

IQWiG-Berichte – Nr. 587

**Brodalumab
(Plaque-Psoriasis) –
Addendum zum Auftrag A17-42**

Addendum

Auftrag: A18-02
Version: 1.0
Stand: 26.01.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Brodalumab (Plaque-Psoriasis) – Addendum zum Auftrag A17-42

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.01.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-02

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Susanne Haag
- Ulrich Grouven
- Inga Overesch
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der nachgereichten Auswertungen zum direkten Vergleich von Brodalumab gegenüber Ustekinumab (Fragestellung 2)	2
2.1.1 Ergebnisse zum Psoriasis Symptom Inventory (PSI).....	2
2.1.2 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	3
2.1.3 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen	4
2.1.4 Auswirkungen der nachgereichten Daten auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	5
2.2 Bewertung des nachgereichten indirekten Vergleichs von Brodalumab gegenüber Secukinumab (Fragestellung 2).....	7
2.2.1 Fragestellung	7
2.2.2 Informationsbeschaffung	7
2.2.3 Studienpool.....	8
2.2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	10
2.2.4.2 Ergebnissicherheit.....	11
2.2.4.3 Ergebnisse	11
2.2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	16
2.3 Zusammenfassung.....	17
3 Literatur	18
Anhang A – Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PSI	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab.....	3
Tabelle 2: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab.....	5
Tabelle 3: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Brodalumab vs. Secukinumab	9
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Brodalumab vs. Secukinumab	11
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Brodalumab vs. Secukinumab, 52 Wochen.....	12
Tabelle 6: Gegenüberstellung der Effekte aus dem direkten Vergleich von Brodalumab mit Ustekinumab und dem indirekten Vergleich von Brodalumab mit Secukinumab	16
Tabelle 7: Brodalumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Datenlage für den indirekten Vergleich (Fragestellung 2).....	9
Abbildung 2: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PSI.....	20
Abbildung 3: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PSI, Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 2.6.2.2 der Dossierbewertung A17-42)	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NRI	Non-responder Imputation
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
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.01.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-42 (Brodalumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brodalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer 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 (Fragestellung 2 der Dossierbewertung), hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] Ergebnisse der beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vorgelegt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [3] sowie nach der mündlichen Anhörung [4] hat der pU weitere Auswertungen zu diesen Studien eingereicht. Darüber hinaus hat der pU mit seiner Stellungnahme für Fragestellung 2 einen adjustierten indirekten Vergleich von Brodalumab gegenüber Secukinumab eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Auswertungen zum Psoriasis Symptom Inventory (PSI), den neu berechneten Subgruppenanalysen aus den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 und den nachgereichten Daten zu unerwünschten Ereignissen (UEs) sowie mit der Bewertung des indirekten Vergleiches beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Bewertung der nachgereichten Auswertungen zum direkten Vergleich von Brodalumab gegenüber Ustekinumab (Fragestellung 2)

Für den bereits im Dossier vorgelegten direkten Vergleich von Brodalumab gegenüber Ustekinumab auf Basis der beiden RCT AMAGINE-2 und AMAGINE-3 hat der pU in seiner Stellungnahme verschiedene Daten nachgereicht. Diese werden im Folgenden bewertet und eine Einschätzung dazu vorgenommen, inwiefern die nachgereichten Daten das Ergebnis der Dossierbewertung A17-42 ändern.

2.1.1 Ergebnisse zum Psoriasis Symptom Inventory (PSI)

Der PSI ist ein Instrument zur Messung der Symptomatik. 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) von den Patientinnen und Patienten eingeschätzt. Die Ergebnisse werden zu einem Gesamtwert zusammengeführt, mit möglichen Werten zwischen 0 und 32. Stärkere Ausprägung der Symptomatik wird in höheren Gesamtwerten reflektiert. Der PSI wurde unter Beteiligung von Betroffenen mit verschiedenen Schweregraden der Psoriasis entwickelt und ist adäquat in der Literatur beschrieben [5-8].

Der pU hat den PSI nicht in seine Bewertung eingeschlossen und demzufolge im Dossier keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vorgelegt. Mit seiner Stellungnahme legt der pU nun 2 verschiedene Operationalisierungen zum PSI vor, die Änderung zum Ausgangswert zu Woche 52 und Responderanalysen. Als Responsekriterium war dabei ein Gesamtwert von ≤ 8 definiert, wobei in keinem der Einzelitems ein Wert von > 1 auftreten durfte. Es sagt damit aus, dass die Symptomatik in keinem der Symptome stärker als mild sein durfte. Das Responsekriterium war zudem jeweils in den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 präspezifiziert.

Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich die Responderanalysen herangezogen.

Ergebnissicherheit

Gemäß den Studienunterlagen wurden die Patientinnen und Patienten, die in die Rettungsphase übergangen, bei allen binären Endpunkten als Non-Responder ersetzt. Demzufolge gelten für die Responderanalyse zum PSI die gleichen, bereits in der Dossierbewertung A17-42 beschriebenen Unsicherheiten wie für die übrigen binären Endpunkte, wie zum Beispiel den Auswertungen zum PASI. Aus diesem Grund sind auch für den Endpunkt PSI die in der Dossierbewertung für den PASI und den DLQI angewendeten Sensitivitätsanalysen angezeigt. Eine Beschreibung der durchgeführten Sensitivitätsanalysen findet sich in der Dossierbewertung (siehe Abschnitt 2.6.2.2 in [1]).

Ergebnisse

In der folgenden Tabelle 1 sind die Ergebnisse zum Anteil der Responder zu Woche 52 dargestellt. Die Daten aus der Stellungnahme wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Brodalumab		Ustekinumab		Brodalumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
PSI-Responder ^a					
AMAGINE-2	97	46 (47,4)	168	54 (32,1)	1,48 [1,09; 2,00]; 0,014 ^b
AMAGINE-3	83	34 (41,0)	146	50 (34,2)	1,20 [0,85; 1,68]; 0,408 ^b
Gesamt					1,35 [1,07; 1,69]; 0,010 ^c
a: Als Responder wurden diejenigen Patientinnen und Patienten gewertet, die zu Woche 52 einen PSI-Gesamtwert von ≤ 8 aber in keinem Item einen Wert von > 1 hatten. Patientinnen und Patienten, die in die Rettungsphase eingingen, wurden als Non-Responder ersetzt. b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [9]) c: eigene Berechnung: p-Wert aus Effektschätzer und KI unter Normalverteilungsannahme k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PSI: Psoriasis Symptom Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Für die Responderanalyse zum PSI zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab. In der Sensitivitätsanalyse bleibt dieser Effekt nicht bestehen (siehe Abbildung 3 in Anhang A). Zusätzlich zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Alter (siehe Abschnitt 2.1.3). Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab, bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre hingegen nicht.

2.1.2 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der pU Ergebnisse zu spezifischen unerwünschten Ereignissen (UEs) nachgereicht. Diese sind aber aus verschiedenen Gründen für die Dossierbewertung nicht verwertbar.

Zunächst liegen die Ergebnisse ausschließlich gepoolt für die beiden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vor, nicht jedoch zusätzlich separat für die Einzelstudien. Eine Einschätzung zu möglicher Heterogenität zwischen den beiden Studien ist damit nicht möglich.

Darüber hinaus ist den Auswertungen nicht zu entnehmen, auf welchen Patientenzahlen sie beruhen. Es liegen ausschließlich Angaben zur Anzahl der Ereignisse und zur Anzahl der Patientinnen und Patienten für die verschiedenen Systemorganklassen (System Organ Class [SOC]) und bevorzugten Bezeichnungen (Preferred Term [PT]) nach MedDRA vor, nicht jedoch eine Angabe zur Anzahl der in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten oder Angaben zu Prozentzahlen, auf Basis derer zumindest Rückschlüsse auf die Patientenzahlen möglich wären.

Unabhängig davon ist fraglich, ob die nachgereichten Daten von ausreichender Qualität sind. Zum einen sind die Daten teilweise unvollständig. Beispielsweise ereigneten sich in der SOC „Respiratory, thoracic and mediastinal disorders“ 1 SUE in der Brodalumab-Gruppe bzw. 4 SUEs in der Ustekinumab-Gruppe, es gab aber keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignissen. Teilweise sind die Daten auch nicht plausibel. Zum Beispiel trat in der SOC „Cardiac disorders“ in der Brodalumab-Gruppe auf der einen Seite 1 Abbruch wegen UE auf, auf der anderen Seite war die Angabe, wie viele Patientinnen und Patienten wegen eines Ereignisses in dieser SOC abgebrochen hatten $n = 0$.

Zusammenfassend sind die vom pU nachgereichten Daten zu spezifischen UEs aus den oben genannten Gründen nicht verwertbar und werden nicht weiter betrachtet.

2.1.3 Ergebnisse zu Subgruppenanalysen

In seinem Dossier hat der pU Subgruppenanalysen nicht über den gesamten Studienpool aus AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vorgelegt. Stattdessen hat er Interaktionstests für die einzelnen Subgruppenmerkmale für jede Studie separat durchgeführt. Bei Vorliegen einer Effektmodifikation (p -Wert des Interaktionstests $< 0,05$) in einer Studie hat er die Ergebnisse der Subgruppenanalyse auch lediglich für diese Studie dargestellt. Aus diesem Grund waren die vorgelegten Subgruppenanalysen für die Dossierbewertung nicht verwertbar.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU adäquate Subgruppenanalysen über den gesamten Studienpool vorgelegt. Diese werden im Folgenden bewertet.

Die für die Bewertungen relevanten Subgruppenmerkmale sind in der Dossierbewertung A17-42 dargestellt [1]. Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppen-ergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 2 zeigt die Subgruppenergebnisse von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab. Die Daten aus der Stellungnahme wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 2: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Brodalumab vs. Ustekinumab

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Brodalumab		Ustekinumab		Brodalumab vs. Ustekinumab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	RR [95 %-KI]	p-Wert
Morbidity						
PSI-Responder^b						
Alter						
AMAGINE-2						
< 65 Jahre	93	46 (49,5)	153	48 (31,4)	1,58 [1,15; 2,15]	0,005 ^c
≥ 65 Jahre	4	0 (0)	15	6	0,26 [0,02; 3,86]	0,153 ^c
AMAGINE-3						
< 65 Jahre	72	29 (40,3)	139	45 (32,4)	1,24 [0,86; 1,80]	0,310 ^c
≥ 65 Jahre	11	5 (45,5)	7	5 (71,4)	0,64 [0,29; 1,41]	0,398 ^c
Gesamt					Interaktion:	0,03
< 65 Jahre					1,43 [1,13; 1,81]	0,003 ^d
≥ 65 Jahre					0,59 [0,28; 1,27]	0,171 ^d
a: Prozentzahlen jeweils aus eigener Berechnung						
b: Als Responder wurden diejenigen Patientinnen und Patienten gewertet, die zu Woche 52 einen PSI-Gesamtwert von ≤ 8 aber in keinem Item einen Wert von > 1 hatten. Patientinnen und Patienten, die in die Rettungsphase eingingen, wurden als Non-Responder ersetzt.						
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [9])						
d: eigene Berechnung: p-Wert aus Effektschätzer und KI unter Normalverteilungsannahme						
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PSI: Psoriasis Symptom Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Symptomatik (PSI)

Für die Symptomatik, gemessen mit dem PSI zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Bei älteren Patientinnen und Patienten (≥ 65 Jahre) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab. Aufgrund des hohen Anteils an ersetzten Werten ist der Interaktionstest bereits mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Zudem wäre für diese Subgruppe eine Sensitivitätsanalyse angezeigt. Da aber keine Informationen zum Anteil der Patientinnen und Patienten pro Subgruppe vorliegen, die in die Rettungsphase übergangen, ist eine solche Analyse nicht möglich.

2.1.4 Auswirkungen der nachgereichten Daten auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen

In der Gesamtpopulation zeigt sich für den PSI ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab. In der Sensitivitätsanalyse bleibt dieser Effekt nicht bestehen. In

einer Subgruppenanalyse zeigt sich für den PSI bei den unter 65-jährigen Patientinnen und Patienten ein Effekt zugunsten von Brodalumab. Die Ergebnissicherheit ist allerdings eingeschränkt. Weiterhin liegen keine verwertbaren Ergebnisse zu spezifischen UEs vor.

Für die Gesamtbetrachtung sind diese Ergebnisse nicht von Bedeutung, da die Ergebnisse zu den anderen Endpunkten, insbesondere zum PASI, dominieren und die Gesamtaussage zum Zusatznutzen, unabhängig von den beschriebenen Unsicherheiten, durch die geringen Effekte sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei den < 65-jährigen Patientinnen und Patienten nicht infrage gestellt wird.

Zusammenfassend haben die Ergebnisse zum PSI keine Auswirkungen auf die in der Dossierbewertung formulierte Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

2.2 Bewertung des nachgereichten indirekten Vergleichs von Brodalumab gegenüber Secukinumab (Fragestellung 2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brodalumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen (Fragestellung 2 der Dossierbewertung), hat der pU in seinem Dossier 2 direkt vergleichende RCTs vorgelegt (AMAGINE-2 und AMAGINE-3 [2]). Basierend auf den Ergebnissen dieser Studien wurde in der Dossierbewertung A17-42 ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Brodalumab abgeleitet [1].

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU zur Bewertung des Zusatznutzens für die gleiche Fragestellung (Fragestellung 2) nun einen adjustierten indirekten Vergleich von Brodalumab gegenüber der im Verlaufe des Verfahrens ergänzten zweckmäßigen Vergleichstherapie Secukinumab nachgereicht [10]. Dieser indirekte Vergleich wird nachfolgend auftragsgemäß bewertet, um einschätzen zu können, inwiefern er unter gemeinsamer Betrachtung mit dem bereits bewerteten direkten Vergleich Einfluss auf die Gesamtbewertung zum Zusatznutzen von Brodalumab in Fragestellung 2 hat.

2.2.1 Fragestellung

Im folgenden Abschnitt wird der indirekte Vergleich zwischen Brodalumab und Secukinumab für erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen, bewertet. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

2.2.2 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU:

- 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 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 28.11.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.12.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Brodalumab (letzte Suche am 12.01.2018)
- Suche in Studienregistern zu Secukinumab (letzte Suche am 12.01.2018)

Bewertung der Informationsbeschaffung des pU

Informationsbeschaffung zu Brodalumab

Der pU hat für die Informationsbeschaffung zu Brodalumab die Daten aus dem Dossier übernommen [2]. Die letzte Informationsbeschaffung des pU dort erfolgte Anfang Juni bzw. August 2017 und überschreitet damit die in den Dossiervorlagen formulierten Anforderungen an die Aktualität (höchstens 3 Monate). Aufgrund dessen ist die Informationsbeschaffung des pU zu Brodalumab nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche zu Brodalumab 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.

Informationsbeschaffung zu Secukinumab

Die Informationsbeschaffung des pU zu Secukinumab ist aufgrund eines Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund: Die Suchsyntax für ClinicalTrials.gov enthält einen Fehler und wurde dadurch nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. Der pU hat in der Suchsyntax in ClinicalTrials.gov den booleschen Operator „OR“ kleingeschrieben, wodurch die Suchbegriffe nicht wie gewünscht als „ODER“-Kombination, sondern wahrscheinlich als „UND“-Kombination ausgeführt werden. Es ist daher nicht sichergestellt, dass alle Studien zu Secukinumab gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche zu Secukinumab 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.

2.2.3 Studienpool

Für den Vergleich von Brodalumab mit Secukinumab über den Brückenkomparator Ustekinumab zieht der pU die Studien AMAGINE-2, AMAGINE-3 und CAIN457A2317 heran. Der vom pU durchgeführte indirekte Vergleich folgt dem methodischen Ansatz von Bucher [11]. Dieses Vorgehen ist adäquat. Als Brückenkomparator wählt der pU Ustekinumab, da nur für Ustekinumab Studien mit Brodalumab bzw. Secukinumab vorliegen. Die Auswahl ist nachvollziehbar.

Studiencharakteristika / Population

Beschreibungen der Studien AMAGINE-2, AMAGINE-3 und CAIN457A2317 sowie tabellarische Darstellungen der Studiencharakteristika, der Interventionen und der Studienpopulationen finden sich in der Nutzenbewertung zu Brodalumab [1] und Secukinumab [12].

Ähnlichkeit der Studien

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der 3 Studien geht hervor, dass die Studien hinsichtlich Design, Patientencharakteristika, Studiendauer und Brückenkomparator hinreichend ähnlich sind.

In die vorliegende Bewertung werden daher die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen. Der Studienpool stimmt mit demjenigen des pU überein.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Brodalumab vs. Secukinumab

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit Brodalumab			
Studie 20120103 (AMAGINE-2 ^b)	ja	ja	nein
Studie 20120104 (AMAGINE-3 ^b)	ja	ja	nein
Studie mit Secukinumab			
Studie CAIN457A2317	nein	nein	ja

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

Der Studienpool und ein Schema für den indirekten Vergleich sind in Abbildung 1 dargestellt.

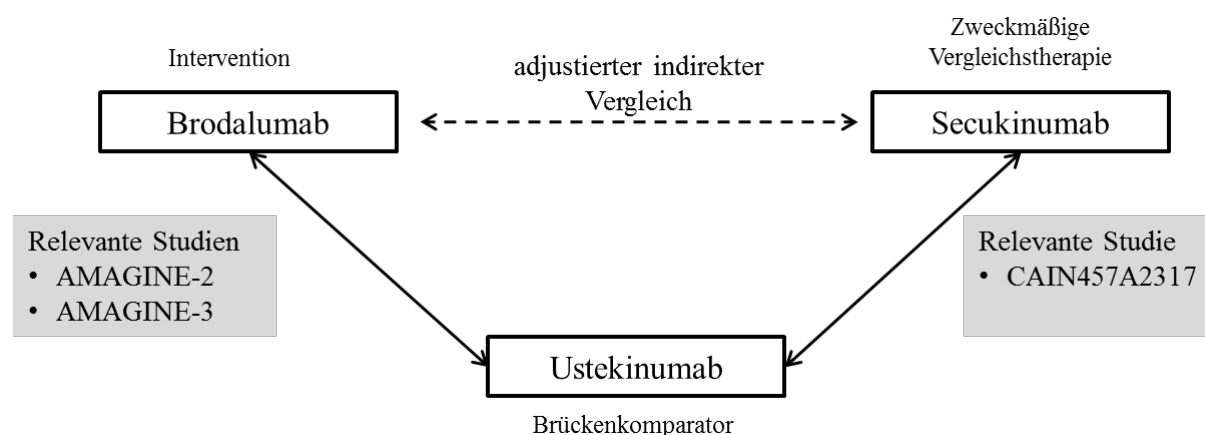


Abbildung 1: Datenlage für den indirekten Vergleich (Fragestellung 2)

2.2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission gemessen über PASI 100 (die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt, siehe Abschnitt 2.6.2.4.3 in der Dossierbewertung zu Brodalumab [1])
 - Symptomatik der Nagelpsoriasis erhoben über den Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)
 - patientenberichtete Symptomatik erhoben über das Psoriasis Symptom Inventory (PSI)
 - Symptomatik: Schmerz, Juckreiz, Schuppung
 - Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (System Organ Class [SOC])
 - Ggf. weitere spezifische UEs (die vom pU vorgelegten und nachgereichten Unterlagen zu Brodalumab konnten für die Berücksichtigung weiterer spezifischer UEs nicht herangezogen werden [siehe Abschnitt 2.1.2]. Zudem lagen Informationen zu weiteren UEs in der Secukinumab-Studie nur für den Zeitpunkt 24 Wochen vor [12]).

Tabelle 4 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Brodalumab vs. Secukinumab

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100) ^a	Symptomatik der Nagelpsoriasis (NAPSI)	Patientenberichtete Symptomatik (PSI)	Symptomatik (Schmerz) ^b	Symptomatik (Juckreiz) ^b	Symptomatik (Schuppung) ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
Studien mit Brodalumab												
AMAGINE-2	j	j	n ^c	j	n ^d	n ^d	n ^d	n ^d	j	j	j	j
AMAGINE-3	j	j	n ^c	j	n ^d	n ^d	n ^d	n ^d	j	j	j	j
Studie mit Secukinumab												
Studie CAIN457A2317	j	j	n ^d	n ^d	j	j	j	j	j	j	j	j
a: Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn b: erhoben anhand einer numerischen Skala (0–10) c: keine geeigneten Daten (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3 in der Dossierbewertung zu Brodalumab [1]) d: Endpunkt nicht erhoben DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; j: ja; n: nein; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PSI: Psoriasis Symptom Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus												

2.2.4.2 Ergebnissicherheit

Für den Vergleich von Brodalumab mit Secukinumab liegt keine direkt vergleichende Studie zur Überprüfung der Konsistenz vor. Darüber hinaus liegen teilweise heterogene Ergebnisse für die AMAGINE-Studien vor. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass in den indirekten Vergleich auf der Brodalumab-Seite lediglich die in der Dossierbewertung als Hauptanalyse bezeichneten Auswertungen in den indirekten Vergleich eingehen.

Der vorliegende adjustierte indirekte Vergleich hat aus diesen Gründen eine geringe Ergebnissicherheit.

2.2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 5 fasst die Ergebnisse zum indirekten Vergleich von Brodalumab gegenüber Secukinumab über den Brückenkompator Ustekinumab zusammen. Die Daten aus den Unterlagen des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Es werden die Daten zum relevanten Auswertungszeitpunkt 52 Wochen herangezogen.

Bei vorliegender bedeutsamer Heterogenität der Brodalumab-Studienergebnisse werden die Studien nicht zusammengefasst.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Brodalumab vs. Secukinumab, 52 Wochen

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Brodalumab bzw. Secukinumab		Ustekinumab		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
Brodalumab vs. Ustekinumab					
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.
Secukinumab vs. Ustekinumab					
CAIN457A2317	163	0 (0)	148	1 (0,7)	0,30 [0,01; 7,38]; 0,361 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brodalumab vs. Secukinumab					
n. b.					
Morbidität					
Remission (PASI 100)^{d, e}					
Brodalumab vs. Ustekinumab					
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 ^c
Secukinumab vs. Ustekinumab					
CAIN457A2317	163	59 (36,2)	148	39 (26,4)	1,37 [0,98; 1,93]; 0,063 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brodalumab vs. Secukinumab					
1,65 [1,08; 2,53]; 0,021 ^f					
PASI 90^{d, e}					
Brodalumab vs. Ustekinumab					
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 ^c
Secukinumab vs. Ustekinumab					
CAIN457A2317	163	110 (67,5)	148	78 (52,7)	1,28 [1,06; 1,54]; 0,008 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brodalumab vs. Secukinumab					
1,41 [1,07; 1,85] ^g ; 0,016 ^f					

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Brodalumab vs. Secukinumab, 52 Wochen (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Brodalumab bzw. Secukinumab		Ustekinumab		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
PASI 75^{d, e}					
Brodalumab vs. Ustekinumab					
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 ^c
Secukinumab vs. Ustekinumab					
CAIN457A2317	163	136 (83,4)	148	100 (67,6)	1,23 [1,08; 1,41]; 0,001 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brodalumab vs. Secukinumab					1,24 [0,99; 1,54]; 0,056 ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)					
Brodalumab vs. Ustekinumab ^c					
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 ^c
Secukinumab vs. Ustekinumab ^b					
CAIN457A2317	162	100 (61,7)	148	73 (49,3)	1,25 [1,02; 1,53]; 0,029 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brodalumab vs. Secukinumab					1,22 [0,91; 1,63]; 0,181 ^f
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Brodalumab vs. Ustekinumab					
AMAGINE-2	97	82 (84,5)	168	144 (85,7)	-
AMAGINE-3	83	72 (86,7)	146	117 (80,1)	-
Secukinumab vs. Ustekinumab					
CAIN457A2317	163	147 (90,2)	148	127 (85,8)	-

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Brodalumab vs. Secukinumab, 52 Wochen (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Brodalumab bzw. Secukinumab		Ustekinumab		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SUEs					
Brodalumab vs. Ustekinumab					
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)	148	3 (2,1)	4,10 [1,09; 15,45]; 0,024 ^a
Gesamt					Heterogenität: p = 0,02; I ² = 80 %
Secukinumab vs. Ustekinumab					
CAIN457A2317	163	13 (8,0)	148	12 (8,1)	0,98 [0,46; 2,09]; > 0,999 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brodalumab vs. Secukinumab					
AMAGINE-2 und CAIN457A2317					0,63 [0,18; 2,20]; 0,469 ^f
AMAGINE-3 und CAIN457A2317					4,18 [0,91; 19,25]; 0,066 ^f
Abbruch wegen UEs					
Brodalumab vs. Ustekinumab					
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 ^c
Secukinumab vs. Ustekinumab					
CAIN457A2317	163	6 (3,7)	148	5 (3,4)	1,09 [0,34; 3,50]; 0,922 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brodalumab vs. Secukinumab					1,14 [0,23; 5,76] ⁱ ; 0,875 ^f
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Brodalumab vs. Ustekinumab					
AMAGINE-2	97	66 (68,0)	168	95 (56,5)	1,20 [0,99; 1,46]; 0,071 ^a
AMAGINE-3	83	44 (53,0)	146	81 (55,5)	0,96 [0,74; 1,23]; 0,797 ^a
Gesamt					1,09 [0,74; 1,27]; 0,532 ^c
Secukinumab vs. Ustekinumab					
CAIN457A2317	163	99 (60,7)	148	94 (63,5)	0,96 [0,80; 1,14]; 0,648 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
Brodalumab vs. Secukinumab					1,14 [0,85; 1,51]; 0,371 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Brodalumab vs. Secukinumab, 52 Wochen (Fortsetzung)

<p>a: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [9]) b: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [11] c: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festen Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) d: Verbesserung des Wertes um 100 % bzw. 90 % bzw. 75 % gegenüber Studienbeginn e: In dieser Analyse werden fehlende Werte als Nichtansprechen gesetzt (NRI-Analyse). f: eigene Berechnung: p-Wert aus Effektschätzer und KI unter Normalverteilungsannahme g: Eigene Berechnung des indirekten Vergleichs, da die vom pU vorgelegten Ergebnisse bei Betrachtung der Ergebnisse aus den Einzelstudien nicht plausibel waren. h: LOCF-Auswertung der FAS-Population, für die ein Wert zu Studienbeginn und mindestens ein Wert im Studienverlauf vorlag i: Eigene Berechnung des indirekten Vergleichs, da die Ereignisraten des pU aus der AMAGINE-2-Studie für den indirekten Vergleich nicht nachvollziehbar sind und von denjenigen der Dossierbewertung abgewichen sind [1].</p> <p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; LOCF: Last Observation carried forward; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; NRI: Non-responder Imputation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Mortalität

Gesamtmortalität

In den AMAGINE-Studien wurden 2 Todesfälle unter Ustekinumab berichtet. In der CAIN457A2317-Studie trat 1 Todesfall unter Ustekinumab auf. Wegen der insgesamt sehr wenigen Ereignisse wurde auf einen indirekten Vergleich verzichtet.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über PASI 100, zeigt sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 zu Woche 52 zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Secukinumab.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der AMAGINE-Studien eine nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daher wurde kein gemeinsamer Schätzer berechnet. Folglich ist auch ein indirekter Vergleich auf Basis des Gesamtstudienpools nicht sinnvoll berechenbar und interpretierbar. In indirekten Vergleichen, bei denen nur jeweils eine

der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 berücksichtigt wurde, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brodalumab und Secukinumab.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Secukinumab.

Spezifische UEs

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Secukinumab.

2.2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Auswirkungen des vom pU mit seiner Stellungnahme nachgereichten indirekten Vergleichs von Brodalumab mit Secukinumab auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Brodalumab bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen, erläutert. In Tabelle 6 sind die Ergebnisse aus dem direkten Vergleich den Ergebnissen aus dem indirekten Vergleich gegenübergestellt.

Tabelle 6: Gegenüberstellung der Effekte aus dem direkten Vergleich von Brodalumab mit Ustekinumab und dem indirekten Vergleich von Brodalumab mit Secukinumab

Direkter Vergleich		Indirekter Vergleich
Positive Effekte	Negative Effekte	
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar: Remission (PASI 100)	-	PASI 100 – statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab (RR: 1,65; 95 %-KI: [1,08; 2,53]; p = 0,021)
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar: gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0 oder 1)	-	-
DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis		

Zusammenfassend ergibt sich aus dem direkten Vergleich von Brodalumab mit Ustekinumab 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, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Brodalumab gegenüber Ustekinumab.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs stellen die Ergebnisse des direkten Vergleichs nicht infrage. Zum einen ist die deutlich geringere Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs gegenüber dem direkten Vergleich aus 2 RCT (siehe Abschnitt 2.2.4.2) zu berücksichtigen. Zudem ergibt sich im Gegensatz zum direkten Vergleich im indirekten Vergleich lediglich in 1 Endpunkt, nämlich Remission (PASI 100), ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brodalumab. Für die weiteren Endpunkte (Gesamtmortalität, DLQI [0 oder 1], berücksichtigte Nebenwirkungen) zeigt sich kein Unterschied zwischen Brodalumab und Secukinumab im adjustierten indirekten Vergleich.

Insgesamt ändert der vom pU nachgereichte indirekte Vergleich die Aussage zum Zusatznutzen von Brodalumab aus der Dossierbewertung A17-42 nicht.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Brodalumab aus der Dossierbewertung A17-42 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Brodalumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A17-42 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 7: 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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brodalumab (Plaquesoriasis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-42; Version 1.1 [online]. 01.12.2017 [Zugriff: 04.12.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 565). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-42_Brodalumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-1.pdf.
2. LEO Pharma. Brodalumab (Kyntheum): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 31.08.2017 [Zugriff: 12.12.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/310/#tab/dossier>.
3. LEO Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 565: Brodalumab (Plaquesoriasis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-42. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/310/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Brodalumab: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.01.2018 [Zugriff: 24.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-310/2018_01_08_Wortprotokoll_Brodalumab_D-309.pdf.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Viswanathan HN, Mutebi A, Milmont CE, Gordon K, Wilson H, Zhang H et al. Measurement properties of the psoriasis symptom inventory electronic daily diary in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Value Health* 2017; 20(8): 1174-1179.
9. 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.
10. LEO Pharma. Nutzendossier für Brodalumab: Dokumentation indirekter Vergleich gegen Secukinumab: Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
11. 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.

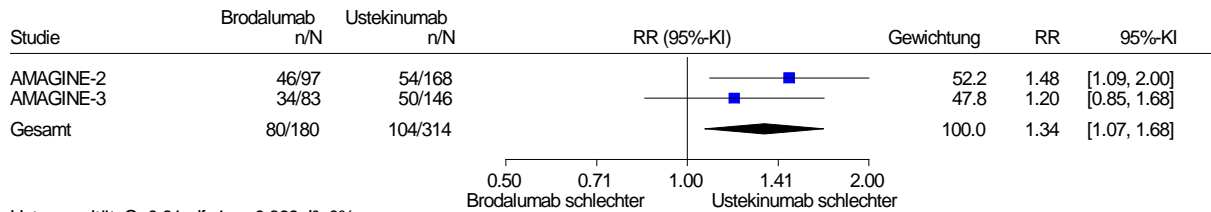
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-20 [online]. 28.08.2015 [Zugriff: 03.09.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 322). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-20_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

Anhang A – Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PSI

Brodalumab vs. Ustekinumab - Hauptanalyse

PSI

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



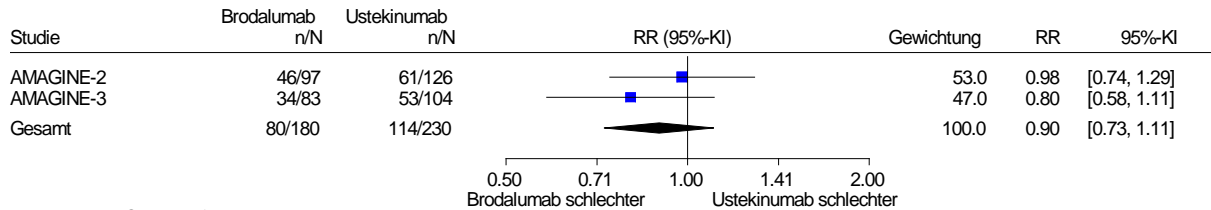
Heterogenität: $Q=0.81$, $df=1$, $p=0.369$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=2.54$, $p=0.011$

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

Brodalumab vs. Ustekinumab - Sensitivitätsanalyse

PSI

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.84$, $df=1$, $p=0.359$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.02$, $p=0.308$

Abbildung 3: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel) für den Endpunkt PSI, Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 2.6.2.2 der Dossierbewertung A17-42)