

## 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 <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt <sup>c</sup>	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab <sup>d</sup>
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 <sup>d</sup>

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 Mindestdauer 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)  $\geq 12$  und static Physician's Global Assessment (sPGA)  $\geq 3$ .

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  $\geq 3$  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 <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt <sup>c</sup>	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab <sup>d</sup>	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 <sup>d</sup>	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.