / nein]	74 (89,2) / 9 (10,8)	128 (87,7) / 18 (12,3)
Phototherapie [ja / nein]	41 (49,4) / 42 (50,6)	80 (54,8) / 66 (45,2)
Biologika [ja / nein]	45 (54,2) / 38 (45,8)	73 (50,0) / 73 (50,0)
Therapieversagen der Vorbehandlung mit, n (%)		
systemische Wirkstoffe [ja / nein]	46 (55,4) / 37 (44,6)	100 (68,5) / 46 (31,5)
Biologika [ja / nein]	20 (24,1) / 63 (75,9)	22 (15,1) / 124 (84,9)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.		
b: beinhaltet amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder pazifische Inselbewohner und mehrere Zugehörigkeiten		
c: eigene Berechnung		
d: Keine Angaben für die relevante Teilpopulation. Angaben zur Gesamtpopulation finden sich in Anhang A.		
DLQI: Dermatology Life Quality Index; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter bzw. in die jeweilige Studienphase eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; sPGA: static Physician's Global Assessment; w: weiblich; vs.: versus		

Die für die Beantwortung der Fragestellung 2 herangezogene Teilpopulation entspricht etwa 14,6 % der zum Brodalumab-Arm und 51,2 % der zum Ustekinumab-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulationen sind sowohl zwischen den einzelnen Studienarmen als auch zwischen den Studien weitgehend ausbalanciert.

Die Teilnehmenden waren im Mittel etwa 46 Jahre alt, mehrheitlich männlich und weiß. Die mittlere Krankheitsdauer lag bei etwa 20 Jahren. Der PASI-Wert lag im Mittel bei etwa 20 und der Dermatology Life Quality Index (DLQI) bei etwa 16.

Zur Anzahl der Therapie- und Studienabbrüche in der relevanten Teilpopulation von AMAGINE-2 und AMAGINE-3 liegen keine Daten vor. Entsprechende Anteile in der Gesamtpopulation der Studie variieren je nach Studienphase (siehe Anhang A).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AMAGINE-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

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

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission gemessen über PASI 100
 - Symptomatik der Nagelpsoriasis erhoben über den Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)
 - patientenberichtete Symptomatik erhoben über das Psoriasis Symptom Inventory (PSI)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben über den DLQI
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 52 herangezogen. Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte und teilweise der herangezogenen Auswertungszeitpunkte weicht von derjenigen des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) einerseits den Endpunkt PSI nicht einschließt und andererseits weitere Endpunkte und Auswertungszeitpunkte betrachtet (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

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

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Symptomatik der Nagelpsoriasis (NAPSI)	Patientenberichtete Symptomatik (PSI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Ggf. weitere spezifische UEs
AMAGINE-2	ja	ja	nein ^b	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^e
AMAGINE-3	ja	ja	nein ^b	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^e
a: Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn b: keine geeigneten Daten (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3) c: Der pU schließt den Endpunkt in seine Bewertung nicht ein und legt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). d: keine Auswertung für die relevante Teilpopulation vorhanden e: Auf Basis der Unterlagen des pU ist keine Auswahl von spezifischen UEs möglich (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). DLQI: Dermatology Life Quality Index; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSI: Psoriasis Symptom Inventory; SOC: Systemorganklasse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus									

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Symptomatik der Nagelpsoriasis (NAPSI)	Patientenberichtete Symptomatik (PSI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Ggf. weitere spezifische UEs
AMAGINE-2	N	N	H ^b	– ^c	– ^d	H ^b	H ^e	H ^e	– ^f	– ^g
AMAGINE-3	N	N	H ^b	– ^c	– ^d	H ^b	H ^e	H ^e	– ^f	– ^g

a: Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn
b: inadäquate Ersetzung fehlender Werte nach Behandlungswechsel in der Rettungsphase (NRI), unklare Vorgehensweise des pU hinsichtlich der Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten in der Rettungsphase sowie fehlende Informationen zu fehlenden Werten (siehe Abschnitt 2.6.2.2)
c: Der pU legt in Modul 4 A nur Daten für die mittlere Veränderung vom Ausgangswert zu Woche 52 vor. In dieser Analyse ist ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten vorhanden (> 30 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).
d: Der pU schließt den Endpunkt in seine Bewertung nicht ein und legt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).
e: unklare Beobachtungszeiträume und unklare Erfassung bzw. Zuordnung von Ereignissen
f: keine Auswertung für die relevante Teilpopulation vorhanden
g: Auf Basis der Unterlagen des pU ist keine Auswahl von spezifischen UEs möglich (siehe Abschnitt 2.6.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung).
DLQI: Dermatology Life Quality Index; H: hoch; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; N: niedrig; NRI: Non-responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSI: Psoriasis Symptom Inventory;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Für den Endpunkt Gesamtmortalität (in den vorliegenden Studien erfasst als tödliche UEs) wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte Remission, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUEs und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial jeweils als hoch eingestuft.

Der maßgebliche Grund für das hohe Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Remission und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist, dass durch die Gestaltung der Rettungsphase der Studien und eine inadäquate Ersetzung fehlender Werte nach Behandlungswechsel in der Rettungsphase (Berücksichtigung als Nichtansprechen) eine mögliche systematische Benachteiligung des Ustekinumab-Arms vorhanden ist. Zudem sind die Vorgehensweise des

pU hinsichtlich der Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten in seinen Analysen sowie die Anzahl fehlender Werte unklar (siehe Abschnitt 2.6.2.2).

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs führen unklare Beobachtungszeiträume, sowie Erfassung und Zuordnung von Ereignissen zum hohen Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Für die Endpunkte Symptomatik der Nagelpsoriasis, patientenberichtete Symptomatik und Infektionen und parasitäre Erkrankungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Eine Auswahl von spezifischen UEs ist auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen nicht möglich. Für diese Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial daher nicht bewertet.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für alle eingeschlossenen Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, liegt – mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtmortalität – ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Der maßgebliche Grund ist, dass durch die Gestaltung der Rettungsphase der Studien eine mögliche systematische Benachteiligung des Vergleichsarms vorhanden ist. Diese Problematik wird in der vorliegenden Nutzenbewertung durch eigene Sensitivitätsanalysen adressiert (siehe Abschnitt 2.6.2.2). Diese Analysen sind allerdings mit Annahmen verbunden und können die Problematik nicht adäquater Berücksichtigung dieser Patientinnen und Patienten als Nichtansprechen nicht vollständig aufheben.

Zudem bestehen Unklarheiten hinsichtlich der Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu der relevanten Teilpopulation (siehe Abschnitte 2.4.1 und 2.6.2.4.1).

Zusammenfassend führen diese Gründe dazu, dass aus der Metaanalyse der Studien für die dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Brodalumab mit Ustekinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 werden in der Tabelle ergänzend dargestellt, für die Ableitung des Zusatznutzens wird primär der PASI 100 herangezogen (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab

Endpunktkategorie	Brodalumab		Ustekinumab		Brodalumab vs. Ustekinumab
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
AMAGINE-2	97	0 (0)	168	2 (1,2)	0,34 [0,02; 7,11]; 0,409 ^a
AMAGINE-3	83	0 (0)	146	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
Morbidität					
PASI					
Remission (PASI 100)					
NRI-Analyse					
AMAGINE-2	97	50 (51,5)	168	37 (22,0)	2,34 [1,66; 3,30]; < 0,001 ^a
AMAGINE-3	83	38 (45,8)	146	31 (21,2)	2,16 [1,46; 3,19]; < 0,001 ^a
Gesamt					2,26 [1,74; 2,92]; < 0,001 ^b
Sensitivitätsanalyse ^c					
AMAGINE-2	97	50 (51,5)	133	44 (33,1)	1,56 [1,14; 2,12]; n. b.
AMAGINE-3	83	38 (45,8)	110	36 (32,7)	1,40 [0,98; 2,00]; n. b.
Gesamt					1,49 [1,18; 1,88]; < 0,001 ^b
PASI 90					
NRI-Analyse					
AMAGINE-2	97	61 (62,9)	168	55 (32,7)	1,92 [1,47; 2,50]; < 0,001 ^a
AMAGINE-3	83	47 (56,6)	146	49 (33,6)	1,69 [1,26; 2,27]; < 0,001 ^a
Gesamt					1,81 [1,49; 2,21]; < 0,001
Sensitivitätsanalyse ^c					
AMAGINE-2	97	61 (62,9)	130	61 (46,9)	1,34 [1,05; 1,70]; n. b.
AMAGINE-3	83	47 (56,6)	107	52 (48,6)	1,16 [0,89; 1,53]; n. b.
Gesamt					1,26 [1,05; 1,50]; 0,012 ^b
PASI 75					
NRI-Analyse					
AMAGINE-2	97	63 (64,9)	168	67 (39,9)	1,63 [1,29; 2,06]; < 0,001 ^a
AMAGINE-3	83	48 (57,8)	146	61 (41,8)	1,38 [1,06; 1,80]; 0,020 ^a
Gesamt					1,51 [1,27; 1,80]; < 0,001 ^b
Sensitivitätsanalyse ^c					
AMAGINE-2	97	63 (64,9)	131	71 (54,2)	1,20 [0,97; 1,49]; n. b.
AMAGINE-3	83	48 (57,8)	109	62 (56,9)	1,02 [0,80; 1,30]; n. b.
Gesamt					1,11 [0,95; 1,31]; 0,192 ^b

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Brodalumab		Ustekinumab		Brodalumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Symptomatik der Nagelpsoriasis (NAPSI)	keine Daten ^d				
Patientenberichtete Symptomatik (PSI)	keine Daten ^e				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)					
NRI-Analyse					
AMAGINE-2	97	51 (52,6)	168	55 (32,7)	1,61 [1,20; 2,14]; 0,001 ^a
AMAGINE-3	83	42 (50,6)	146	52 (35,6)	1,42 [1,05; 1,93]; 0,027 ^a
Gesamt	1,52 [1,23; 1,87]; < 0,001 ^b				
Sensitivitätsanalyse ^c					
AMAGINE-2	97	51 (52,6)	132	58 (43,9)	1,19 [0,91; 1,56]; n. b.
AMAGINE-3	83	42 (50,6)	111	53 (47,7)	1,06 [0,79; 1,41]; n. b.
Gesamt	1,13 [0,93; 1,37]; 0,233 ^b				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
AMAGINE-2	97	82 (84,5)	168	144 (85,7)	–
AMAGINE-3	83	72 (86,7)	146	117 (80,1)	–
SUEs					
AMAGINE-2	97	5 (5,2)	168	14 (8,3)	0,62 [0,23; 1,66]; 0,420 ^a
AMAGINE-3	83	7 (8,4)	146	3 (2,1)	4,10 [1,09; 15,45]; 0,024 ^a
Gesamt	Heterogenität: p = 0,02; I ² = 80 %				
Abbruch wegen UEs					
AMAGINE-2	97	3 (3,1)	168	6 (3,6)	0,87 [0,22; 3,38]; 0,870 ^a
AMAGINE-3	83	2 (2,4)	146	1 (0,7)	3,52 [0,32; 38,21]; 0,328 ^a
Gesamt	1,24 [0,40; 3,85]; 0,708 ^b				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	keine Auswertung für die relevante Teilpopulation vorhanden				
Ggf. weitere spezifische UEs	k. A. ^f				

(Fortsetzung)

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

a: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [10])
b: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode)
c: Eigene Sensitivitätsanalyse: Patientinnen und Patienten im Ustekinumab-Arm, die auf die Behandlung mit Brodalumab wechselten, werden gemäß der Ansprechrate im Brodalumab-Arm als Patientinnen und Patienten mit Ansprechen gesetzt. Die Anteile der Therapiewechsler werden näherungsweise aus den Angaben zu den rerandomisierten Patientinnen und Patienten des Brodalumab-Arms und der Gesamt-Ustekinumab-Gruppe genommen. Es wird eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [11]) vorgenommen, was zu einer Reduktion der Patientenzahlen im Kontrollarm führt (siehe Abschnitt 2.6.2.2).
d: Der pU legt in Modul 4 A nur Daten für die mittlere Veränderung im NPSI vom Ausgangswert zu Woche 52 vor. In dieser Analyse ist ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten vorhanden (> 30 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).
e: Der pU schließt diesen Endpunkt nicht in seine Bewertung ein und legt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor.
f: Auf Basis der Informationen im Dossier ist keine Auswahl möglich (siehe Abschnitt 2.6.2.4).
DLQI: Dermatology Life Quality Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. b: nicht berechnet; NRI: Non-responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSI: Psoriasis Symptoms Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse auf Basis der verfügbaren Daten ist wie im Abschnitt 2.4.2.2 dargestellt reduziert. Endpunktspezifisch können daher maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für einzelne Endpunkte Belege ableitet.

Mortalität

Gesamt mortalität

Bis zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) waren in den Brodalumab-Studienarmen keine Todesfälle aufgetreten. In der Ustekinumab-Gruppe der AMAGINE-2 Studie wurden 2 Todesfälle, und im entsprechenden Arm der AMAGINE-3 Studie keine Todesfälle verzeichnet. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Bei dem Endpunkt Remission, ermittelt über PASI 100, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien (Non-responder-Imputation[NRI]-Auswertung) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab. Es ist allerdings möglich, dass das Ergebnis für diesen Endpunkt verzerrt ist, da die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die ihre Behandlung von Ustekinumab auf Brodalumab zu Woche 16 wechselten, als Nichtansprechen gewertet wurden. Aus diesem Grund werden zusätzlich Ergebnisse eigener Sensitivitätsanalyse

betrachtet (siehe Abschnitt 2.6.2.2). Das Ergebnis dieser Analyse zeigt trotz reduzierter Effektgröße weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Brodalumab. Diese Sensitivitätsanalyse ist allerdings mit Annahmen verbunden und kann die Problematik nicht adäquater Berücksichtigung dieser Patientinnen und Patienten als Nichtansprecher nicht vollständig aufheben.

Angesichts der reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich für die Remission (PASI 100) insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für PASI 100 einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Symptomatik der Nagelpsoriasis (NAPSI)

Der pU stellt im Modul 4 A die mittlere Veränderung von NAPSI zu Woche 52 gegenüber dem Studienbeginn dar. Aufgrund des hohen Anteils der in den Auswertungen des pU nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten (> 30 % bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn) liegen für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor. Weiterhin bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der vom pU vorgelegten Operationalisierung (siehe Abschnitte 2.6.2.4.2 und 2.6.2.4.3). Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Symptomatik der Nagelpsoriasis kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt aufgrund eines statistisch nicht signifikanten und klinisch nicht relevanten Unterschieds zwischen Brodalumab und Ustekinumab den Zusatznutzen als nicht nachgewiesen bezeichnet.

Patientenberichtete Symptomatik (PSI)

Für die mittels PSI erhobene patientenberichtete Symptomatik liegen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Aufgrund fehlender Daten ergibt sich für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Der pU schließt diesen Endpunkt in seine Bewertung nicht ein und legt keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 zu Woche 52 zeigt sich in der Metaanalyse der Studien (NRI-Auswertung) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab. Es ist allerdings möglich, dass das Ergebnis für diesen Endpunkt verzerrt ist, da die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die ihre

Behandlung von Ustekinumab auf Brodalumab zu Woche 16 wechselten, als Nichtansprechen gewertet wurden. Aus diesem Grund werden zusätzlich Ergebnisse eigener Sensitivitätsanalyse betrachtet (siehe Abschnitt 2.6.2.2). In dieser Sensitivitätsanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, das Ergebnis ist somit nicht robust.

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse für diesen Endpunkt ist aus den in Abschnitt 2.4.2.2 beschriebenen Gründen reduziert. Da der Effekt in der Sensitivitätsanalyse zudem nicht robust ist, wird die Aussagesicherheit von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft. Insgesamt ergibt sich für DLQI 0 oder 1 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für DLQI einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegen heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte vor. Aus diesen Daten ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der aufgrund inkonsistenter Ergebnisse zwischen den Studien den Zusatznutzen als nicht nachgewiesen darstellt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der den Zusatznutzen für diesen Endpunkt als nicht nachgewiesen darstellt.

Spezifische UEs

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen liegt keine Auswertung für die relevante Teilpopulation vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Der pU schließt diesen Endpunkt in seine Bewertung nicht ein (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Weitere spezifische UEs

Eine Auswahl spezifischer UEs ist auf Basis der im Dossier zur Verfügung gestellten Daten nicht möglich (siehe Abschnitt 2.6.2.5.3). Es ergibt sich für weitere spezifische UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Der pU schließt eine Reihe spezifischer UEs in seine Bewertung ein und leitet für einige Endpunkte einen höheren Schaden ab.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren als relevant erachtet (zur Auswahl siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Ethnie (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder pazifische Inselbewohner, mehrere Zugehörigkeiten, andere)
- Region (Kanada, Osteuropa, Westeuropa, USA)
- vorherige Behandlung mit Biologika (ja / nein)
- Körpergewicht (≤ 100 kg / > 100 kg)

Zudem wird der Schweregrad als relevanter Effektmodifikator betrachtet. Die Kriterien des pU für die Trennung zwischen mittelschwer und schwer sind jedoch unklar. Die Subgruppen nach Schweregrad werden daher nicht herangezogen.

Der pU legt für die Subgruppenanalysen keine adäquaten Auswertungen über den gesamten Studienpool vor (siehe Abschnitt 2.6.2.2). Die vorliegenden Subgruppenanalysen des pU sind daher nicht verwertbar und werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [12].

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

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2 präsentierte Datenlage ergibt für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA aufgrund unzureichenden Ansprechens, einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit nicht infrage kommen, bei dem Endpunkt Remission (PASI 100) einen Hinweis auf und bei dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI [0 oder 1]) einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Für die Endpunkte zu Symptomatik (Symptomatik der Nagelpsoriasis und patientenberichtete Symptomatik) liegen keine geeigneten beziehungsweise keine Daten vor. Ebenfalls liegen keine Daten für die spezifischen UEs vor.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Remission (PASI 100)

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Lokalisation der Läsionen und der Ausprägung der Symptomatik sehr belastend und schwerwiegend sein kann. Insbesondere kann die Betroffenheit einzelner Körperstellen wie zum Beispiel am Gesicht oder im Genitalbereich zu einer besonderen Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten führen. Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei der Remission (PASI 100) handelt (schwer- oder nicht schwerwiegend), hängt daher von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab, insbesondere der Schwere und des Grads der Beeinträchtigung durch ihre Symptome, die mit PASI gemessen werden (Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Plaques).

Für die Einschätzung der Schwere der Symptome wird auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen. Hierzu liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation unter anderem Mittelwerte für die Instrumente PASI und sPGA vor. Diese zeigen, dass der PASI-Wert bei etwa 20 lag. Zu dem medianen Wert, der für die Charakterisierung der Population aussagekräftiger ist, liegen jedoch keine Informationen für die Teilpopulation vor. In der Gesamtpopulation lag er im Bereich zwischen 17 und 18 Punkten und damit tendenziell eher in einem nicht schwerwiegenden Bereich [13,14].

Die Schwere der Symptomatik laut der vom Prüfarzt vorgenommenen Einschätzung (gemessen über sPGA für die Symptome Rötung, Dicke und Abschuppung der Psoriasis-Plaques) lag zudem im Mittel bei 3,4 - 3,5 und damit im Bereich mittelschwer. In die Gesamtpopulation der Studien wurden 55,5 % der Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Symptomatik laut Einschätzung des Arztes mittelschwer war (sPGA = 3). Informationen dazu, inwiefern einzelne Körperstellen, die zu einer besonderen Beeinträchtigung von Patientinnen und Patienten führen können, von Psoriasis betroffen waren, liegen im Dossier nicht vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen wird der Endpunkt Remission (PASI 100) für die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Brodalumab vs. Ustekinumab

Endpunktkategorie Endpunkt	Brodalumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0–1,2 % ^c RR: – ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (PASI 100) NRI-Auswertung Sensitivitätsanalyse	45,8–51,5 % vs. 21,2–22,0 % ^c RR: 2,26 [1,74; 2,92] p < 0,001 RR: 1,49 [1,18; 1,88] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich ^e
Symptomatik der Nagelpsoriasis (NAPSI)	keine Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
patientenberichtete Symptomatik (PSI)	keine Daten vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI (0 oder 1) NRI-Auswertung Sensitivitätsanalyse	50,6–52,6 % vs. 32,7–35,6 % ^c RR: 1,52 [1,23; 1,87] p < 0,001 RR: 1,13 [0,93; 1,37] p = 0,233 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ^f	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^e
Nebenwirkungen		
SUEs	heterogene Ergebnisse ^g ohne gleichgerichtete Effekte	höher / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2,4–3,1 % vs. 0,7–3,6 % ^c RR: 1,24 [0,40; 3,85] p = 0,708	höher / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	keine Auswertung für die relevante Teilpopulation vorhanden	höher / geringerer Schaden nicht belegt
ggf. weitere spezifische UEs	Auswahl nicht möglich	höher / geringerer Schaden nicht belegt
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o). c: minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien d: nur 2 Ereignisse im Kontrollarm der Studie AMAGINE-2, keine Ereignisse in der Studie AMAGINE-3 e: die Effektgröße und das Ausmaß aufgrund der Unsicherheiten in den Annahmen bei den Sensitivitätsanalysen nicht quantifizierbar (Bereich: gering bis beträchtlich) f: aufgrund des nicht statistisch signifikanten Ergebnisses der Sensitivitätsanalyse g: aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers möglich DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRI: Non-responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSI: Psoriasis Symptoms Inventory; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Brodalumab im Vergleich mit Ustekinumab

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar: Remission (PASI 100)	–
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar: gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	–
Patientenberichtete Symptomatik: der pU legt keine Daten vor	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie ggf. weitere spezifische UEs: auf Basis der vom pU vorgelegten Daten nicht zu beurteilen	
DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der abschließenden Betrachtung zeigen sich positive Effekte für Brodalumab in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hinsichtlich der Morbidität besteht für den Endpunkt Remission (PASI 100) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen und im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. In beiden Fällen ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar, wobei es für PASI 100 höchstens beträchtlich ist.

Für die Bewertung der patientenberichteten Symptomatik liegen keine Daten vor. Ebenfalls liegen keine Daten für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen und die Auswahl weiterer spezifischer UEs vor. Weitere positive Effekte sowie negative Effekte können daher anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden. Auf Basis vorliegender Informationen werden die positiven Effekte von Brodalumab jedoch nicht gänzlich infrage gestellt.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Brodalumab gegenüber Ustekinumab. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

AMAGINE-2

Amgen. Study of efficacy and safety of brodalumab compared with placebo and ustekinumab in moderate to severe plaque psoriasis subjects (AMAGINE-2): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2015 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708603>.

Amgen. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of induction and maintenance regimens of brodalumab compared with placebo and ustekinumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: AMAGINE-2 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.09.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000656-34.

Amgen. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of induction and maintenance regimens of brodalumab compared with placebo and ustekinumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: AMAGINE-2: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 30.10.2016 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000656-34/results>.

Amgen. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of induction and maintenance regimens of brodalumab compared with placebo and ustekinumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: AMAGINE-2; study 20120103; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. N Engl J Med 2015; 373(14): 1318-1328.

AMAGINE-3

Amgen. Study of efficacy and safety of brodalumab compared with placebo and ustekinumab in moderate to severe plaque psoriasis subjects (AMAGINE-3): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.11.2015 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708629>.

Amgen. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of induction and maintenance regimens of brodalumab compared with placebo and ustekinumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: AMAGINE-3: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 30.10.2016 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000667-24/results>.

Amgen. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of induction and maintenance regimens of brodalumab compared with placebo and ustekinumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: AMAGINE-3; study 20120104; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Amgen. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of induction and maintenance regimens of brodalumab compared with placebo and ustekinumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: AMAGINE-3 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.09.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000667-24.

Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. N Engl J Med 2015; 373(14): 1318-1328.

MedDerm Associates. Study to evaluate brodalumab vs placebo and ustekinumab (AMAGINE-3): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2016 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786732>.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Brodalumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Brodalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^c	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^d	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
a: Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist. b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung 2 genannten Patientinnen und Patienten. d: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Zusammenfassend ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Fragestellung 1), der Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Fragestellung 2), ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Fragestellung 1 (im Modul 4 A bezeichnet als Fragestellung A1) einen Hinweis auf einen beträchtlichen

Zusatznutzen und für Fragestellung 2 (im Modul 4 A benannt als Fragestellung A2) einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der G-BA hat für die Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt) als zweckmäßige Vergleichstherapien Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab festgelegt. Für die Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die andere systemische Therapien aufgrund unzureichenden Ansprechens, einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit nicht infrage kommen) hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapien Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab festgelegt [3].

Für beide Fragestellungen weicht der pU insofern von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, als er Secukinumab nicht erwähnt. Hinsichtlich der weiteren Therapieoptionen folgt der pU dem G-BA. Da die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nach Einreichung des Dossiers erfolgte, findet sich im Dossier keine Begründung zur Abweichung zwischen den Vergleichstherapien des pU und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt. Die Abweichung des pU hat für die Bewertung keine Konsequenz, da für beide Fragestellungen keine direkt vergleichenden RCTs von Brodalumab im Vergleich zu Secukinumab identifiziert wurden.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU untersucht den patientenrelevanten Zusatznutzen von Brodalumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt basierend auf Ergebnissen aus RCTs gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Den Zusatznutzen untersucht der pU getrennt für 2 Teilpopulationen:

- Fragestellung A1 im Dossier: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt (entspricht der Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung)
- Fragestellung A2 im Dossier: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen (entspricht der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung)

Für seine Dossierbewertung strebt der pU sowohl direkte Vergleiche als auch adjustierte indirekte Vergleiche an. Letztere führt der pU für die Fragestellung 1 durch, weil er hierzu keine direkt vergleichende RCTs findet. Seine Ein- und Ausschlusskriterien formuliert der pU getrennt für Brodalumab und für die Vergleichstherapien der Fragestellung 1 für den adjustierten indirekten Vergleich. Den Kriterien wird im Wesentlichen gefolgt.

Ergänzend zu der Abweichung der Vergleichstherapie des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Abschnitt 2.6.1) ergeben sich folgende Anmerkungen:

Für die Schweregradeinteilung der Erkrankung zieht der pU bei beiden Fragestellungen die Definition des Europäischen Konsensus heran, laut der mittelschwere bis schwere Psoriasis durch ($BSA > 10$ oder $PASI > 10$) und $DLQI > 10$ gekennzeichnet ist [15]. Dieser Schweregradkategorisierung wird grundsätzlich gefolgt. Die Definition der Schweregrade ist jedoch nicht eindeutig. So sieht beispielsweise die EMA allein den $PASI$ -Wert von ≥ 10 als geeignete Operationalisierung für die mittelschwere bis schwere Psoriasis [14]. In den eingeschlossenen Studien muss daher überprüft werden, nach welchen Kriterien die Schwere der Erkrankung definiert wurde.

Der pU gibt an, Studien einzuschließen, in denen untersuchte Population dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Er konkretisiert dies jedoch nicht näher. Ferner gibt der pU an, ausschließlich Studien in englischer oder deutscher Sprache zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen ist jedoch nicht adäquat, sofern es sich um Studien des pU handelt. Hierzu regelt die Verfahrensordnung der G-BA [2], dass einige Unterlagen übersetzt und in deutscher oder englischer Sprache vorzulegen sind. Beide Aspekte haben jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da dadurch vom pU keine relevanten Studien ausgeschlossen wurden.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die Darstellung von Design und Methodik der Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements durchzuführen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Die vom pU dargestellten Merkmale zur Charakterisierung der relevanten Teilpopulation aus den eingeschlossenen Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind weitgehend ausreichend. Dennoch wären weitere Angaben zu den von der Erkrankung betroffenen Körperregionen, beziehungsweise zur Lokalisation der psoriatischen Plaques, sowie Angaben zu den Therapie- und Studienabbrüchen zur Vervollständigung des klinischen Profils für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Der Anteil der Therapie- und Studienabbrüche in der relevanten Teilpopulation ist aus dem Dossier nicht ersichtlich. Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die entsprechenden, aus den Studienberichten stammenden Angaben zur Gesamtpopulation ergänzend dargestellt.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet darin auch deren Patientenrelevanz.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden relevante Endpunkte unter Berücksichtigung deren Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung abschließend ausgewählt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A

(Abschnitte 4.2.5.2 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Effektmaße

Der pU präsentiert für dichotome Endpunkte für den Vergleich der Behandlungsgruppen die Effektmaße relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz sowie einen p-Wert für den Gruppenvergleich. Aus den Beschreibungen zur Methodik sowie aus Angaben in den Fußnoten der Ergebnistabellen bleibt jedoch unklar, wie die einzelnen Effektmaße und der p-Wert berechnet wurden. Für die Einzelstudien wurden p-Werte gemäß der Methodik des Instituts neu berechnet (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [10]).

Metaanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Durchführung von Metaanalysen und zum Umgang mit Heterogenität. Der pU gibt an, dass die beiden eingeschlossenen Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 identisch seien in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien, sowie Studiendesign und die analytische Auswertung der Ergebnisse. Der pU führt daher als primäre Auswertung eine Metaanalyse mit festen Effekten basierend auf patientenindividuellen Daten durch. Sofern die Daten keine deutlichen Hinweise auf eine Verletzung dieser Einschätzung des pU zeigen, wird ein Modell mit festem Effekt als geeignet für eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien eingestuft. Da das konkrete Vorgehen des pU nicht hinreichend genau beschrieben ist, werden eigene Metaanalysen mit festem Effekt nach der Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt. Diese führen zu identischen Ergebnissen wie die Analysen des pU mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, wo sich minimale, nicht relevante Abweichungen zeigen.

Ergänzend stellt der pU Ergebnisse aus Metaanalysen mit zufälligen Effekten basierend auf aggregierten Daten dar. Heterogenität bewertet der pU anhand des Cochran Q-Tests und des I^2 -Maßes. Im Falle beträchtlicher Heterogenität (Interaktionstest $< 0,05$) wird der Zusatznutzen vom pU anhand der Ergebnisse der Einzelstudien abgeleitet. Dieser Methodik wird gefolgt.

Sensitivitätsanalysen

Eine Besonderheit des Studiendesigns der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 ist, dass ab Woche 16 bei unzureichendem Ansprechen gemäß sPGA-Kriterien eine Rettungsbehandlung festgelegt war. Die Patientinnen und Patienten im Ustekinumab-Arm wechselten dabei zu Woche 16 auf die Behandlung mit Brodalumab, bei unzureichendem Ansprechen nach Woche 16 wurden sie mit Ustekinumab weiterbehandelt. Die Patientinnen und Patienten im Brodalumab-Arm erhielten die zugewiesene Medikation unabhängig vom Zeitpunkt des unzureichenden Ansprechens weiter. Damit war in der Brodalumab-Gruppe auch bei unzureichendem Ansprechen keine Änderung der Therapie vorgesehen. Erst nach einer kontinuierlichen Rettungsbehandlung von mindestens 12 Wochen wurde im Falle eines

unzureichenden Ansprechens, definiert als sPGA ≥ 3 über mindestens 4 Wochen, die Rettungsbehandlung abgebrochen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.1).

Im Modul 4 A legt der pU Ergebnisse einer Responderanalyse vor. Laut Angaben des pU in Modul 4 A werden in dieser Analyse fehlende Werte als Nichtansprechen gesetzt (NRI-Analyse). Die Information zu den fehlenden Werten legt der pU jedoch im Dossier nicht vor. Angesichts der relativ kleinen Anteile der Patientinnen und Patienten mit Therapiebeziehungswise Studienabbruch in der Gesamtpopulation (siehe Anhang A) ist davon auszugehen, dass entsprechende Anteile auch in der relevanten Teilpopulation gering waren. Es wird daher angenommen, dass die Ergebnisse der NRI-Analysen durch die fehlenden Werte nicht maßgeblich beeinflusst werden.

Weiterhin beschreibt der pU im Modul 4 A nicht, wie mit den Patientinnen und Patienten, die Rettungsbehandlung erhielten, in den Analysen umgegangen wurde. Aus den Studienunterlagen folgt, dass die Werte je nach Auswertung unterschiedlich ersetzt wurden. Zum einen finden sich Analysen, in denen ausschließlich die Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe (Ustekinumab) nach einem Therapiewechsel zu Woche 16 auf Nichtansprechen gesetzt wurden. Zum anderen finden sich Analysen, in denen Patientinnen und Patienten beider Gruppen (sowohl Brodalumab als auch Ustekinumab) ab dem Zeitpunkt des Übergangs in die Rettungsphase auf Nichtansprechen gesetzt wurden. Es ist insgesamt unklar, welche dieser Analysen der pU in Modul 4 A präsentiert.

In beiden Analysen ist die Berücksichtigung des Therapieergebnisses der Patientinnen und Patienten in der Rettungsphase als Nichtansprechen nicht adäquat. Insbesondere führt jedoch die Erfassung des Therapieergebnisses der Patientinnen und Patienten, die frühzeitig von Ustekinumab zu Brodalumab zu Woche 16 wechselten, als Nichtansprechen zu einer möglichen Benachteiligung der Kontrollgruppe. So ist es denkbar, dass ein potenzielles Ansprechen unter Ustekinumab, das später als nach 16 Wochen eintritt, nicht erfasst wird (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.1). In der Gesamtpopulation sind 19 % (AMAGINE-2) beziehungsweise 23 % (AMAGINE-3) der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe von dem oben beschriebenen Therapiewechsel betroffen.

Um die Robustheit der vorgelegten Ergebnisse zu untersuchen, werden eigene Sensitivitätsanalysen mit alternativer, konservativer Ersetzungsstrategie durchgeführt. Da der frühe Therapiewechsel auf Brodalumab eine potenzielle Benachteiligung des Ustekinumab-Arms herbeiführt, wird dieser Therapiewechsel durch eigene Sensitivitätsanalysen adressiert.

Bei der gewählten Ersetzungsstrategie werden nicht alle, sondern nur ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Rettungsbehandlung als Patientinnen und Patienten ohne Therapieansprechen eingestuft. Die Anzahl der Ersetzungen als Ansprecher erfolgt gemäß dem entsprechenden Anteil in der Brodalumab-Gruppe. Der pU macht für die relevante Teilpopulation keine Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Rettungstherapie, für die das Ergebnis als Nichtansprechen ersetzt wird. Es wird daher

näherungsweise auf die entsprechenden Angaben zu auf Brodalumab rerandomisierten Patientinnen und Patienten, sowie zur Gesamt-Ustekinumab-Gruppe im Studienbericht der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 zurückgegriffen und diese auf die relevante Teilpopulation übertragen. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen basieren auf unüberprüfbar Annahmen und können die Problematik nicht adäquater Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel als Nichtansprechen nicht vollständig aufheben. Um der Unsicherheit der Ersetzung von fehlenden Werten bei der Schätzung der Varianz Rechnung zu tragen, wird diese bei den eigenen Sensitivitätsanalysen gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [11]) angepasst.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 kommentiert.

Der pU führt Interaktionstests für die einzelnen Subgruppenmerkmale für jede Studie separat durch. Bei Vorliegen einer Effektmodifikation (p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$) in einer Studie stellt der pU die Ergebnisse der Subgruppenanalyse auch lediglich für diese Studie dar. Subgruppenanalysen über den gesamten Studienpool aus AMAGINE-2 und AMAGINE-3 legt der pU nicht vor. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat. Stattdessen sollten die Subgruppenanalysen basierend auf der Gesamtheit der vorliegenden Daten für die einzelnen Subgruppen durchgeführt und dargestellt werden. Dies bedeutet, dass für jedes interessierende Subgruppenmerkmal ein Interaktionstest basierend auf den über beide Studien gepoolten Effektschätzern berechnet wird und eine Bewertung der Subgruppen basierend auf den Subgruppendaten aus allen Studien gemeinsam erfolgt. Die vorliegenden Subgruppenanalysen des pU sind daher nicht verwertbar und werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Indirekte Vergleiche

Die im Dossier für die Fragestellung 1 präsentierten indirekten Vergleiche sind für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.6.2.5). Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bei der Studienliste des pU wird grundsätzlich die Aufführung sämtlicher Studien mit der Beteiligung des pU vorausgesetzt. Im vorliegenden Fall konnten zusätzliche Studien identifiziert werden (beispielsweise Studie KHK 4827-002 [16]), die der pU in seiner Liste dennoch nicht aufführt. Die Vollständigkeit der Studienliste bleibt daher unklar.

Eine interne Prüfung hat ergeben, dass die so identifizierten Studien für die vorliegende Bewertung nicht relevant sind.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU hat im ICTRP Search Portal die Advanced Search verwendet, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [17,18].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

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

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für Brodalumab gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Ciclosporin, Fumarat, Methotrexat und Phototherapie durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Ciclosporin, Fumarat, Methotrexat und Phototherapie durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU hat im ICTRP Search Portal die Advanced Search verwendet, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [17,18]. Zudem hat der pU die Suche im ICTRP Search Portal auf die Studienphasen 2 bis 4 eingeschränkt. Für Registereinträge aus dem EU-CTR sind im ICTRP Search Portal keine Studienphasen hinterlegt, sodass diese nicht gefunden werden. Durch die Einschränkung wird beispielsweise die vom pU eingeschlossene Studie BRIDGE nicht mit der Suche im ICTRP Search Portal gefunden. Dies ist ein Hinweis darauf, dass ähnliche potenziell relevante Einträge ebenfalls nicht durch das Vorgehen des pU gefunden werden können.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Brodalumab findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Ciclosporin, Fumarat, Methotrexat und Phototherapie ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich vorgelegten Studien für die Beantwortung der zugehörigen Fragestellung nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.6.2.5).

2.6.2.3.2 Studienpool

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

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Brodalumab bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, hat der pU keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. Aus diesem Grund strebt er einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo an. Er schließt in diesen Vergleich die RCTs AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 für Brodalumab und die BRIDGE-Studie für Fumarsäureester ein.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Brodalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer nicht geeignet und wird daher in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.6.2.5).

Für die Fragestellung 1 legt der pU zudem ergänzend Ergebnisse weiterer Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten aus den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vor, die den Kriterien des G-BA für die Bildung der Teilpopulation für die Fragestellung 1 entsprechen. In diesen Studien wurde als Vergleichstherapie jedoch Ustekinumab verwendet. Da Ustekinumab nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA darstellt, werden diese Ergebnisse nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Der Studienpool des pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Brodalumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die andere systemische Therapien aufgrund unzureichenden Ansprechens, einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit nicht infrage kommen, umfasst die RCTs AMAGINE-2 und AMAGINE-3. Die relevante Vergleichstherapie in diesen Studien ist Ustekinumab. Die Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Brodalumab im Rahmen der oben genannten Fragestellung geeignet und werden, dem pU folgend, für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Das Design und die Studienpopulationen der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind in den Abschnitten 2.4.1.1 und 2.4.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Studiendesign

AMAGINE-2 und AMAGINE-3 sind randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudien. Es handelt sich hinsichtlich der Planung um nahezu identische Studien, die sich lediglich in der Lokalisation einzelner Studienzentren innerhalb von Europa unterscheiden.

In den Studien wurde im relevanten Vergleich Brodalumab mit Ustekinumab verglichen. Das Studiendesign schließt eine 12-wöchige Induktionsphase, eine Erhaltungsphase (Woche 12 bis 52) und eine Verlängerungsphase (ab Woche 52) ein. Zusätzlich war ab Woche 16 eine Rettungsphase vorgesehen. In diese Phase gingen Patientinnen und Patienten aus der Erhaltungsphase ein, die folgende Kriterien für die Gabe einer Rettungsbehandlung erfüllten: sPGA ≥ 3 oder ein über einen Zeitraum von 4 Wochen andauerndes sPGA = 2.

Für die Ustekinumab-Gruppe wurde dabei zu Woche 16 als Rettungsbehandlung ein Therapiewechsel auf Brodalumab 210 mg 2-mal wöchentlich vorgesehen. Im Falle eines Nichtansprechens zu einem späteren Zeitpunkt wurde die Behandlung mit Ustekinumab fortgeführt. Für die Brodalumab-Gruppe gab es dagegen zu keinem Zeitpunkt im Studienverlauf im Falle unzureichenden Ansprechens eine Möglichkeit für eine andere Rettungsbehandlung. Vielmehr wurden diese Patientinnen und Patienten weiterhin mit der geplanten Medikation (Brodalumab) behandelt. Im Falle eines persistenten Nichtansprechens wurde die Medikation schließlich abgesetzt (siehe Abschnitt 2.4.1.1).

Grundsätzlich ist es im vorliegenden Indikationsgebiet nachvollziehbar, dass im Rahmen des geplanten Studiendesigns bei unzureichendem Ansprechen eine Therapieanpassung (Rettungsbehandlung) ermöglicht wird. In den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 wurde diese Anpassung jedoch effektiv in einer Behandlungsgruppe (Ustekinumab) durchgeführt und zwar in Form eines Therapiewechsels auf Brodalumab und nur zu einem vorab definierten Zeitpunkt (Woche 16). Zu der Rationale für die so gestaltete Rettungsbehandlung liegen keine Angaben vor.

Zwar wird in der Literatur beschrieben, dass Ustekinumab ein wirksames Medikament in der Induktionstherapie ist [13]. Die maximale Wirksamkeit von Ustekinumab wird allerdings bei einigen Patientinnen und Patienten erst nach 6 Monaten erreicht. Auch die Fachinformation von Ustekinumab weist diesbezüglich darauf hin, dass es erwogen werden soll, die Therapie abzusetzen, wenn diese nicht innerhalb von 28 Behandlungswochen angesprochen hat [9]. Die Therapieumstellung erfolgte daher für einen Teil der Patientinnen und Patienten der Ustekinumab-Gruppe möglicherweise zu einem zu frühen Zeitpunkt. Bei der vom pU vorgenommenen Erfassung des Therapieergebnisses dieser Patientinnen und Patienten als Nichtansprechen ist eine Benachteiligung der Kontrollgruppe nicht auszuschließen. So ist es denkbar, dass ein potenzielles Ansprechen unter Ustekinumab, das später als nach 16 Wochen eintritt, nicht erfasst wird.

Um die Robustheit der vom pU vorgelegten Ergebnissen zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Endpunkte PASI und DLQI Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 2.6.2.2).

Population

In die Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 wurden Erwachsene mit stabiler, mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Nachfolgend werden 2 Aspekte der Patientencharakteristika aufgrund besonderer Relevanz näher erläutert.

Definition des Schweregrads der Erkrankung in den Studien

Der untersuchte Schweregrad der Erkrankung wurde definiert als $BSA \geq 10$, $PASI \geq 12$ und $sPGA \geq 3$. Der Europäische Konsensus [15], auf den sich auch die deutsche Leitlinie bezieht, definiert jedoch eine mittelschwere bis schwere Psoriasis als ($BSA > 10$ oder $PASI > 10$) und $DLQI > 10$. Bei der in den betrachteten Studien gewählten Definition des Schweregrades ist somit für PASI eine höhere Schwelle gesetzt und die Berücksichtigung der Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch Einbeziehung des DLQI ausbleibend. Daraus resultiert, dass die Patientinnen und Patienten mit niedrigeren PASI-Werten, aber mit dennoch ausgeprägter Beeinträchtigung deren gesundheitsbezogener Lebensqualität, in den Studien nicht untersucht wurden.

Bildung der Teilpopulation durch den pU

Für die Teilnahme an den AMAGINE-Studien waren Patientinnen und Patienten geeignet, für die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Biologika-Therapie (entsprechend der Anforderung der jeweiligen regionalen Zulassung) infrage kommt. Die Einschlusskriterien waren dementsprechend nicht auf die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung beschränkt, nämlich diejenigen, bei denen systemische Therapie (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA) unzureichend angesprochen hat oder unverträglich beziehungsweise kontraindiziert ist. Vielmehr wurden sowohl Patientinnen und Patienten, die der Fragestellung 1 als auch der Fragestellung 2 entsprechen, in den Studien untersucht.

Für die Beantwortung der Fragestellung 2 ist folglich nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit der entsprechenden Vorbehandlung beziehungsweise einer Kontraindikation für systemische Therapien relevant.

Der pU adressiert die Zusammensetzung der Teilpopulation im Modul 4 A und schreibt, dass sich die Patientinnen und Patienten innerhalb der Fragestellungen 1 und 2 relevant hinsichtlich einer Vortherapie mit Biologika und dem Versagen einer systemischen Vortherapie unterscheiden. Er stellt entsprechende Charakteristika sowohl für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die den Kriterien der Fragestellung 1 entspricht, als auch diejenige, die den Kriterien für die Fragestellung 2 entspricht, dar.

Aus den vom pU dargestellten Charakteristika der relevanten Teilpopulation ist ersichtlich, dass die Studienarme zu etwa 8 bis 12 % Patientinnen und Patienten umfassen, die keine

Vorbehandlung mit systemischen Wirkstoffen hatten (siehe Tabelle 8, Abschnitt 2.4.1.2). Es finden sich keine konkreten Angaben dazu, ob die Vorbehandlung beispielsweise aufgrund einer möglichen Kontraindikation ausgeblieben ist. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten mit einer Kontraindikation nicht in einem relevanten Umfang in den Studien untersucht wurden. So waren beispielsweise die für Methotrexat in der Fachinformation genannten Kontraindikationen [19] wie Tuberkulose, gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoff und andere unter den Ausschlusskriterien der Studien genannt.

Zudem sind in der Population etwa 21 bis 31 % der mit systemischen Wirkstoffen vorbehandelten Patientinnen und Patienten enthalten, bei denen eine Vortherapie nicht versagt hat. Eine Begründung für den Einschluss dieser Patientinnen und Patienten in die Zielpopulation für die Beantwortung der Fragestellung 2 liefert der pU nicht. Aus den vom pU vorgelegten Studienunterlagen folgt nicht, dass eine Unverträglichkeit dokumentiert wurde, die diese Zahlen möglicherweise erklären könnte. Gleiches gilt für das Versagen einer Therapie mit Biologika. Hier finden sich in der Teilpopulation des pU 27 bis 30 % der Patientinnen und Patienten, bei denen eine entsprechende Therapie nicht versagt hat.

Gleichzeitig sind in der Population für die Fragestellung 1, die der pU ergänzend darstellt, Patientinnen und Patienten enthalten, die jedoch möglicherweise laut der Definition des G-BA zu der Population für die Fragestellung 2 gehören müssten, und zwar diejenigen, die eine Vortherapie mit einem systemischen Wirkstoff erhalten haben. Sofern eingeschlossen, würden diese Patientinnen und Patienten ca. 13,9 bis 16,7 % der Teilpopulation ausmachen.

Anhand der dargestellten Patientencharakteristika ist die Begründung für die vom pU vorgenommene Zuordnung entlang der Kriterien des G-BA für die Zielpopulation der Fragestellung 2 nicht vollständig nachvollziehbar und es ist zudem eine mögliche Überschneidung zwischen den beiden Teilpopulationen erkennbar. Die Relevanz der Überschneidung kann nicht sicher abgeschätzt werden.

Diese Unklarheit führt zusammen mit der oben beschriebenen Gestaltung der Rettungsphase dazu, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse reduziert wird.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt im Abschnitt 4.3.1.2.1 des Moduls 4 A die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von AMAGINE-2 und AMAGINE-3 auf den deutschen Versorgungskontext. Diese bezeichnet er als gut aufgrund dessen, dass die Studien in westlichen Industrieländern mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Des Weiteren zählen ca. 90 % der gesamten Studienpopulation über die Studien hinweg zur ethnischen Gruppe „weiß“. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprächen den Vorgaben der jeweiligen, für Deutschland relevanten Fachinformation. In den Analysen des pU hat sich zudem keine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Region gezeigt. Die Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann mit dieser

Argumentation nicht abschließend beantwortet werden. Die Subgruppenanalysen sind zudem aufgrund der inadäquaten Methodik nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.6.2.2).

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit Ausnahme des NAPSİ als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht in allen Punkten gefolgt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wird im Folgenden für die relevanten Endpunkte dargestellt.

Gesamtüberleben

Das Verzerrungspotenzial des Gesamtüberlebens wird – in Übereinstimmung mit dem pU – als niedrig bewertet (siehe auch den nachfolgenden Textabschnitt zu Nebenwirkungen).

Morbidität

Für den Endpunkt NAPSİ legt der pU eine Auswertung der mittleren Veränderung zu Woche 52 gegenüber dem Studienbeginn vor. Die Ergebnisse des pU zu NAPSİ sind aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen zu beiden Studien, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen und Patienten (> 30 % von denjenigen, die zu Studienbeginn Nagelpsoriasis hatten) nicht verwertbar. Es entfällt eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials.

Die patientenberichtete Symptomatik schließt der pU in seine Bewertung nicht ein und legt keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Auch für dieses Instrument entfällt eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials.

Die Ergebnisse der vorgelegten Responderanalysen basierend auf dem PASİ 100 werden aufgrund der insgesamt unklaren Datenlage als hoch verzerrt eingestuft. Im Modul 4 A legt der pU Ergebnisse einer NRI-Analyse vor. Aus Angaben im Dossier folgt, dass in dieser Analyse allgemein fehlende Werte sowie Werte in der Rettungsphase auf Nichtansprechen gesetzt wurden. Die Werte in der Rettungsphase wurden dabei je nach Auswertung unterschiedlich berücksichtigt. Zum einen finden sich Analysen, in denen ausschließlich die Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe (Ustekinumab) nach einem Therapiewechsel zu Woche 16 auf Nichtansprechen gesetzt wurden. Zum anderen finden sich

Analysen, in denen Patientinnen und Patienten beider Gruppen (sowohl Brodalumab als auch Ustekinumab) ab dem Zeitpunkt des Übergangs in die Rettungsphase auf Nichtansprechen gesetzt wurden. Es ist insgesamt unklar, welche dieser Analysen der pU in Modul 4 A präsentiert. Für die relevante Teilpopulation liegen keine quantitativen Angaben zu fehlenden Werten und ersetzten Werten vor. Angesichts der relativ kleinen Anteile der Patientinnen und Patienten mit Therapie- beziehungsweise Studienabbruch in der Gesamtpopulation (siehe Anhang A) ist davon auszugehen, dass entsprechende Anteile auch in der relevanten Teilpopulation gering waren. Es wird daher angenommen, dass die Ergebnisse der NRI-Analysen durch die fehlenden Werte nicht maßgeblich beeinflusst werden.

In beiden Analysen ist die Berücksichtigung des Therapieergebnisses der Patientinnen und Patienten in der Rettungsphase als Nichtansprechen nicht adäquat. Insbesondere führt jedoch die Berücksichtigung des Therapieergebnisses der Behandlungswechsler als Nichtansprechen zu einer möglichen Benachteiligung der Ustekinumab-Gruppe. In der Gesamtpopulation sind 19 % (AMAGINE-2), beziehungsweise 23 % (AMAGINE-3) der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe von einem derartigen Therapiewechsel betroffen. Um die Robustheit der vorgelegten Ergebnisse zu prüfen, werden eigene Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 2.6.2.2 und Anhang B).

Die gleiche Problematik wie für PASI 100 besteht auch für PASI 90 beziehungsweise PASI 75. Die Hürde, eine potenzielle entsprechende Verbesserung der Symptomatik zu erreichen, die später als nach 16 Wochen eintritt, ist sogar im Vergleich zu PASI 100 kleiner. Aus diesem Grund werden auch für die ergänzend dargestellten PASI 90 und PASI 75 eigene Sensitivitätsanalysen gerechnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU NRI-Analysen vor. Die Ergebnisse der vorgelegten Responderanalysen basierend auf dem DLQI werden aufgrund der insgesamt unklaren Datenlage aus den gleichen Gründen wie für die Remission als hoch verzerrt eingestuft. Für die relevante Teilpopulation liegen keine quantitativen Angaben zu fehlenden Werten und Behandlungswechseln vor. Um die Robustheit der vorgelegten Ergebnisse zu prüfen, werden eigene Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 2.6.2.2 und Anhang B).

Nebenwirkungen

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs wird als hoch eingestuft. Den vorliegenden Angaben ist nicht zu entnehmen, inwieweit Ereignisse bei Patientinnen und Patienten der Ustekinumab-Gruppe nach einem Wechsel auf Brodalumab im Rahmen einer Rettungstherapie in den vorgelegten Auswertungen berücksichtigt wurden. In jedem Fall ist jedoch von einem potenziell verzerrenden Effekt eines Therapiewechsels auszugehen, entweder wegen unterschiedlich langer Beobachtungsdauern oder wegen einer Vermischung von Therapieeffekten in der Ustekinumab-Gruppe. Konkrete Daten für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor; in der Gesamtpopulation waren 19 %

(AMAGINE-2) beziehungsweise 23 % (AMAGINE-3) der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe von einem Therapiewechsel betroffen. Zudem nimmt die Zeit nach einem Therapiewechsel den Großteil der gesamten Beobachtungszeit bei den betroffenen Patientinnen und Patienten ein (36 von 52 Wochen = 69 %). Diese Problematik gilt prinzipiell auch für den Endpunkt Gesamtmortalität, der im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse dokumentiert wurde, hat aber aufgrund der regelhaft nicht tödlichen Verlaufs der Erkrankung einen geringeren Stellenwert.

Für spezifische UEs einschließlich Infektionen und parasitärer Erkrankungen liegen keine validen Daten für die relevante Teilpopulation vor. Es entfällt eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials.

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität (erfasst als tödliche UEs): eingeschlossen

Morbidität

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

PASI wird in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis herangezogen [13]. Mit dem PASI-Wert werden durch den Arzt Ausmaß und Ausbreitung der Symptome Rötung, Dicke und Schuppung von psoriatischen Plaques geschätzt [20,21]. Die relevanten Symptome werden dabei getrennt betrachtet und nach betroffener Körperregion (Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten) bewertet. Die Ausprägung der Symptome wird mit einem Wert von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (sehr schwer) erfasst. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird ebenfalls durch den Arzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Aus den Bewertungen der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtwert gebildet, der zwischen 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) und 72 liegen kann. Bei der Bildung des Gesamtwertes werden die verschiedenen Körperregionen unterschiedlich gewichtet.

Der pU legt im Modul 4 A für PASI 100, PASI 90 und PASI 75 jeweils den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ansprechen zu Woche 26 und Woche 52 vor. Bei PASI 100 handelt es sich um eine 100%ige Reduktion des PASI-Ausgangswertes (Remission der Erkrankung), und bei PASI 90 und PASI 75 dementsprechend um eine 90%ige, beziehungsweise 75%ige Reduktion des PASI-Ausgangswertes.

Wegen der Unsicherheit in der Interpretation von PASI 75 und PASI 90 im Vergleich zu PASI 100 wird in der vorliegenden Nutzenbewertung primär der Endpunkt PASI 100 für die

Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, während PASI 75 und PASI 90 ergänzend dargestellt werden. Dies ist wie folgt begründet:

Die Veränderungen der Symptome Rötung, Dicke und Schuppung, die über PASI geschätzt werden, sind zwar patientenrelevant. Wie oben dargestellt, werden bei dem PASI-Index diese Symptome jedoch aus verschiedenen betroffenen Körperregionen zusammengeführt. Aufgrund derartiger Integration der Werte gibt der finale PASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Therapieerfolges einer Psoriasis-Therapie bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des PASI-Wertes möglicherweise Symptomausprägung an bestimmten Körperregionen wie zum Beispiel Kopf- oder Genitalbereich bestehen bleibt, deren Betroffenheit von den Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu PASI 90 und PASI 75 deshalb keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind. Einschätzung der klinischen Relevanz der Änderungen im PASI-Wert ist aufgrund der Gestaltung des Instruments schwierig [14]. Bei der Betrachtung des PASI 100 (Remission) besteht diese Unsicherheit dagegen nicht.

Zusammenfassend wird der Endpunkt PASI 100, durch den eine vollständige Remission der Erkrankung abgebildet ist, primär für die Bewertung herangezogen. Weitere Endpunkte zum Ansprechen (PASI 75 und PASI 90) werden ergänzend dargestellt. Unabhängig davon zeigen die Ergebnisse zu PASI 90 und PASI 75, dass die Effekte mit Herabsenkung der Schwelle (auf 90 % beziehungsweise 75 %) kleiner werden. Die Berücksichtigung dieser Endpunkte hätte insgesamt keine Auswirkungen auf das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung.

Zusätzlich zu der Analyse des pU werden zudem eigene Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten PASI 100, PASI 90 und PASI 75 durchgeführt, um die Robustheit des Effekts für den Endpunkt zu untersuchen (siehe Abschnitt 2.6.2.2).

Aufgrund des chronischen Verlaufs von Psoriasis werden ausschließlich die Ergebnisse zu Woche 52 betrachtet. Die Ergebnisse zu Woche 26 zeigen zwar, ob der Effekt zu einem früheren Zeitpunkt beobachtet werden kann. Beide Auswertungszeitpunkte zusammen sind jedoch nicht geeignet, die Dauer der Remission abzubilden und stellen lediglich Momentaufnahmen dar (siehe auch Kommentar zu den Ergebnissen weiter unten).

- sPGA-Response: nicht eingeschlossen

Mittels sPGA wird eine standardisierte globale Einschätzung des Arztes zur Schwere der Symptome der Erkrankung Rötung, Dicke und Abschuppung zu einem gegebenen Zeitpunkt erhoben [13]. In den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 wurde eine Skala von 0 (keine Symptome) bis 5 (sehr schwer) angewendet.

Die über sPGA ermittelte Symptomatik ist bereits über PASI genügend abgebildet und wird deshalb nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- NAPSI: eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor

Der NAPS I ist ein Instrument zur Bewertung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Für die Ermittlung des NAPS I-Wertes wird jeder Nagel in 4 Quadranten unterteilt und die Symptomausprägung anhand der Anzahl der betroffenen Quadranten erfasst. Es werden folgende Symptome bewertet: Grübchennägel, Leukonychie, rote Pünktchen in der Lunula, Krümelnägel, Onycholyse, subunguale Hyperkeratosen, Ölflecken, Hämorrhagie. Pro Nagel ergibt sich ein NAPS I-Wert von 0 bis 32, wobei höhere Werte einen höheren Schweregrad der Erkrankung bedeuten [22].

Im Modul 4 A legt der pU Ergebnisse zur mittleren Veränderung des NAPS I-Wertes zu Woche 52 vor. Die Erfassung der Nagel-Psoriasis wird als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Die vom pU vorgelegten Analysen sind aufgrund des hohen Anteils von nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten (31 % in der Studie AMAGINE-2 und 39 % in der Studie AMAGINE-3 bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn) nicht verwertbar. Daher liegen für den Endpunkt NAPS I für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vor.

Zudem sind bei der alleinigen Betrachtung der Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn mittels des NAPS I aufgrund des Aufbaus des Instruments und der damit verbundenen ausschließlichen Betrachtung von sichtbaren Anzeichen der Erkrankung jedoch keine Rückschlüsse dazu möglich, wie belastend die gegebenenfalls verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind. Diese Unsicherheit besteht nicht bei der Betrachtung der Erscheinungsfreiheit auf den Fingernägeln (NAPS I 100). Eine solche Operationalisierung wird vom pU jedoch nicht vorgelegt.

- Patientenberichtete Symptomatik (PSI): eingeschlossen, es liegen jedoch keine Daten für die Teilpopulation vor

In den Studienunterlagen zu AMAGINE-2 und AMAGINE-3 liegen Ergebnisse zu patientenberichteter Symptomatik von Psoriasis vor, die über das Instrument PSI erhoben wurde. Mittels PSI wird die Schwere der Psoriasis-Symptome Jucken, Rötung, Abschuppung, Brennen, Stechen, Rissbildung, und Schmerzen der Haut auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht schwer) bis 4 (sehr schwer) ermittelt. Die Ergebnisse werden zu einem Gesamtwert zusammengeführt, mit möglichen Werten zwischen 0 und 32. Stärkere Ausprägung der Symptomatik wird in höheren Gesamtwerten reflektiert. PSI wurde unter Beteiligung von Betroffenen mit verschiedenen Schweregraden der Psoriasis entwickelt und ist adäquat in der Literatur beschrieben [23-25].

Der pU adressiert den Endpunkt PSI im Modul 4 A nicht und legt dafür keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

Aufgrund der im PSI abgebildeten relevanten Symptomatik von Psoriasis, deren Beurteilung durch die Patientinnen und Patienten selbst erfolgt, wird der Endpunkt PSI als

patientenrelevant erachtet. Es bleibt daher insgesamt unklar, warum der pU diesen Endpunkt nicht in seine Bewertung einschließt und sich nicht zu der Relevanz und der Validität des Instruments äußert. Für die Nutzenbewertung wären bevorzugt Responderanalysen mit einem validierten Responsekriterium heranzuziehen. Sofern dieses nicht vorliegt, hätte der pU zumindest die Mittelwertdifferenzen für die relevante Teilpopulation vorlegen können.

Aufgrund nicht vorliegender Daten für die relevante Teilpopulation kann der PSI insgesamt nicht bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- DLQI 0 oder 1: eingeschlossen

Die Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels DLQI erhoben. Anhand des DLQI-Fragebogens wird krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen mit dermatologischen Erkrankungen ermittelt. Der Fragebogen enthält 10 Fragen zu 6 relevanten Bereichen, die unterschiedliche Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfragen. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet. Der sich daraus letztendlich ergebende Gesamtwert kann zwischen 0 und 30 liegen, wobei höhere Werte mit einer größeren Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korrelieren [26].

Der pU legt im Modul 4 A Analysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten vor, die zu Woche 24, beziehungsweise 52 einen DLQI-Wert von 0 oder 1 (kaum oder nicht mehr beeinträchtigte gesundheitsbezogene Lebensqualität) erreicht haben. Diese Responderanalyse war im statistischen Analyseplan prädefiniert und wird als adäquat angesehen [27].

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen zur Studienwoche 52 herangezogen. Zusätzlich zu der Analyse des pU wird zudem eine eigene Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die Robustheit des Effekts für den Endpunkt zu untersuchen (siehe Abschnitt 2.6.2.2).

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs (Common Terminology Critieria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3): es liegen keine Daten für die Teilpopulation vor

In den Studienunterlagen zu AMAGINE-2 und AMAGINE-3 liegen Ergebnisse zu schweren UEs (CTCAE Grad ≥ 3) vor, die mithilfe des CTCAE-Klassifikationssystems erfasst wurden. Dieses Klassifikationssystem wurde ursprünglich für die Erfassung des Schweregrades der

UEs onkologischer Therapien entwickelt. Die Einstufung der Ereignisse als Grad 3 und höher wird dabei als schwere UEs gewertet.

Der pU erwähnt diesen Endpunkt im Modul 4 A nicht und adressiert nicht die Übertragbarkeit der Schweregradeinteilung nach CTCAE auf die vorliegende Indikation. Er legt dementsprechend keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor.

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu Therapie- und zu Studienabbruch wegen UEs vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Therapieabbruch herangezogen. Der Studienabbruch wegen UEs stellt eine Teilmenge des Therapieabbruchs dar und ist über den Therapieabbruch abgebildet.

- spezifische UEs

Der pU stellt im Modul 4 A unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dar, die als Abfragen aus MedDRA (Standardisiertes Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) einschließlich SMQ (Standardized MedDRA Query), Systemorganklassen (SOC) oder bevorzugte Begriffe (PT, Preferred Terms) operationalisiert sind. Diese Auswahl wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung übernommen.

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

Für die vorliegende Indikation haben sich im Falle von systemischen Therapien Infektionen und parasitäre Erkrankungen als UEs von besonderer Bedeutung erwiesen. Diese können allerdings nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden, da keine Auswertung für die relevante Teilpopulation verfügbar ist. Auf Basis der in den eingeschlossenen Studien aufgetretenen häufigen Ereignisse konnte im vorliegenden Fall keine Auswahl weiterer spezifischer UEs erfolgen, da der pU die entsprechenden Daten zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs (SOC- und PT-Ebene) zur relevanten Teilpopulation der Studien nicht vorlegt.

Aufgrund der fehlenden Informationen zu den spezifischen UEs bleibt insgesamt unklar, ob es für Brodalumab diesbezüglich Vor- oder Nachteile gibt. Für die vom pU eingeschlossenen Ereignisse zeigen sich mehrheitlich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, für 2 Endpunkte (Hypersensibilität als SMQ und Candidose des Oropharynx) zeigen sich Nachteile für Brodalumab.

Kommentare zu Ergebnissen

Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um eine chronisch verlaufende Erkrankung mit fluktuierender Ausprägung der Symptomatik. An feste Analysezeitpunkte gebundene Operationalisierungen geben nur zu den jeweiligen Zeitpunkten vorliegenden Krankheitszustand wieder und können daher den dynamischen Verlauf dieser Erkrankung nicht hinreichend abbilden. Operationalisierungen, in denen der zeitliche Verlauf der Änderungen in der Symptomatik mitberücksichtigt wird (zum Beispiel Area under the Curve), würden den Krankheitsverlauf adäquater abbilden und wären somit für die Bewertung der eingesetzten Therapie besser geeignet.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Ethnie (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder pazifische Inselbewohner, mehrere Zugehörigkeiten, andere)
- Region (Kanada, Osteuropa, Westeuropa, USA)
- vorherige Behandlung mit Biologika (ja / nein)
- Körpergewicht (≤ 100 kg / > 100 kg)

Alle Merkmale waren für beide Studien prädefiniert. Die vom pU im Modul 4 A post hoc vorgenommene Aufteilung der Merkmale Ethnie und Region werden daher nicht betrachtet. Das vom pU genannte Merkmal Schweregrad der Erkrankung wird zwar als relevant eingestuft, die Aufteilung des pU zwischen mittelschwer und schwer ist jedoch unklar, sodass hier keine Subgruppenanalysen herangezogen werden.

Aufgrund der nicht adäquaten Methodik werden für diese Nutzenbewertung jedoch keine Subgruppenanalysen herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.2.2).

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

2.6.2.5.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.2) des Dossiers.

Für den adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo legt der pU die Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vor, in denen Brodalumab untersucht wird, sowie die BRIDGE-Studie mit Fumarsäureester (Fumaderm) als Prüfmedikation. Die Dauer des Placebo-Einsatzes in den AMAGINE-Studien lag bei 12 Wochen. Die BRIDGE-Studie weist eine Therapiedauer von 16 Wochen auf. Dieser Vergleich ist daher für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung aufgrund der jeweils zu kurzen Behandlungsdauer nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3.1).

2.6.2.5.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.2.1.3 und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Da der indirekte Vergleich in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen wird, wird auf die Kommentierung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

2.6.2.5.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.1.3) des Dossiers.

Der im Dossier des pU vorgelegte indirekte Vergleich randomisierter kontrollierter Studien wird zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen. Daher werden die Ergebnisse nicht kommentiert.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Brodalumab herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU werden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Brodalumab herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Die zur Fragestellung 1 vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.6.2.5). Die Beurteilung der Aussagekraft der entsprechenden Nachweise wird daher nicht kommentiert.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Die zur Beantwortung der Fragestellung 2 vorgelegten direkt vergleichenden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 ordnet der pU der Evidenzstufe Ib zu. Das Verzerrungspotenzial stuft der pU auf Studienebene, sowie für alle Endpunkte außer NAPSI als niedrig ein und leitet daraus eine hohe Aussagekraft der entsprechenden Nachweise ab. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen führt der pU jedoch aus, dass die Studien nicht für den Nachweis eines unterschiedlichen Sicherheitsprofils gepowert waren, daher leitet er für diese Endpunkte Hinweise ab. Alle vom pU betrachteten Endpunkte seien valide und patientenrelevant.

Bezogen auf die Patientenrelevanz der Endpunkte wird dem pU teilweise gefolgt, Abweichungen werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 beschrieben.

Der Einschätzung des pU zu dem Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene und für die Gesamtmortalität auf Endpunktebene gefolgt. Für die restlichen Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, wird abweichend von der Einschätzung des pU das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2). Zudem liegt aufgrund der Unklarheiten in der Bildung der Teilpopulation durch den pU eine Unsicherheit vor, die zur Herabstufung der Aussagesicherheit beiträgt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.1).

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

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

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, leitet der pU anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Dieser Schlussfolgerung wird nicht gefolgt. Die zur Fragestellung 1 vorgelegten Daten sind für Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.6.2.5.1).

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Anhand der Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 leitet der pU für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die andere systemische Therapien aufgrund unzureichenden Ansprechens, einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit nicht infrage kommen, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Maßgeblich bei der Erwägung sind der abgeleitete Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die vom pU eingeschlossenen Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PGA, der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Endpunkte PASI 75 und DLQI und der Hinweis auf einen höheren Schaden für 2 UEs von besonderem Interesse (Hypersensibilität, Ausmaß beträchtlich und Candidose des Oropharynx, Ausmaß gering).

Bezüglich Relevanz und Interpretation der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte ergeben sich in der vorliegenden Nutzenbewertungen Abweichungen von der Einschätzung des pU (siehe Abschnitte 2.4.2.3 und 2.6.2.4.3).

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

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Im betreffenden Abschnitt beschreibt der pU als Hauptbegründung für die Vorlage des adjustierten indirekten Vergleichs, dass zur Beantwortung der Fragestellung 1 keine direkt vergleichende Studie identifiziert wurde. Zudem stellt der pU dar, dass Placebo den einzig möglichen Brückenkompator für einen indirekten Vergleich ohne Therapieregimewechsel darstellt. Folglich wurde vom pU eine entsprechende systematische Literatur- und Studienregisterrecherche durchgeführt, in der die Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 mit Brodalumab als Intervention und die BRIDGE-Studie mit Fumarsäureester als Studienmedikation identifiziert wurden.

Die Einschätzung des pU, dass für die Fragestellung 1 keine direkt vergleichende Studie vorliegt, wird durch die für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführte Studienregisterrecherche bestätigt. Die von dem pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Daten sind allerdings für die Beantwortung der zugehörigen Fragestellung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.6.2.5.1). Die Begründung für deren Vorlage wird daher nicht eingehender kommentiert.

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

Im Dossier werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Brodalumab herangezogen.

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

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

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Plaque-Psoriasis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Brodalumab angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt [8].

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

Fragestellung 1

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Fragestellung 2

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen signifikanten Bedarf an neuen Arzneimitteln für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis anhand deutlicher Einbußen in der Lebensqualität, die mit der Erkrankung assoziiert sind. Als Therapieziele gibt er eine möglichst weitgehende, lange Symptom- und Erscheinungsfreiheit, eine Verbesserung der Lebensqualität, eine schnelle Wirksamkeit sowie eine gute Verträglichkeit der Behandlung an.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU bezieht sich bei der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für beide Fragestellungen auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet der Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015 [28]. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für Fragestellung 2 verweist darin auf den Beschluss des G-BA zu Apremilast im Indikationsgebiet der Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015 [29].

Aus dem entsprechenden Nutzendossier zu Secukinumab geht hervor, dass die Herleitung der Zielpopulation für Fragestellung 1 auf einer beauftragten GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes zur Prävalenz der Psoriasis sowie Angaben aus der Literatur zu den angesetzten Patientenanteilen beruhte [30]. Für Fragestellung 2 geht aus dem entsprechenden Nutzendossier zu Apremilast hervor, dass die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf Basis einer beauftragten GKV-Routinedatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig GmbH ermittelt wurde [31].

Davon ausgehend legt der pU eine Spanne von 19 800 bis 137 300 GKV-Patienten für Fragestellung 1 und eine Spanne von 32 400 bis 97 100 GKV-Patienten für Fragestellung 2 in der Zielpopulation zugrunde. Eine eigene Berechnung führt er nicht durch.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Anzahl der GKV-Patienten aus dem Beschluss des G-BA zu Secukinumab beziehungsweise Apremilast aus dem Jahr 2015 [28,29] ist nachvollziehbar, da die Zielpopulation des Wirkstoffs in beiden Fragestellungen weitestgehend der Zielpopulation von Brodalumab entspricht. Dem Beschluss liegen die vom pU angegebenen Patientenzahlen in den Dossiers zu Secukinumab und Apremilast aus dem Jahr 2015 zugrunde [30,31].

In der entsprechenden Dossierbewertung zu Secukinumab (Fragestellung 1) wurde die ausgewiesene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation als in der Größenordnung plausibel eingestuft. Dennoch bleiben kritisch bewertete Aspekte weiterhin bestehen. So wurde auf eine vorhandene Unsicherheit aufgrund methodischer Mängel, insbesondere bei der Bestimmung des Anteils der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis und des Anteils der systemisch behandelten Patientinnen und Patienten, hingewiesen.

In der entsprechenden Dossierbewertung zu Apremilast (Fragestellung 2) wurde die ausgewiesene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation als in der Größenordnung plausibel bewertet. Es ist jedoch weiterhin zu berücksichtigen, dass diese insbesondere aufgrund einer Diskrepanz zwischen den herangezogenen Quellen für den Anteil der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis ebenfalls mit Unsicherheit behaftet ist.

Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass eine Suche des pU nach aktuellen Daten in diesem Anwendungsgebiet sinnvoll wäre, wenn er die Zahlen zur GKV-Zielpopulation auf Grundlage eines G-BA-Beschlusses bestimmt. Nur so kann geprüft werden, ob ggf. aktuellere bzw. neue Zahlen zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation oder Teilschritten existieren.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU berechnet eine leichte Zunahme der 1-Jahres-Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis für die Jahre 2017 bis 2023. Die Prognose basiert auf der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungsentwicklung [32] und der Annahme einer konstanten Prävalenzrate der Psoriasis in Deutschland.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.4.3 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Brodalumab für Fragestellung 1 angepasst. Die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 (Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie [Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB]) wurde dabei um Secukinumab erweitert. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 2 wurde vom G-BA die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab ebenfalls um Secukinumab erweitert.

Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers, sind im Dossier keine Angaben zu den Kosten von Secukinumab enthalten.

Für Methotrexat gibt der pU neben der Darreichungsform Tabletten auch die Kosten für Fertigspritzen an. Da Tabletten die wirtschaftlichere Alternative darstellen, werden die Angaben zu Methotrexat Fertigspritzen in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Unter die Balneophototherapien fallen die Photosoletherapie, für die eine synchrone und asynchrone Anwendung zur Verfügung steht, sowie die Balneo-PUVA-Therapie.

In Anlehnung an den Beschluss des G-BA zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 [28] bezieht sich der pU bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Plaque-Psoriasis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für die ausschließlich medikamentösen Behandlungen sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [8,9,33-37].

Für Infliximab und Ustekinumab gibt der pU jeweils 1 Tag pro 8- bzw. 12-wöchigen Behandlungszyklus an und verweist dabei auf die Fachinformationen [9,37]. Daraus leitet er 6,5 bzw. 4,3 Behandlungstage pro Jahr ab.

Die Phototherapien werden zyklisch angewendet. Der pU geht von einer patientenindividuellen Behandlungsdauer aus und setzt für die Balneotherapie (Balneo-PUVA sowie synchrone

bzw. asynchrone Photosoletherapie) 3 bis 5 Behandlungstage wöchentlich an. Für die orale PUVA und die NB-UVB weist er einen patientenindividuellen Behandlungsmodus aus. Der G-BA hat in seinem Beschluss zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 ebenfalls angegeben, dass die Behandlungsdauer der Phototherapien patientenindividuell unterschiedlich ist [28].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Brodalumab und den medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [8,9,33-37].

Der Verbrauch von Ciclosporin, Methoxsalen-Tabletten und Infliximab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert [33,37,38]. Der pU rechnet gemäß Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg [39].

3.2.3 Kosten

Brodalumab ist mit Stand vom 01.09.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Brodalumab geben korrekt diesen Stand wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten für Fumarsäureester, Methoxsalen Lösungskonzentrat, Methoxsalen Tabletten, Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2017.

Für Ciclosporin und Methotrexat liegen Festbeträge vor, die der pU in seiner Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Die Herstellerrabatte berücksichtigt er ebenfalls nicht für beide Wirkstoffe.

Die Angaben des pU zu den Kosten ärztlicher Leistungen im Rahmen der Balneo-PUVA, der oralen PUVA und der NB-UVB geben korrekt den Stand des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) in der Fassung vom 2. Quartal 2017 wieder [40]. Zu den Kosten der Photosoletherapie macht er keine Angaben.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Brodalumab [8] entsprechen der Fachinformation und sind nachvollziehbar.

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren größtenteils auf den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Secukinumab aus dem Jahr 2015 [41]. Für Fragestellung 1 macht der pU demnach keine Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Fragestellung 2 fällt bei der Anwendung von Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab die quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex an. Für Adalimumab und Infliximab fallen darüber hinaus die Bestimmung des Hepatitis-B-Surface-Antigen(HBs)-Antikörpers, des anti-HBs-Antikörpers,

der Antikörper, die sich gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen richten, sowie der Nachweis von Desoxyribonukleinsäure des Hepatitis-B-Virus im Blut an. Zusätzlich ergeben sich für Infliximab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe. Für die übrigen medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Einige Fachinformationen enthalten Angaben wie z. B. die Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs oder regelmäßige Blutuntersuchungen, die zusätzliche Kosten verursachen. Diese hat der pU nicht berücksichtigt.

Der pU weist darauf hin, dass für Infliximab die Leistung einer Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) pro Gabe berücksichtigt werden könnte, was zu höheren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen führen könnte.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient für Brodalumab mit 23 258,30 €. Diese beinhalten die Arzneimittelkosten und sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien befinden sich in Tabelle 18 in Abschnitt 4.4.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ciclosporin und Methotrexat berücksichtigen weder den jeweiligen Festbetrag noch den jeweiligen Herstellerrabatt. Für Ciclosporin stellen die Angaben daher eine Unterschätzung dar. Für die Untergrenze der Arzneimittelkosten von Methotrexat resultiert daraus eine Unterschätzung. Für die Obergrenze ergibt sich eine Überschätzung. Alle anderen Arzneimittelkosten der medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen der medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren größtenteils auf den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Secukinumab aus dem Jahr 2015 [41] und sind überwiegend nachvollziehbar. Für Infliximab weist der pU Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe aus. Diese Angaben sind plausibel.

Der pU gibt für die Phototherapien an, dass die Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient, welche sich aus Arzneimittelkosten und Kosten ärztlicher Leistungen zusammensetzen, patientenindividuell sind. Dies stimmt mit dem Beschluss des G-BA zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 überein [28].

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine quantitative Abschätzung der Versorgungsanteile aufgrund der Vielzahl bereits etablierten Therapieoptionen nicht möglich ist. Er geht jedoch davon aus,

dass die Anzahl der in der Realität behandelten Patientinnen und Patienten mit Brodalumab innerhalb beider Anwendungsgebiete kleiner ist, als die jeweilige Zielpopulation.

Darüber hinaus gibt der pU an, dass eine Behandlung mit Brodalumab für Patientinnen und Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff sowie mit aktivem Morbus Crohn kontraindiziert ist und verweist dabei auf die Fachinformation [8].

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist für beide Fragstellungen in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Brodalumab, Fumarsäureester, Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab sind nachvollziehbar und plausibel. Für Ciclosporin stellen die Angaben zu den Arzneimittelkosten eine Unterschätzung dar. Für die angegebene Untergrenze der Arzneimittelkosten von Methotrexat liegt eine Unterschätzung, für die Obergrenze liegt eine Überschätzung vor.

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen der medikamentösen basieren größtenteils auf den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Secukinumab aus dem Jahr 2015 [41] und sind überwiegend nachvollziehbar.

Die vom pU angegebenen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe sind ebenfalls plausibel.

Für die Phototherapien gibt der pU an, dass die Jahrestherapiekosten pro Patient, welche sich aus Arzneimittelkosten und Kosten ärztlicher Leistungen zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zusammensetzen, patientenindividuell sind. Dies stimmt mit dem Beschluss des G-BA zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 überein [28].

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Brodalumab ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 16: Brodalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^c	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^d	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
a: Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist. b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung 2 genannten Patientinnen und Patienten. d: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

Tabelle 17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Brodalumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b	19 800–137 300	Die jeweils vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beider Fragestellungen ist in ihrer Größenordnung plausibel jedoch mit Unsicherheit behaftet.
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	32 400–97 100	
a: Angaben des pU b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung 2 genannten Patientinnen und Patienten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Brodalumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^{b, c}	23 258,30 ^d	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Fumarsäureester		997,40 bis 5984,39 ^d	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Ciclosporin		2331,62 bis 4394,20 ^d	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ciclosporin und Methotrexat berücksichtigen nicht den jeweiligen Festbetrag und den jeweiligen Herstellerrabatt. Für Ciclosporin stellen die Angaben daher eine Unterschätzung dar. Für die Untergrenze der Arzneimittelkosten von Methotrexat resultiert daraus eine Unterschätzung. Für die Obergrenze der Arzneimittelkosten von Methotrexat ergibt sich eine Überschätzung. Zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen macht der pU keine Angaben.
Methotrexat		43,19 bis 193,02 ^{d, f}	
Balneophototherapie		patientenindividuell	
orale PUVA		patientenindividuell	
NB-UVB		patientenindividuell	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar.
Brodalumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt ^c	23 258,30 ^d	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Adalimumab		21 545,50 ^e	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
Infliximab		17 970,97 ^{g, h}	Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren größtenteils auf den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Secukinumab aus dem Jahr 2015 [41] und sind überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Infliximab sind plausibel.
Ustekinumab		20 423,40 ^e	

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

- a: Angaben des pU
b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung 2 genannten Patientinnen und Patienten.
c: Die ursprünglich festgelegte Vergleichstherapie wurde vom G-BA (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 11.09.2017) nach Einreichung des Dossiers für Fragestellung 1 und 2 um Secukinumab erweitert. Im Dossier sind keine Angaben zu den Kosten von Secukinumab enthalten.
d: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.
e: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
f: Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Jahrestherapiekosten von Methotrexat Tabletten. Der pU hat darüber hinaus die Kosten von Methotrexat Fertigspritzen in Modul 3 A des Dossiers dargestellt.
g: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
h: Für Infliximab berechnet der pU zusätzlich die Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Leistung Infusionstherapie und weist diese in Höhe von 18 078,42 € separat aus.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Aus der aktuellen Fachinformation für Kyntheum ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Kyntheum ist verschreibungspflichtig und für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis erfahren ist. Kyntheum wird als subkutane Injektion verabreicht und soll nicht in schmerzempfindliche, geprellte, rote, harte, dicke, schuppige oder von Psoriasis betroffene Hautbereiche injiziert werden. Jede Fertigspritze ist ausschließlich zur einmaligen Anwendung bestimmt und darf nicht geschüttelt werden. Nach Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Kyntheum selbst injizieren, wenn ein Arzt dies für angebracht hält. Die Patienten sind anzuweisen, die vollständige Menge an Kyntheum gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage zu injizieren. Umfassende Informationen zur Anwendung sind in der Packungsbeilage enthalten.

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [Prolin, Glutamat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke], aktiver Morbus Crohn und klinisch bedeutende aktive Infektionen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sollten bei Patienten mit Morbus Crohn, Suizidgedanken und suizidalem Verhalten und chronischen oder rezidivierenden Infektionen, sowie bezüglich des Abfalls der absoluten Neutrophilenzahl. Bei einer Verschlechterung der genannten Symptome sollte die Behandlung mit Kyntheum gegebenenfalls abgebrochen werden. Ebenso bei Patienten, die nach 12 bis 16 Wochen auf die Behandlung mit 210 mg Brodalumab nicht angesprochen haben. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Kyntheum den Impfschutz der Patienten gemäß den lokalen Impfempfehlungen zu aktualisieren. Kyntheum soll nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen verabreicht werden. Die Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen nach einer Kyntheum Exposition im dritten Trimenon sollte mit einem Arzt besprochen werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und bis mindestens 12 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Genauere Informationen hierzu fasst die Fachinformation zusammen.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, soll die Bezeichnung und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels deutlich dokumentiert werden.

Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen, sowie Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Kyntheum sind in der Anlage II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hinterlegt.

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Brodalumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/310/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>].
4. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2016; 175(2): 273-286.
5. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373(14): 1318-1328.
6. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, Van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm- and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol* 2017; 176(3): 615-623.
7. 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.
8. LEO. Fachinformation Kyntheum (Stand Juli 2017). 2017.
9. Janssen. STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung, STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 10.2016. URL: www.fachinfo.de.
10. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
11. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.

13. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2011. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9(Suppl 2): S1-S104.
14. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis [online]. 18.11.2004 [Zugriff: 06.03.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003329.pdf.
15. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res 2011; 303(1): 1-10.
16. European Medicines Agency. Kyntheum: European public assessment report [online]. 18.05.2017 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003959/WC500232916.pdf.
17. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? J Med Libr Assoc 2014; 102(3): 177-183.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
19. Pfizer Pharma. Methotrexat Lederle 2,5 mg, 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 01.02.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978; 157(4): 238-244.
21. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. J Dermatolog Treat 2003; 14(3): 158-165.
22. Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003; 49(2): 206-212.
23. Bushnell DM, Martin ML, McCarrier K, Gordon K, Chiou CF, Huang X et al. Validation of the Psoriasis Symptom Inventory (PSI), a patient-reported outcome measure to assess psoriasis symptom severity. J Dermatolog Treat 2013; 24(5): 356-360.
24. Martin ML, McCarrier KP, Chiou CF, Gordon K, Kimball AB, Van Voorhees AS et al. Early development and qualitative evidence of content validity for the Psoriasis Symptom Inventory (PSI), a patient-reported outcome measure of psoriasis symptom severity. J Dermatolog Treat 2013; 24(4): 255-260.

25. Revicki DA, Jin Y, Wilson HD, Chau D, Viswanathan HN. Reliability and validity of the psoriasis symptom inventory in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2014; 25(1): 8-14.
26. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(3): 210-216.
27. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: what do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol* 2005; 125(4): 659-664.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab [online]. 27.11.2015 [Zugriff: 28.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Apremilast [online]. 06.08.2015 [Zugriff: 07.09.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf.
30. Novartis Pharma. Secukinumab (Cosentyx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 11.12.2015 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/208/#tab/dossier>.
31. Celgene. Apremilast (Otezla): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 13.02.2015 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/161/>.
32. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung: Anteil Erwachsene [online]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2015&a=18,100&g>.
33. Novartis Pharma. Immunosporin Weichkapseln: Fachinformation [online]. 07.2015. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
34. Biogen. Fumaderm initial: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 01.02.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
35. Pfizer. Lantarel Tabletten: Fachinformation [online]. 06.2016. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
36. AbbVie. Adalimumab Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 01.02.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
37. MSD. REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2016. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

38. Galderma. Meladinine 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2014. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
39. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
40. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2017 [online]. 22.05.2017 [Zugriff: 19.06.2017]. URL: <http://www.kbv.de/html/ebm.php>.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab [online]. 27.11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.

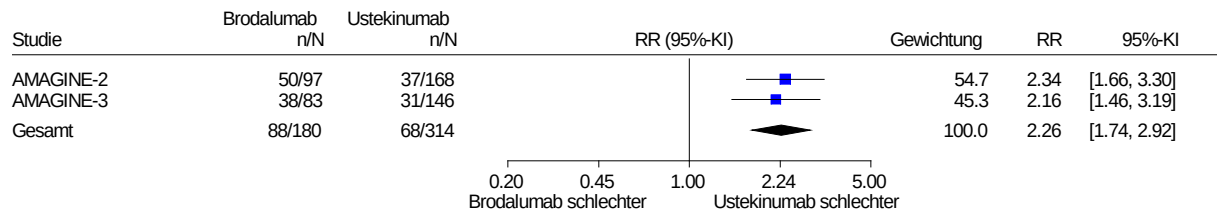
Anhang A – Therapie- und Studienphasenabbrüche in der Gesamtstudienpopulation von AMAGINE-2 und AMAGINE-3

Tabelle 19: Therapie- und Studienphasenabbrüche – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab (Gesamtpopulation)

Studie Kategorie Studienphase	AMAGINE-2				AMAGINE-3			
	N ^a	Brodalumab	N ^a	Ustekinumab	N ^a	Brodalumab	N ^a	Ustekinumab
Therapieabbruch								
Induktionsphase, n (%)	612	19 (3,1)	300	11 (3,7)	624	20 (3,2)	313	12 (3,8)
Erhaltungsphase, n %	168 ^b	8 (4,8)	289	5 (1,7)	171 ^b	5 (2,9)	301	6 (2,0)
Rettungsphase, n (%)	44 ^b	8 (18,2)	133	11 (8,3)	47 ^b	10 (21,3)	140	8 (5,7)
Studienphasenabbruch								
Induktionsphase, n (%)	612	15 (2,5)	300	9 (3,0)	624	16 (2,6)	313	10 (3,2)
Erhaltungsphase, n %	168 ^b	8 (4,8)	289	7 (2,4)	171 ^b	4 (2,3)	301	7 (2,3)
Rettungsphase, n (%)	44 ^b	6 (13,6)	133	10 (7,5)	47 ^b	9 (19,1)	140	8 (5,7)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation in den Studien b: rerandomisierte Patientinnen und Patienten n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus								

Anhang B – Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte PASI 100, PASI 90, PASI 75 und DLQI

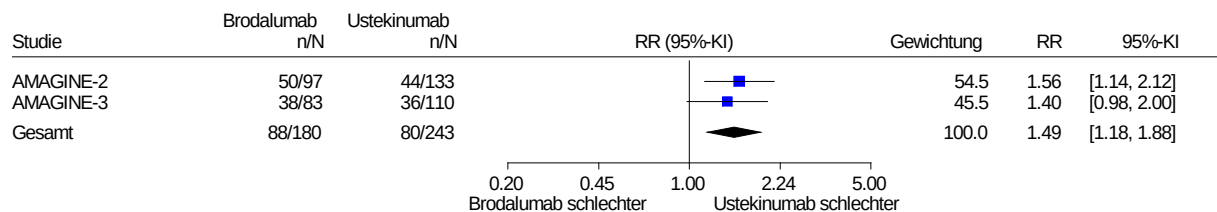
Brodalumab vs. Ustekinumab - Hauptanalyse
 PASI 100
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.10$, $df=1$, $p=0.757$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=6.18, $p<0.001$

Abbildung 2: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PASI 100

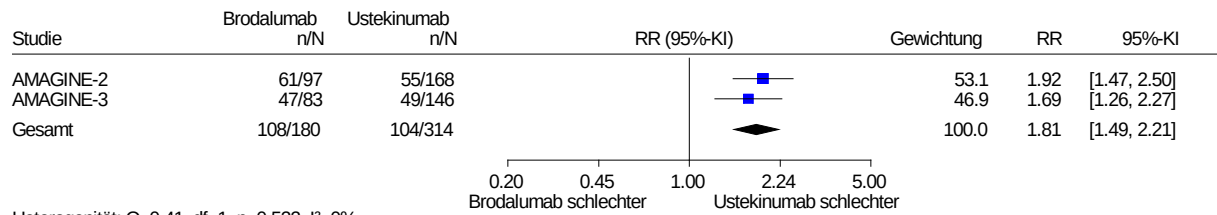
Brodalumab vs. Ustekinumab - Sensitivitätsanalyse
 PASI 100
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.20$, $df=1$, $p=0.654$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=3.32, $p<0.001$

Abbildung 3: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PASI 100, Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 2.6.2.2)

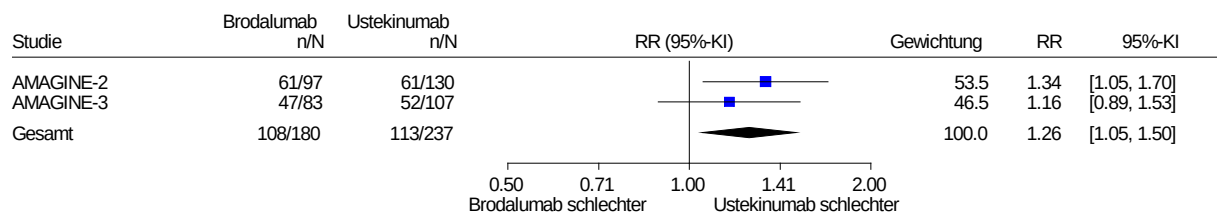
Brodalumab vs. Ustekinumab - Hauptanalyse
 PASI 90
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.41$, $df=1$, $p=0.522$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=5.90$, $p<0.001$

Abbildung 4: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PASI 90

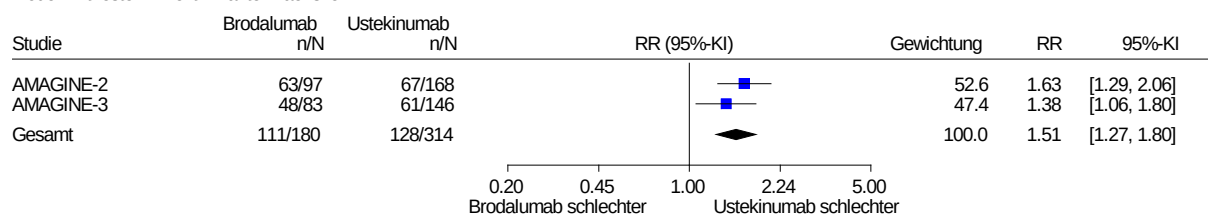
Brodalumab vs. Ustekinumab - Sensitivitätsanalyse
 PASI 90
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.57$, $df=1$, $p=0.452$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=2.51$, $p=0.012$

Abbildung 5: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PASI 90, Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 2.6.2.2)

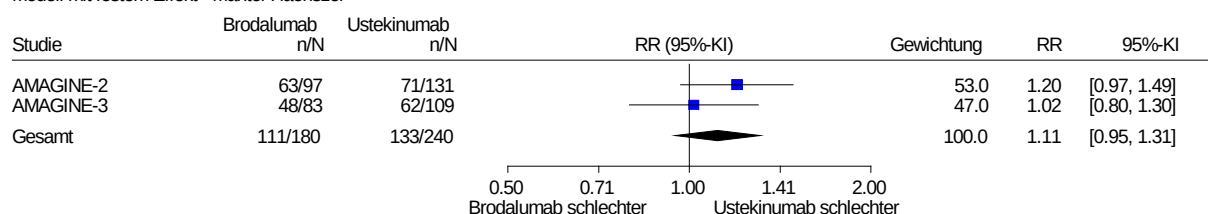
Brodalumab vs. Ustekinumab - Hauptanalyse
 PASI 75
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.80$, $df=1$, $p=0.370$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=4.60, $p<0.001$

Abbildung 6: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PASI 75

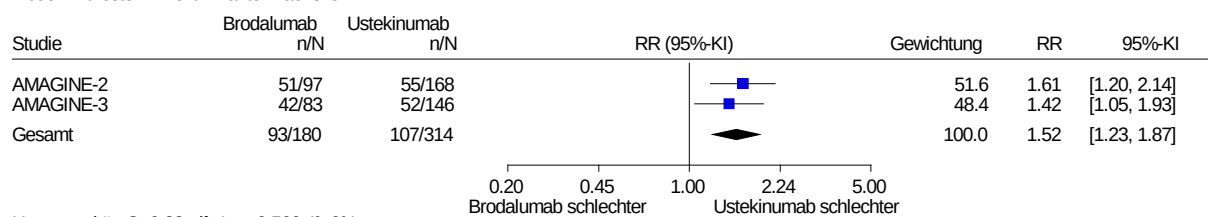
Brodalumab vs. Ustekinumab - Sensitivitätsanalyse
 PASI 75
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.97$, $df=1$, $p=0.324$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.30, $p=0.192$

Abbildung 7: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PASI 75, Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 2.6.2.2)

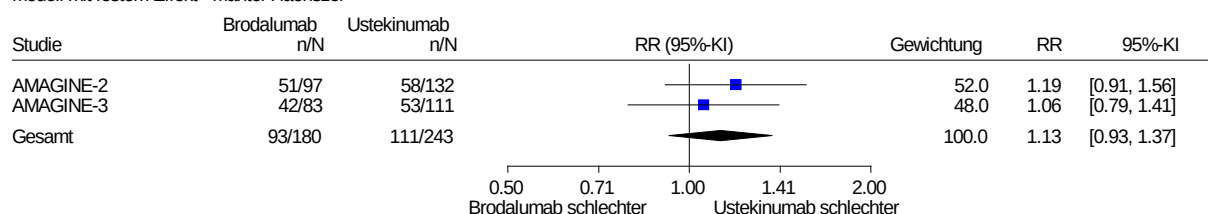
Brodalumab vs. Ustekinumab - Hauptanalyse
 DLQI
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.33$, $df=1$, $p=0.566$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=3.90$, $p<0.001$

Abbildung 8: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt DLQI

Brodalumab vs. Ustekinumab - Sensitivitätsanalyse
 DLQI
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.37$, $df=1$, $p=0.541$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.19$, $p=0.233$

Abbildung 9: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt DLQI, Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 2.6.2.2)

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

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Kunz, Hans-Detlev, Deutscher Psoriasis Bund e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	ja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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