



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Brodalumab

Vom 1. März 2018

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekosten	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss.....	22
6.	Anhang.....	30
B.	Bewertungsverfahren	36
1.	Bewertungsgrundlagen.....	36
2.	Bewertungsentscheidung	36
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
2.2	Nutzenbewertung.....	36
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	36
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
2.2.4	Therapiekosten	36
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	44
5.1	Stellungnahme der Leo Pharma GmbH.....	44
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	215

5.3	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	228
5.4	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	242
5.5	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	248
5.6	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	258
5.7	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	264
5.8	Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH	270
5.9	Stellungnahme der Medac GmbH.....	286
5.10	Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	294
5.11	Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	298
5.12	Stellungnahme des Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD).....	305
5.13	Stellungnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), PsoNet e.V. und Nationale Versorgungskonferenz zur Psoriasis	315
D.	Anlagen	337
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	337
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	357

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Brodalumab ist der 1. September 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. September 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Brodalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Brodalumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brodalumab (Kyntheum[®]) gemäß Fachinformation

Kyntheum[®] ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation A

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB²-UV-B oder Photosoletherapie) oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Patientenpopulation B

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA³ (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Schmalband-UVB (311 nm)

³ Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. A) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Ciclosporin, Dimethylfumarat, Fumarsäureester, Guselkumab, Ixekizumab, Methotrexat und Secukinumab zugelassen.
- B) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, sind grundsätzlich die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab, der PDE-Antagonist Apremilast sowie der Wirkstoff Dimethylfumarat zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie geeignet sind, die phototherapeutischen Verfahren NB-UV-B-Bestrahlungen und Photosoletherapie in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss zur Balneophototherapie vom 13. März 2008.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 27. November 2015.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 17. August 2017.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 17. August 2017.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.
- A) Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegt beurteilbare Evidenz für die zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe Acitretin, Adalimumab, Ciclosporin, Fumarsäureester, Ixekizumab, Methotrexat und Secukinumab sowie für Verfahren der

Phototherapie vor. Es wird vorausgesetzt, dass Patienten behandelt werden, für die eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren in Form der Photosoletherapie bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer klinischen Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.

Acitretin zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Therapieoptionen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Empfehlungen aus den Leitlinien sehen übereinstimmend den Einsatz der Biologika erst nach Versagen einer systemischen Nicht-Biologika-Therapie vor, weshalb sowohl der TNF-alpha-Inhibitor Adalimumab als auch der Interleukin-17-Antagonist Ixekizumab nach Bewertung des derzeitigen anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in der systemischen Firstline-Therapie benannt werden. Der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab hingegen erhielt im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 17. August 2017) im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis einer vergleichenden Studie in dieser Therapiesituation einen Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich. Zudem ist Secukinumab seit Juni 2015 auf dem deutschen Markt verfügbar, sodass davon auszugehen ist, dass sich dieser Wirkstoff im Versorgungsalltag etabliert und in der Anwendung bewährt hat. Aus diesen Gründen ist auch der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Analog wurde zwar auch der Interleukin-17-Antagonist Ixekizumab im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 17. August 2017) in der vorliegenden Patientenpopulation mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet, jedoch wurde der Wirkstoff Ixekizumab erst vor kurzem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und hat sich daher im Versorgungsalltag noch nicht bewährt.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf werden vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat, Phototherapie (NB-UV-B oder Photosoletherapie) sowie Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Methotrexat und Ciclosporin nur zur Behandlung von Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, zugelassen sind und somit nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind. Bei der Auswahl der Therapie im Vergleichsarm sind die Komorbiditäten und der Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten sowie ggf. auftretende Nebenwirkungen der Arzneimittel zu berücksichtigen. 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.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Sowohl für die Durchführung der Balneophototherapie als auch der oralen PUVA-Therapie ist die Anwendung eines Psoralen-Derivates erforderlich. Zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war in Deutschland das Psoralen-Derivat Methoxsalen verfügbar (Meladinine® Tabletten und Meladinine® Lösungskonzentrat). Seit 15. September 2017 sind jedoch alle Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Methoxsalen in Deutschland außer Vertrieb gemeldet. Da derzeit keine weiteren Psoralen-Derivate auf dem deutschen Markt erhältlich sind, stehen die Bade-PUVA und die orale PUVA-Therapie derzeit nicht zur Verfügung.

B) Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, zeigt sich anhand der vorliegenden Evidenz für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Der Interleukin-17-Antagonist Secukinumab ist seit Juni 2015 auf dem deutschen Markt verfügbar und erhielt zudem im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Beschluss vom 27. November 2015) für das Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B einen Zusatznutzen, sodass davon auszugehen ist, dass sich Secukinumab im Versorgungsalltag etabliert und in der Anwendung bewährt hat. Der Phosphodiesterase-Hemmer Apremilast ist zwar auch bereits seit Januar 2015 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, jedoch konnte für diesen Wirkstoff im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V kein Zusatznutzen gegenüber den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Biologika festgestellt werden (Beschluss vom 6. August 2015). Der therapeutische Stellenwert des Interleukin-17-Antagonisten Ixekizumab lässt sich hingegen derzeit noch nicht abschließend beurteilen, da dieser Wirkstoff erst seit kurzem als Therapieoption zur Verfügung steht.

Demzufolge umfasst vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz die zweckmäßige Vergleichstherapie für die hier zu betrachtende Patientengruppe die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab, Secukinumab sowie Ustekinumab.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brodalumab wie folgt bewertet:

Patientenpopulation A

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines adjustierten indirekten Vergleichs anhand der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 zu Brodalumab über die Dauer von 12 Wochen und der Studie BRIDGE zu Fumarsäureestern über die Dauer von 16 Wochen vor. Im Rahmen der vorliegenden chronischen Erkrankung wird jedoch zur Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Daher kann der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte

Vergleich von Brodalumab gegenüber Fumarsäureester aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Es liegen demzufolge keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenpopulation B

Es liegt ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Brodalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten randomisierten und kontrollierten Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3. In beide Studien waren erwachsene Patienten mit stabiler mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Der Schweregrad der Plaque-Psoriasis war in den Studien definiert über einen Body Surface Area (BSA) ≥ 10 , einen Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 und einen static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3 . Das Studiendesign schließt jeweils eine 12-wöchige Induktionsphase, eine Erhaltungsphase (Woche 12 bis 52) sowie eine Verlängerungsphase (ab Woche 52) ein. Zusätzlich war ab Woche 16 eine mögliche Rescue-Therapie vorgesehen. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 52 herangezogen.

Zu Beginn der Induktionsphase wurden insgesamt 1831 Patienten in der Studie AMAGINE-2 und 1881 in der Studie AMAGINE-3 in einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1:1 auf folgende Behandlungsarme randomisiert: 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) erfolgte zu Woche 12 eine Rerandomisierung der Patienten beider Brodalumab-Studienarme erneut auf Brodalumab: 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 Patienten der Placebo-Gruppe auf Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen wechselten.

In der Verlängerungsphase (ab Woche 52) wurden alle Patienten, die ursprünglich Ustekinumab erhielten, auf Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen umgestellt. Aufgrund des somit fehlenden direkten Vergleichs sind die Ergebnisse der Verlängerungsphase für die Nutzenbewertung nicht relevant.

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

Primärer Endpunkt beider Studien war der PASI 100. Als sekundäre Endpunkte wurden die Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, die sowohl während der Induktions- als auch während der Erhaltungsphase zulassungskonform mit Brodalumab (210 mg alle 2 Wochen) behandelt wurden. Für den Ustekinumab-Arm können grundsätzlich alle in die Studien eingeschlossenen Patienten berücksichtigt werden, da alle Patienten zulassungskonform behandelt wurden. Jedoch sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Patientenpopulation B nur jene Patienten aus dem Ustekinumab- und dem Brodalumab-Arm der Studien relevant, bei denen systemische Therapien einschließlich

Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA unzureichend angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert waren. Diese für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht etwa 14,6 % der im Brodalumab-Arm und 51,2 % der im Ustekinumab-Arm randomisierten Patienten.

Non-Responder-Imputation (NRI)-Analysen/ Sensitivitätsanalysen

Der pharmazeutische Unternehmer legt NRI-Analysen der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vor. Da jedoch für einige Patienten keine Daten verfügbar waren und der pharmazeutische Unternehmer keine Informationen zu fehlenden Werten der zur Patientenpopulation B zugeordneten Patienten vorlegt – z.B. aufgrund von Therapieabbrüchen oder fehlender Endpunktdaten – sind die eingereichten NRI-Analysen mit Unsicherheiten behaftet.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung konnte seitens des pharmazeutischen Unternehmers klargestellt werden, dass alle Patienten in beiden Studienarmen, die ab Woche 16 einen sPGA \geq 3 oder sPGA = 2 über einen vorangegangenen Zeitraum von 4 Wochen aufwiesen, als Non-Responder gewertet wurden. Die Anzahl der Non-Responder ist jedoch mit einem Anteil von 30,7 % unter der Brodalumab-Therapie und 51,0 % unter der Therapie mit Ustekinumab sehr hoch, was in der Konsequenz zu einem sehr hohen Anteil an zu ersetzenden Werten führt. Hinzu kommt, dass diese Angaben seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausschließlich gepoolt für die beiden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vorgelegt wurden, während separate Daten zu den Einzelstudien fehlen.

Unter der Annahme, dass für die Patienten im Ustekinumab-Arm, die zu Woche 16 die Kriterien des Nicht-Ansprechens erfüllt haben, gemäß Fachinformation noch ein Ansprechen möglich ist, kann die Wertung dieser Patienten als Non-Responder zu einer Unterschätzung der Vergleichstherapie geführt haben. Um diesem theoretischen Umstand Rechnung zu tragen, hat das IQWiG Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen die Patienten, die in der Studie zu Woche 16 als Non-Responder gewertet wurden (19 % (AMAGINE-2) bzw. 23 % (AMAGINE-3) der Patienten), als Responder entsprechend der Ansprechraten im Brodalumab-Arm betrachtet wurden. Mit dieser Ersetzungsstrategie sollte die Robustheit der Endpunkte PASI, PSI und DLQI untersucht werden. Es ist davon auszugehen, dass durch die gewählte statistische Analyse des pharmazeutischen Unternehmers der größtmögliche Therapieeffekt von Brodalumab aufgezeigt wird, während die Sensitivitätsanalysen eine deutlich konservativere Abschätzung hierzu darstellen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In beiden Studien traten unter der Behandlung mit Brodalumab bis zu Woche 52 keine Todesfälle auf. Unter der Behandlung mit Ustekinumab wurden in der AMAGINE-2 Studie 2 Todesfälle und in der AMAGINE-3 Studie kein Todesfall verzeichnet.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (PASI 100), Response (PASI 75 bzw. PASI 90) und der patientenberichteten Symptomatik (PSI) dargestellt.

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in

Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis-Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) und 72 liegen.

Die Operationalisierung des PASI erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des PASI-Scores um 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75) erreichten.

Remission (PASI 100)

Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant erachtet. Die NRI-Analysen der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Brodalumab gegenüber Ustekinumab (Metaanalyse: RR 2,26 [95%-KI 1,74; 2,92]; p-Wert < 0,001). Zu Woche 52 erreichten 52 % der Patienten in der AMAGINE-2 Studie und 46 % der Patienten in der AMAGINE-3 Studie unter der Therapie mit Brodalumab eine Remission; im Ustekinumab-Arm waren es hingegen nur 22 % bzw. 21 % der Patienten.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen trotz reduzierter Effektgröße weiterhin einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Brodalumab (Metaanalyse: RR 1,49 [95%-KI 1,18; 1,88]; p-Wert < 0,001). Unter Berücksichtigung der hier gewählten Ersetzungsstrategie erreichten zwar ebenfalls 52 % (AMAGINE-2) bzw. 46 % (AMAGINE-3) der Patienten im Brodalumab-Arm zu Woche 52 eine Remission, jedoch erhöhte sich der Anteil der Patienten im Ustekinumab-Arm auf jeweils 33 % (AMAGINE-2 und AMAGINE-3).

PASI 75- und PASI 90-Response

Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Anhand der NRI-Analysen zeigt sich für beide Response-Schwellenwerte (PASI 75 und PASI 90) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab (PASI 75-Metaanalyse: RR 1,51 [95 %-KI 1,27; 1,80]; p-Wert < 0,001; PASI 90-Metaanalyse: RR 1,81 [95 %-KI 1,49; 2,21]; p-Wert < 0,001). Unter der Therapie mit Brodalumab erreichten zu Woche 52 65 % (AMAGINE-2) bzw. 58 % (AMAGINE-3) der Patienten einen PASI 75-Response, unter der Behandlung mit Ustekinumab erzielten hingegen nur 40 % bzw. 42 % der Patienten einen PASI 75-Response. Einen PASI 90-Response erreichten zu Woche 52 63 % bzw. 57 % der Patienten im Brodalumab-Arm und 33 % bzw. 34 % im Ustekinumab-Arm.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen nur noch einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Brodalumab beim Erreichen des Response-Schwellenwertes PASI 90 (Metaanalyse: RR 1,26 [95 %-KI 1,05; 1,50]; p-Wert < 0,012).

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 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.

Mit der schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer zwei Operationalisierungen zum PSI vor; zum einen die Änderung zum Ausgangswert zu Woche 52 und zum anderen die Anzahl der Patienten, die zu Woche 52 ein Gesamtwert von ≤ 8 im PSI erreichten, wobei in keinem der Einzelitems ein Wert von > 1 auftreten durfte. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Symptomatik in keinem der Symptome stärker als mild sein

durfte. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Responderanalysen herangezogen.

Patientenberichtete Symptomatik (PSI)

Das Erreichen eines Gesamtwertes von ≤ 8 im PSI wird als patientenrelevant erachtet. Anhand einer Metaanalyse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 zeigt sich im Rahmen der NRI-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brodalumab gegenüber Ustekinumab (RR 1,35 [95%-KI 1,07; 1,69]; p-Wert 0,001). Zu Woche 52 erreichten 47 % der Patienten in der AMAGINE-2 Studie und 41 % der Patienten in der AMAGINE-3 Studie unter der Therapie mit Brodalumab einen PSI ≤ 8 ; im Ustekinumab-Arm waren es hingegen nur 32 % bzw. 34 % der Patienten. In der Sensitivitätsanalyse bleibt dieser positive Effekt von Brodalumab auf den PSI nicht bestehen und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brodalumab gegenüber Ustekinumab.

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für den Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zeigt sich zu Woche 52 anhand der NRI-Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil für Brodalumab (53 % (AMAGINE-2) bzw. 51 % (AMAGINE-3) der Patienten) im Vergleich zu Ustekinumab (33 % bzw. 36 % der Patienten); (Metaanalyse: RR 1,52 [95 %-KI 1,23; 1,87]; p-wert $< 0,001$).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen hingegen hinsichtlich des Erreichens eines DLQI von 0 oder 1 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Brodalumab und Ustekinumab.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse liegen heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte vor. Aus diesen Daten ergibt sich für den Endpunkt SUE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Spezifische UEs

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung vorgelegten Ergebnisse zu spezifischen unerwünschten Ereignissen sind nicht verwertbar und erlauben keine Rückschlüsse auf mögliche Vor- oder Nachteile von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Adjustierter indirekter Vergleich von Brodalumab gegen Secukinumab

Ergänzend zu den zwei direktvergleichenden, randomisierten, klinischen Studien (AMAGINE-2 und AMAGINE-3) hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner schriftlichen Stellungnahme einen adjustierten indirekten Vergleich von Brodalumab gegenüber der im Verlaufe des Nutzenbewertungsverfahrens ergänzten zweckmäßigen Vergleichstherapie Secukinumab nachgereicht.

Der pharmazeutische Unternehmer führt den indirekten Vergleich von Brodalumab mit Secukinumab über den Brückenkomparator Ustekinumab durch und zieht dafür die Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 für Brodalumab sowie die Studie CAIN457A2317 für Secukinumab heran. In allen drei Studien erfolgte der Vergleich gegen Ustekinumab. Die Studien werden hinsichtlich Design, Patientencharakteristika und Studiendauer als hinreichend ähnlich angesehen.

Im Rahmen des indirekten Vergleichs zeigt sich nur im Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab gegenüber Secukinumab. Für die weiteren Endpunkte Gesamtmortalität, Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) sowie Nebenwirkungen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Secukinumab.

Aufgrund der deutlich geringeren Aussagesicherheit eines indirekten Vergleichs gegenüber direktvergleichenden, randomisierten Studien lassen sich keine ergänzenden Erkenntnisse ableiten, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind.

Gesamtbewertung

Für die Patienten, 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, zeigt sich anhand der NRI-Analysen der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 unter der Endpunktkategorie Morbidität in der Remission (PASI 100), der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % sowie beim Erreichen eines PSI-Gesamtwertes von ≤ 8 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brodalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab. Ebenso ergibt sich in der Endpunktkategorie der Lebensqualität beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brodalumab gegenüber Ustekinumab.

Unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen, bei denen eine konservativere Ersetzungsstrategie zur Analyse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 herangezogen wurde, zeigt sich lediglich in der Remission (PASI 100) sowie in der Verbesserung des PASI-Scores um 90 % ein statistisch signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab, wobei sich die Effektgröße in beiden Endpunkten gegenüber den NRI-Analysen deutlich reduziert.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich weder Vor- noch Nachteile von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab, die zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können. Darüber hinaus sind die Daten zu den spezifischen UE nicht verwertbar.

Insgesamt zeigen somit sowohl die Ergebnisse der NRI-Analysen als auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen einen Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab. Während die statistische Vorgehensweise der NRI-Analysen die größtmöglichen Therapieeffekte von Brodalumab aufzeigt, stellen die Sensitivitätsanalysen eine deutlich konservativere Abschätzung hierzu dar. Es ist zu berücksichtigen, dass für beide Vorgehensweisen Annahmen getroffen wurden, um dem sehr hohen Anteil an zu ersetzenden Werten Rechnung zu tragen. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, wie groß das Ausmaß des gezeigten Zusatznutzens von Brodalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab ist. In der Gesamtschau der Ergebnisse stuft der G-BA den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar ein.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien. Aus den Studien war jedoch jeweils nur der Teil der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung relevant, bei denen die Arzneimittel zulassungskonform eingesetzt worden sind und die aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation B erfüllten. Somit konnten von den ursprünglich eingeschlossenen Patienten nur etwa 14,6 % der zum Brodalumab-Arm und 51,2 % der zum Ustekinumab-Arm randomisierten Patienten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Zudem bestehen mögliche Unsicherheiten in der Zuordnung der Patienten zu der Patientenpopulation B. Die Einschlusskriterien der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 waren nicht auf Patienten beschränkt, die auf systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA unzureichend angesprochen haben bzw. eine Kontraindikation oder eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Daher erfolgte für die Studiauswertung die Zuordnung der Patienten zur Teilpopulation B im Nachgang zu den Studien. Erst im Rahmen der mündlichen Anhörung erläuterte der pharmazeutische Unternehmer die vorgenommene Zuordnung der Patienten. Bei Unverträglichkeit, Kontraindikation oder keinem ausreichenden Ansprechen auf die Vortherapie(n) mit Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA erfolgte eine Zuteilung der Patienten zur Patientenpopulation B. Patienten, die zu Studienbeginn bereits ein Biologikum erhalten hatten, wurden unabhängig von dem Ergebnis ihrer Vortherapien ebenfalls der Patientenpopulation B zugeordnet. Auch wenn den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers gefolgt werden kann, ist die Zuordnung der Patienten anhand der eingereichten Daten nicht abschließend nachvollziehbar, weshalb die Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet sind.

In der Gesamtbetrachtung verbleiben Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studien. Insgesamt erfolgt daher trotz des Vorliegens von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studien eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Hinweis.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Diese stützen sich auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015⁴.

⁴ Beschluss vom 27. November 2015 zu Secukinumab.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kyntheum[®] (Wirkstoff: Brodalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003959/WC500232915.pdf

Bei Patienten, die nach 12 bis 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich nur partiellem Ansprechen kann sich der Zustand Ihrer Erkrankung bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 16 Wochen hinaus verbessern.

Es liegen Berichte über Suizidgedanken und suizidales Verhalten, einschließlich vollendeten Suizids, bei mit Kyntheum[®] behandelten Patienten vor. Die meisten Patienten mit suizidalem Verhalten wiesen Depressionen und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten in der Anamnese auf. Ein Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung mit Kyntheum[®] und einem erhöhten Risiko für Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurde nicht nachgewiesen.

Risiko und Nutzen der Behandlung mit Kyntheum[®] bei Patienten mit Depressionen und/oder Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten in der Anamnese oder bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, sind sorgfältig abzuwägen. Patienten, Pflegepersonal und Familien sind darauf hinzuweisen, auf ein Auftreten oder eine Verschlechterung von Depressionen, Suizidgedanken, Angst oder anderen Stimmungsschwankungen zu achten und ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal zu kontaktieren, falls dies eintritt. Wenn ein Patient an neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Depression leidet und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten festgestellt werden, wird empfohlen, die Behandlung mit Kyntheum[®] zu beenden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Februar 2018).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nichtansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brodalumab	alle 2 Wochen	kontinuierlich	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A			
Fumarsäureester	1-3 x täglich	kontinuierlich	365
Ciclosporin	2 x täglich	kontinuierlich	365
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Photosoletherapie ^{5,6}	patientenindividuell unterschiedlich		
NB ² -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich		
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B			
Adalimumab	alle 2 Wochen	kontinuierlich	26
Infliximab	alle 8 Wochen	kontinuierlich	6,5
Ustekinumab	alle 12 Wochen	kontinuierlich	4,3
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12

Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zu Grunde gelegt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen

⁵ Der Behandlungsmodus für die Balneophototherapie beträgt gem. § 3 Abs. 1 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung 3-5x pro Woche; die Behandlung ist auf maximal 35 Einzelanwendungen beschränkt; ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens sechs Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Zyklus erfolgen.

⁶ Für die Photosoletherapie stehen die synchrone und die asynchrone Anwendung zur Verfügung.

Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg⁷, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Brodalumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis beträgt 210 mg und wird als subkutane Injektion in Woche 0, 1 und 2, gefolgt von 210 mg alle 2 Wochen, verabreicht. Die Kosten der Induktionstherapie während der ersten zwei Behandlungswochen werden für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Fumarsäureester können patientenindividuell je nach Therapieansprechen dosiert werden. Demnach können 1–6 Tabletten am Tag verteilt als 1–3 malige Gabe eingenommen werden. Bei dem Verbrauch und den Jahrestherapiekosten wird jeweils eine Spanne angegeben.

Ciclosporin wird körperlsgewichtsabhängig dosiert. Gemäß Fachinformation wird eine Tagesdosis von 2,5–5 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Daher ergeben sich eine Tagesdosis von 190,8–381,5 mg bei einem angesetzten Körpergewicht von 76,3 kg. Aus diesem Grund wird für den Verbrauch und die Kosten eine Tagesdosis von 200–375 mg angesetzt, welche mittels Wirkstärken von 25, 50 und 100 mg erreicht werden.

Die empfohlene Dosis von Methotrexat umfasst eine mögliche Dosierung von 7,5 mg/ Woche bis maximal 30 mg/ Woche. Auch wenn patientenindividuell geringere Dosierungen verwendet werden, so entspricht eine Spanne von 7,5–30 mg/ Woche der Zulassung von Methotrexat in dieser Indikation.

Die empfohlene Dosis von Secukinumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis beträgt 300 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend ab Woche 4. Jede 300 mg Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht. Die Kosten der Induktionstherapie während der ersten vier Behandlungswochen werden für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Dosierung von Adalimumab beträgt 40 mg subkutan jede zweite Woche. Die Induktionsdosis von 80 mg, welche für die erste Behandlung mit Adalimumab erforderlich ist, wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht Infliximab wird als intravenöse Infusion alle 8 Wochen verabreicht. Die Induktionsphase (Infusionen mit 5 mg/kg Körpergewicht 2 und 6 Wochen nach der ersten Gabe), welche für die Behandlung mit Infliximab erforderlich ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Ustekinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis beträgt 45 mg alle 12 Wochen. Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg können alternativ 90 mg gegeben werden. Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ abgestellt wird.

⁷ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile]

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brodalumab	210 mg	210 mg	6 FS	26 FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Fumarsäureester	120 mg ⁸	120 – 720 mg/Tag	200 Tab	365 – 2.190 Tab
Ciclosporin	25 – 100 mg	2,5 – 5 mg/kg KG/Tag	100 Kap	730 – 1.825 Kap ⁹
Methotrexat	7,5 – 15 mg	7,5 – 30 mg/Woche	30 Tab	52 – 104 Tab
Secukinumab	150 mg	300 mg/Monat	6 FP/FS	24 FP/FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab	40 mg	40 mg	6 FP/FS	26 FP/FS
Infliximab	100 mg	5 mg/kg KG	5 DF	26 DF
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 FS	4,3 FS
Secukinumab	150 mg	300 mg/Monat	6 FP/FS	24 FP/FS

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertipgen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; KG: Körpergewicht; Tab: Tabletten

Phototherapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
Photosoletherapie	Balneophototherapie (GOP 10350) ¹⁰	patienten-individuell	42,40 € ¹¹	patienten-individuell
NB ² -UV-B	Sitzung Schmalband-UV-B (GOP 30430)	patienten-individuell	5,86 € ¹⁰	patienten-individuell

⁸ Das Fumarsäureester-Präparat Fumaderm[®] besteht aus verschiedenen Fumaratsalzen, daher werden hier beispielhaft die Angaben von Dimethylfumarat angegeben.

⁹ Basierend auf einem Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

¹⁰ Die Leistungserbringung ist an die G-BA Vorgaben zur Balneophototherapie gebunden (Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung).

¹¹ Betrag nur einmal am Behandlungstag.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Brodalumab	5.572,97 €	5.256,20 € [1,77 € ¹² , 315,00 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A		
Fumarsäureester	624,18 €	546,52 € [1,77 € ¹² , 75,89 € ¹³]
Ciclosporin 25 mg	105,85 € ¹⁴	96,58 € [1,77 € ¹² , 7,50 € ¹³]
Ciclosporin 50 mg	202,04 € ¹⁴	185,16 € [1,77 € ¹² , 15,11 € ¹³]
Ciclosporin 100 mg	395,71 € ¹⁴	363,51 € [1,77 € ¹² , 30,43 € ¹³]
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € ¹⁴	29,88 € [1,77 € ¹² , 1,77 € ¹³]
Methotrexat 15 mg	57,45 € ¹⁴	52,00 € [1,77 € ¹² , 3,68 € ¹³]
Secukinumab	5.277,83 €	5.276,06 € [1,77 € ¹²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B		
Adalimumab	5.231,36 €	4.934,10 € [1,77 € ¹² , 295,49 € ¹³]
Infliximab	3.506,19 €	3.335,59 € [1,77 € ¹² , 168,83 € ¹³]
Ustekinumab	5.021,41 €	4.736,14 € [1,77 € ¹² , 283,50 € ¹³]
Secukinumab	5.277,83 €	5.276,06 € [1,77 € ¹²]

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Der Tuberkulin-Hauttest

¹² Rabatt nach § 130 SGB V

¹³ Rabatt nach § 130a SGB V

¹⁴ Festbetrag

wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Brodalumab, Secukinumab und Ustekinumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁵. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Adalimumab Infliximab Ustekinumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Adalimumab Infliximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,19 €	16,19 €
Adalimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁶	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹⁷	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-

¹⁵ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

¹⁶ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

¹⁷ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. November 2016, eingegangen am 1. November 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. November 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 7. Dezember 2016 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 1. September 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brodalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Brodalumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 1. Dezember 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2018 statt.

Mit Schreiben vom 8. Januar 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Januar 2018 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. Februar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. September 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Januar 2018 31. Januar 2018 14. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**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 - Brodalumab

Vom 1. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. Februar 2018 (BAz AT 13.03.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Brodalumab wie folgt ergänzt:**

Brodalumab

Beschluss vom: 1. März 2018

In Kraft getreten am: 1. März 2018

BAnz AT 22.03.2018 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17.07.2017):

Kyntheum® ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientenpopulation A

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB
- ¹-UV-B, Photoletherapie) oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientenpopulation B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA² (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

¹ Schmalband-UVB (311 nm)

² Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patientenpopulation A

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Patientenpopulation B

Endpunktkategorie Endpunkt	Brodalumab		Ustekinumab		Brodalumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	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					
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				
Response (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				
Response (PASI 75)					

Endpunktkategorie Endpunkt	Brodalumab		Ustekinumab		Brodalumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
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				
PSI-Responder^d					
NRI-Analyse					
AMAGINE-2	97	46 (47,4)	168	54 (32,1)	1,48 [1,09; 2,00]; 0,014 ^a
AMAGINE-3	83	34 (41,0)	146	50 (34,2)	1,20 [0,85; 1,68]; 0,408 ^a
Gesamt	1,35 [1,07; 1,69]; 0,001 ^e				
Sensitivitätsanalyse^c					
AMAGINE-2	97	46 (47,4)	126	61 (48,4)	0,98 [0,74; 1,29]; k.A.
AMAGINE-3	83	34 (41,0)	104	53 (51,0)	0,80 [0,58; 1,11]; k.A.
Gesamt	0,90 [0,73; 1,11]; 0,308 ^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)	-

Endpunktkategorie Endpunkt	Brodalumab		Ustekinumab		Brodalumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
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
<p>a: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)</p> <p>b: Eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode)</p> <p>c: Eigene Sensitivitätsanalyse: Patienten im Ustekinumab-Arm, die auf die Behandlung mit Brodalumab wechselten, werden gemäß der Ansprechrate im Brodalumab-Arm als Patienten mit Ansprechen gesetzt. Die Anteile der Therapiewechsler werden näherungsweise aus den Angaben zu den rerandomisierten Patienten des Brodalumab-Arms und der Gesamt-Ustekinumab-Gruppe genommen. Es wird eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach vorgenommen, was zu einer Reduktion der Patientenzahlen im Kontrollarm führt (siehe Abschnitt 2.6.2.2 der IQWiG-Nutzenbewertung A17-42).</p> <p>d: Als Responder wurden die Patienten gewertet, die zu Woche 52 einen PSI-Gesamtwert von ≤ 8, aber in keinem Item einen Wert von > 1 hatten. Patienten, die in die Rescue-Phase gingen, wurden als Non-Responder ersetzt.</p> <p>e: Eigene Berechnung: p-Wert aus Effektschätzer und KI unter Normalverteilungsannahme.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSI: Psoriasis Symptom Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientenpopulation A

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen:

ca. 19.800 – 137.300 Patienten

Patientenpopulation B

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:

ca. 32.400 – 97.100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kyntheum[®] (Wirkstoff: Brodalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003959/WC500232915.pdf

Bei Patienten, die nach 12 bis 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich nur partiellem Ansprechen kann sich der Zustand Ihrer Erkrankung bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 16 Wochen hinaus verbessern.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation A

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Brodalumab	22.776,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A	
Fumarsäureester	997,40 – 5.984,39 €
Ciclosporin	2.653,62 – 5.008,78 €
Methotrexat	51,79 – 180,27 €
NB ² -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Secukinumab	21.104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.02.2018)

Patientenpopulation B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Brodalumab	22.776,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab	21.381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21.561,69 €
Infliximab	17.345,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17.525,66 €
Ustekinumab	20.365,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58,00 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Gesamt	20.423,40 €
Secukinumab	21.104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.02.2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. März 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Brodalumab**

Vom 1. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. Februar 2018 (BAnz AT 13.03.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Brodalumab wie folgt ergänzt:

Brodalumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Juli 2017):

Kyntheum[®] ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientenpopulation A

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

– Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB¹-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientenpopulation B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA² (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

– Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patientenpopulation A

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

¹ Schmalband-UVB (311 nm)

² Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.



Patientenpopulation B

Endpunktkategorie Endpunkt	Brodalumab		Ustekinumab		Brodalumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
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					
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
Response (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
Response (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



Endpunktkategorie Endpunkt	Brodalumab		Ustekinumab		Brodalumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
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
PSI-Responder^d					
NRI-Analyse					
AMAGINE-2	97	46 (47,4)	168	54 (32,1)	1,48 [1,09; 2,00]; 0,014 ^a
AMAGINE-3	83	34 (41,0)	146	50 (34,2)	1,20 [0,85; 1,68]; 0,408 ^a
Gesamt					1,35 [1,07; 1,69]; 0,001^e
Sensitivitätsanalyse^c					
AMAGINE-2	97	46 (47,4)	126	61 (48,4)	0,98 [0,74; 1,29]; k. A.
AMAGINE-3	83	34 (41,0)	104	53 (51,0)	0,80 [0,58; 1,11]; k. A.
Gesamt					0,90 [0,73; 1,11]; 0,308^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



Endpunktkategorie Endpunkt	Brodalumab		Ustekinumab		RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
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

- a: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)
b: Eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode)
c: Eigene Sensitivitätsanalyse: Patienten im Ustekinumab-Arm, die auf die Behandlung mit Brodalumab wechselten, werden gemäß der Ansprechrate im Brodalumab-Arm als Patienten mit Ansprechen gesetzt. Die Anteile der Therapiewechsler werden näherungsweise aus den Angaben zu den rerandomisierten Patienten des Brodalumab-Arms und der Gesamt-Ustekinumab-Gruppe genommen. Es wird eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach vorgenommen, was zu einer Reduktion der Patientenzahlen im Kontrollarm führt (siehe Abschnitt 2.6.2.2 der IQWiG-Nutzenbewertung A17-42).
d: Als Responder wurden die Patienten gewertet, die zu Woche 52 einen PSI-Gesamtwert von ≤ 8 , aber in keinem Item einen Wert von > 1 hatten. Patienten, die in die Rescue-Phase eingingen, wurden als Non-Responder ersetzt.
e: Eigene Berechnung: p-Wert aus Effektschätzer und KI unter Normalverteilungsannahme.
DLQI: Dermatology Life Quality Index; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSI: Psoriasis Symptom Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Patientenpopulation A

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen:
ca. 19 800 bis 137 300 Patienten

Patientenpopulation B

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:

ca. 32 400 bis 97 100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kyntheum[®] (Wirkstoff: Brodalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003959/WC500232915.pdf

Bei Patienten, die nach 12 bis 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich nur partiellem Ansprechen kann sich der Zustand ihrer Erkrankung bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 16 Wochen hinaus verbessern.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation A

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Brodalumab	22 776,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A	
Fumarsäureester	997,40 – 5 984,39 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ciclosporin	2 653,62 – 5 008,78 €
Methotrexat	51,79 – 180,27 €
NB ¹ -UV-B	patientenindividuell unterschiedlich
Photosoletherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Secukinumab	21 104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2018)

Patientenpopulation B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Brodalumab	22 776,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B	
Adalimumab	21 381,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21 561,69 €
Infliximab	17 345,07 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17 525,66 €
Ustekinumab	20 365,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58,00 €
Gesamt	20 423,40 €
Secukinumab	21 104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2018)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation B				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. März 2018 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. September 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Brodalumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. Januar 2018 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brodalumab](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brodalumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Brodalumab
- **Handelsname:** Kyntheum®
- **Therapeutisches Gebiet:** Plaque-Psoriasis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Leo Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2017
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-09-01-D-309)

- [Modul 1 \(231,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2060/2017-08-31_Modul1_Brodalumab.pdf)
- [Modul 2 \(376,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2061/2017-08-31_Modul2_Brodalumab.pdf)
- [Modul 3A \(691,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2062/2017-08-31_Modul3A_Brodalumab_Modul3.pdf)
- [Modul 4A \(8,9 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2063/2017-08-31_Modul4A_Brodalumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1,6 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/310/>

01.12.2017

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Brodalumab (Kyntheum®)

Kyntheum® ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,

1. die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

2. 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, ist:

Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Stand der Information: September 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(929,3 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2064/2017-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Brodalumab_D-309.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2017
- Mündliche Anhörung: 08.01.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) **an**.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Brodalumab%20-%202017-09-01-D-309>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Brodalumab - 2017-09-01-D-309*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.01.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.01.2018 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Brodalumab**

Stand: 20.12.2017

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Leo Pharma GmbH	22.12.2017
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.12.2017
Bristol-Myers Squibb	12.12.2017
Lilly Deutschland GmbH	15.12.2017
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	15.12.2017
Janssen-Cilag GmbH	15.12.2017
Novartis Pharma GmbH	18.12.2017
Almirall Hermal GmbH	19.12.2017
medac GmbH	20.12.2017
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	21.12.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2017
Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)	22.12.2017
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) / PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland / Nationale Versorgungskonferenz zur Psoriasis	22.12.2017

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Leo Pharma GmbH						
Hutt, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Macheleidt, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Songür-Reckziegel, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schwenke, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb						
Herrmann, Fr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Oefner, Fr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Kurzawa, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfarr, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Sellenthin, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Tobias, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Janssen-Cilag GmbH						
Wegner, Hr. Dr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Novartis Pharma GmbH						
Wimmer, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Manrique, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Almirall Hermal GmbH						
Diemert, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sickold, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
medac GmbH						
Bahr, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Rybak, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)						
von Kiedrowski, Hr. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) / PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland / Nationale Versorgungskonferenz zur Psoriasis						
Augustin, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Leo Pharma GmbH

Datum	22.12.2017
Stellungnahme zu	Brodalumab / Kyntheum®
Stellungnahme von	LEO Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>LEO Pharma möchte im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung gemäß §35a für den Wirkstoff Brodalumab (Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt) wie folgt Stellung nehmen. Zuerst erfolgt eine Zusammenfassung der Stellungnahme unter den Punkten 1 bis 7 und eine Kurzdarstellung des indirekten Vergleichs von Brodulumab versus der kürzlich aufgenommenen zVT Secukinumab. Die detaillierte Stellungnahme zum Nutzenbericht des IQWiG schließt sich daran an.</p> <p>1. <u>Zur Zuordnung der Patienten zu den Teilpopulationen</u></p> <p>Das IQWiG befindet die Bildung der Teilpopulationen als nicht abschließend nachvollziehbar. Begründet wird diese Einschätzung damit, dass in der Teilpopulation unter Fragestellung 2 Patienten eingeschlossen seien, die keine Vorbehandlung mit systemischen Wirkstoffen (ohne Nachweis der Kontraindikation) erhalten hatten, sowie Patienten, die zwar mit systemischen Wirkstoffen und Biologika vorbehandelt worden waren, bei denen die Vortherapie jedoch nicht versagt hatte. Zudem seien in der Teilpopulation unter Fragestellung 1 möglicherweise Patienten nicht korrekt eingeschlossen, die eine Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie erhalten hatten. Diese bestehenden Unklarheiten würden sich auf die Ableitung der Aussagesicherheit des Zusatznutzens so auswirken, dass sich basierend auf der Datenlage maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ergeben könne.</p> <p>Nach Beratungsgespräch mit dem G-BA (2017) sind folgende Teilpopulation definiert worden. Für diese wurden zweckmäßige</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapien benannt.</p> <ul style="list-style-type: none">- Teilpopulation 1 (im Dossier: Population A1): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.- Teilpopulation 2 (im Dossier: Population A2): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie 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. <p>LEO Pharma folgte dieser Definition bei der Einteilung der Patienten strikt. Die Einordnung der Studienpatienten in die beiden Teilpopulationen erfolgte dabei auf den zu Studienbeginn erhobenen Daten zu früheren systemischen und Phototherapien, vorliegenden Kontraindikationen und Unverträglichkeiten und dem Ansprechen auf die Therapie. Damit basiert die Selektion auf den berichteten Studiendaten und kann daher als adäquat angesehen werden.</p> <p>Patienten der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 wurden nach folgenden Kriterien Teilpopulation 1 zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none">• Keine vorherige Behandlung mit systemischen Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA oder• Vorherige Behandlung mit systemischen Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA und kein unzureichendes Ansprechen, keine Kontraindikation und keine Unverträglichkeit gegenüber diesen <p>Patienten der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 wurden nach folgenden Kriterien Teilpopulation 2 zugeordnet:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Behandlung mit systemischen Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA und unzureichendes Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber diesen oder • Vorbehandlung mit Biologika unabhängig von einer dokumentierten vorherigen Behandlung mit systemischer Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA <p>2. <u>Zur Durchführung der Rettungsbehandlung und Einordnung der Teilnehmer, die Rettungsbehandlung erhielten</u></p> <p>Das IQWiG befindet, dass der Zeitpunkt der Durchführung der Rettungsbehandlung zu Woche 16 und eine zwischen den Behandlungsarmen inkonsistente Einordnung der Teilnehmer, die in die Rettungsphase übergangen, als Non-Responder in der Wirksamkeit, zu einer systematischen Benachteiligung des Ustekinumab-Arms führe. Für alle eingeschlossenen Endpunkte (mit Ausnahme Gesamtmortalität) liege deshalb ein hohes Verzerrungspotential vor, aufgrund dessen maximal Hinweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.</p> <p>Der Zeitpunkt (ab Woche 16) für eine Umstellung bei Nichtansprechen ist aus Sicht von LEO Pharma aus medizinischer Sicht legitim. Nach 16 Wochen ist davon auszugehen, dass eine erste Einschätzung über die Wirksamkeit der Medikamente getroffen werden kann. Für beide Medikamente zeigen sich im Rahmen der Fachinformationen Hinweise, dass auch nach Woche 16 noch weitere Verbesserungen erzielt werden können. Bei der Gestaltung der Rettungsphase wurde demnach kein Behandlungsarm systematisch bevorteilt oder benachteiligt.</p> <p>Alle Teilnehmer, die ab Woche 16 in die Rettungsphase übergangen,</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens der Patientenpopulation B sind nur jene Patienten aus dem Ustekinumab- und dem Brodalumab-Arm der Studien relevant, bei denen systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA unzureichend angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert waren. Diese für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht etwa 14,6 % der im Brodalumab-Arm und 51,2 % der im Ustekinumab-Arm randomisierten Patienten.</p> <p>Im Rahmen der mündlichen Anhörung konnte seitens des pharmazeutischen Unternehmers klargelegt werden, dass alle Patienten in beiden Studienarmen, die ab Woche 16 einen sPGA ≥ 3 oder sPGA = 2 über einen vorangegangenen Zeitraum von 4 Wochen aufwiesen, als Non-Responder gewertet wurden. Die Anzahl der Non-Responder ist jedoch mit einem Anteil von 30,7 % unter der Brodalumab-Therapie und 51,0 % unter der Therapie mit Ustekinumab sehr hoch, was in der Konsequenz zu einem sehr hohen Anteil an zu ersetzenden Werten führt. Hinzu kommt, dass diese Angaben seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausschließlich gepoolt für die beiden Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vorgelegt wurden, während separate Daten zu den Einzelstudien fehlen.</p> <p>Unter der Annahme, dass für die Patienten im Ustekinumab-Arm, die zu Woche 16 die Kriterien des Nicht-Ansprechens erfüllt haben, gemäß Fachinformation noch ein Ansprechen möglich ist, kann die Wertung dieser Patienten als Non-Responder zu einer Unterschätzung der Vergleichstherapie geführt haben. Um diesem theoretischen Umstand Rechnung zu tragen, hat das IQWiG Sensitivitätsanalysen durchgeführt,</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden in der statistischen Analyse unabhängig von ihrem ursprünglichen Behandlungsarm auf Nichtansprechen gesetzt, sodass auch hier keine Bevorzugung eines bestimmten Armes stattfand. Dabei ist die Rettungsbehandlung für die Wirksamkeit als Versagen der Studientherapie zu werten und damit die Imputation als Non-Responder gerechtfertigt.</p> <p>3. <u>Zu den Subgruppenanalysen</u></p> <p>Das IQWiG befindetet zum einen die durch LEO Pharma definierten Subgruppen Ethnie und Region nicht sachgerecht und die Definition der mittelschweren bis schweren Psoriasis, sowie der Schweregrade nicht eindeutig. Zum anderen wird die Durchführung der Subgruppenanalysen als nicht adäquat bewertet.</p> <p>1. <u>Zur Definition der Subgruppen Ethnie und Region</u></p> <p>Die prädefinierten Untergruppen der Merkmale Ethnie und Region beinhalten zum Teil nur sehr wenige Teilnehmer, so dass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht mehr interpretierbar wären. So würde diese ungleichmäßige Verteilung über die Behandlungsarme zu ungenügender Power führen. Zufallseffekte wären bei Analysen gemäß dieser Subgruppenmerkmale nicht auszuschließen. Aus Sicht von LEO Pharma erfolgte deshalb die Aggregation der Subgruppen bezüglich der Merkmale Ethnie und Region sachgerecht und stellt ein übliches Vorgehen bei der Darstellung klinischer Daten dar.</p>	<p>in denen die Patienten, die in der Studie zu Woche 16 als Non-Responder gewertet wurden (19 % (AMAGINE-2) bzw. 23 % (AMAGINE-3) der Patienten), als Responder entsprechend der Ansprechraten im Brodalumab-Arm betrachtet wurden. Mit dieser Ersetzungsstrategie sollte die Robustheit der Endpunkte PASI, PSI und DLQI untersucht werden. Es ist davon auszugehen, dass durch die gewählte statistische Analyse des pharmazeutischen Unternehmers der größtmögliche Therapieeffekt von Brodalumab aufgezeigt wird, während die Sensitivitätsanalysen eine deutlich konservativere Abschätzung hierzu darstellen.</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. <u>Zur Definition der Schweregrade der Psoriasis</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Definition der mittelschweren bis schweren Psoriasis zwar hinreichend ist, die Definition der Schweregrade jedoch nicht eindeutig. Die Subgruppen nach Schweregrad würden deshalb nicht herangezogen.</p> <p>LEO Pharma möchte klarstellen, dass die Einteilung der Schweregrade an die Definition der European Medicines Agency (EMA) angelehnt ist (EMA 2004). Dabei wurden Patienten mit einem <i>Psoriasis Severity Index</i> (PASI) > 10 und < 20 der Gruppe mit Schweregrad „mittelschwer“ zugeordnet, während Patienten mit PASI ≥ 20 der Gruppe mit Schweregrad „schwer“ zugeordnet wurden.</p> <p>3. <u>Zur Durchführung der Subgruppenanalysen</u></p> <p>LEO Pharma möchte den Forderungen des IQWiG nachkommen und legt Subgruppenanalysen basierend auf Metaanalysen mit zufälligen Effekten vor. Dafür wurden zuerst die Subgruppenunterschiede basierend auf den über beide Studien gepoolten Effektschätzern betrachtet (<i>Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10</i>) und bei Signifikanz des Subgruppentests χ^2 ($p < 0,05$) die Subgruppen-Metaanalysen dargestellt.</p> <p>Lediglich für bestimmte „JE von besonderem Interesse“ ließen sich signifikante Interaktionseffekte zwischen Behandlung und Subgruppen erkennen.</p> <p>Wie in der gesamten Population 2 (LEO Pharma GmbH 2017a) berichteten Teilnehmer < 65 Jahren während 52 Wochen unter Brodalumab-Behandlung signifikant häufiger Hypersensibilität als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 9,27 [2,00; 43,01];</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>RR [95%-KI]: 8,77 [1,94; 39,70]). Bei Teilnehmern \geq 65 Jahren dagegen traten über beide Studien und Behandlungsarme hinweg weniger als 10 Ereignisse auf (n=1 unter Ustekinumab), so dass die Ergebnisse für diese Altersgruppe nicht interpretiert werden (<i>Abbildung 3, Abbildung 4</i>).</p> <p>Die Subgruppe der Teilnehmer mit vorheriger Nutzung von Biologika dagegen litten unter Brodalumab-Behandlung signifikant häufiger an Erkrankungen des Nervensystems als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 2,73 [1,28; 5,83], RR [95%-KI]: 2,38 [1,24; 4,60]). Dies entspricht dem numerischen, jedoch nicht-signifikanten Nachteil unter Brodalumab-Behandlung bezüglich Erkrankungen des Nervensystems, der sich auf Ebene der gesamten Population 2 zeigte (LEO Pharma GmbH 2017a). Die Subgruppe der Teilnehmer ohne vorherige Nutzung von Biologika dagegen litten während 52 Wochen unter Brodalumab-Behandlung numerisch seltener an Erkrankungen des Nervensystems als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 0,57 [0,26; 1,26], RR [95%-KI]: 0,64 [0,33; 1,24]) (<i>Abbildung 5, Abbildung 6</i>).</p> <p>Wie in der gesamten Population 2 (LEO Pharma GmbH 2017a) litten die Subgruppe der Teilnehmer mit vorheriger Nutzung von Biologika während 52 Wochen unter Brodalumab-Behandlung signifikant häufiger an Candidose des Oropharynx als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 14,14 [2,51; 79,48], RR [95%-KI]: 2,38 [1,24; 4,60]). Die Subgruppe der Teilnehmer ohne vorherige Nutzung von Biologika erkrankten dagegen unter Brodalumab-Behandlung numerisch seltener an Candidose des Oropharynx als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 0,85 [0,28; 2,57], RR [95%-KI]: 0,64 [0,33; 1,24]) (<i>Abbildung 7, Abbildung 8</i>).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. <u>Zur Darstellung des patientenberichteten Endpunktes PSI</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass, obhin Daten zur patientenberichteten Symptomatik in Form des patientenrelevanten <i>Psoriasis Symptom Inventory</i> (PSI) vorliegen, diese nicht in Modul 4A dargestellt wurden. Daher könne der PSI insgesamt nicht bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>LEO Pharma reicht daher die Analysen für den Endpunkt PSI nach. In der Teilpopulation unter Fragestellung 2 zeigte sich bezüglich der Veränderung im PSI zu Woche 52 in der Metaanalyse mit zufälligen Effekten ein signifikanter Vorteil von Brodalumab zu Ustekinumab, mit einer Mittelwertsdifferenz bestimmt nach Methode der kleinsten Quadrate (LS-MWD) [95 %-KI] von -2,88 [-4,21; -1,55] und eine klinisch relevanten Änderung mit einer standardisierten Mittelwertsdifferenz (SMD) [95 %- KI] von -0,43 [-0,63; -0,22] (<i>Abbildung 11, Abbildung 12</i>).</p> <p>Die PSI-Ansprechraten (Erreichen eines PSI Gesamtwertes ≤ 8 mit keinem Element >1) zeigten nach Woche 52 in der Metaanalyse mit zufälligen Effekten einen signifikanten Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,35 (95 %-KI [1,07; 1,69]) und einem OR von 1,62 (95%-KI [1,11; 2,35]) (<i>Abbildung 13; Abbildung 14</i>).</p> <p>Für den Endpunkt PSI-Ansprechen zeigte sich für die Subgruppe Altersgruppen ein signifikanter Subgruppeneffekt für beide Effektschätzer. Wie auf Ebene der gesamten Population 2 zeigten in der Altersgruppe < 65 Jahre mehr Teilnehmer unter Brodalumab-Behandlung ein PSI-Ansprechen als unter Ustekinumab-Behandlung (signifikant für OR [95 %-KI]: 1,77 [1,18; 2,67]; nicht signifikant für RR [95 %-KI]: 1,19 [0,80; 1,76]). In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigten numerisch weniger Teilnehmer ein PSI-Ansprechen, dieser Effekt war</p>	<p>Mit der schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer zwei Operationalisierungen zum PSI vor; zum einen die Änderung zum Ausgangswert zu Woche 52 und zum anderen die Anzahl der Patienten, die zu Woche 52 ein Gesamtwert von ≤ 8 im PSI erreichten, wobei in keinem der Einzelitems ein Wert von > 1 auftreten durfte. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Symptomatik in keinem der Symptome stärker als mild sein durfte. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Responderanalysen herangezogen.</p> <p>Das Erreichen eines Gesamtwertes von ≤ 8 im PSI wird als patientenrelevant erachtet. Anhand einer Metaanalyse der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 zeigt sich im Rahmen der NRI-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brodalumab gegenüber Ustekinumab (RR 1,35 [95%-KI 1,07; 1,69]; p-Wert 0,001). Zu Woche 52 erreichten 47 % der Patienten in der AMAGINE-2 Studie und 41 % der Patienten in der AMAGINE-3 Studie unter der Therapie mit Brodalumab einen PSI ≤ 8; im Ustekinumab-Arm waren es hingegen nur 32 % bzw. 34 % der Patienten. In der Sensitivitätsanalyse bleibt dieser positive Effekt von Brodalumab auf den PSI nicht bestehen und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brodalumab gegenüber Ustekinumab.</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jedoch für beide Effektschätzer nicht signifikant (OR [95 %-KI]: 0,27 [0,05; 1,46]; RR [95 %-KI]: 0,59 [0,28; 1,27]) (Abbildung 17, Abbildung 17Abbildung 18).</p> <p>5. <u>Zu Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs</u></p> <p>1. <u>Zum direkten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für den direkten Vergleich in Studienregistern nicht geeignet war, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der Grund hierfür sei die Verwendung der Advanced Search Option im ICTRP Portal. LEO Pharma führte aus diesem Grund die Registerrecherche den Vorgaben des IQWiG entsprechend mit der „einfachen Suche“ im WHO ICTRP Portal noch einmal durch und konnte damit keine weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifizieren.</p> <p>2. <u>Zum indirekten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Suche nach RCTs für den indirekten Vergleich in Studienregistern nicht geeignet war, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der Grund hierfür sei die Verwendung der Advanced Search Option im ICTRP Portal. LEO Pharma führte aus diesem Grund die Registerrecherche den Vorgaben des IQWiG entsprechend mit der „einfachen Suche“ im WHO ICTRP Portal noch einmal durch und konnte damit keine weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifizieren.</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>6. <u>Zur Kostenberechnung</u></p> <p>1. <u>Zu den Jahrestherapiekosten von Ciclosporin und Methotrexat</u></p> <p>LEO Pharma folgt dem Vorschlag des IQWiG zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Ciclosporin und Methotrexat unter Berücksichtigung der Festbeträge und Herstellerrabatte, sodass sich folgende Jahrestherapiekosten ergeben:</p> <ul style="list-style-type: none">- Ciclosporin: 2.584,20 € – 4.902,61 € (pro Patient und Jahr)- Methotrexat: 51,79 € – 180,27 € (pro Patient und Jahr) <p>2. <u>Zu Berücksichtigung einer neuen Packungsgröße für Brodalumab-Fertigspritzen</u></p> <p>Für Brodalumab wurde am 01.12.2017 eine weitere Packung mit 6 Fertigspritzen in die Lauer-Taxe aufgenommen. Bei einer Packungsgröße von 6 Stück pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 22.776,87 € pro Patient.</p> <p>7. <u>Zur Unterscheidung Studien- vs. Behandlungsdauer</u></p> <p>Das IQWiG erkennt den indirekten Vergleich in der Teilpopulation unter Fragestellung 1 (Brodalumab zu Fumarsäureester) aufgrund der Behandlungsdauer von 12 bzw. 16 Wochen nicht an. LEO Pharma sieht die Kriterien des G-BA, der gemäß Beratungsgespräch eine Studiendauer von 24 Wochen als notwendig erachtet, als erfüllt, da die hinzugezogenen Studien mit je einer Studiendauer von ≥ 12 Monaten (eingeschlossen Zeit der Nachbeobachtung) durchgeführt wurden.</p>	<p>Für Ciclosporin und Methotrexat wurden folgende Jahrestherapiekosten berechnet:</p> <p>Ciclosporin: 2.653,62 – 5.008,78 €</p> <p>Methotrexat: 51,79 – 180,27 €</p> <p>Für Brodalumab wurden Jahrestherapiekosten von 22.776,87 € ermittelt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines adjustierten indirekten Vergleichs anhand der Studien AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3 zu Brodalumab über die Dauer von 12 Wochen und der Studie BRIDGE zu Fumarsäureestern über die Dauer von 16 Wochen vor. Im Rahmen der vorliegenden chronischen Erkrankung wird jedoch zur Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Daher kann der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Brodalumab gegenüber Fumarsäureester aufgrund der zu kurzen</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Außerdem: <u>Zur neu festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Secukinumab</u></p> <p>Im Anschluss legt LEO-Pharma einen indirekten Vergleich nach der Methode von Bucher et al. (1997) zwischen Brodalumab und der neu festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Secukinumab über den Brückenkomparator Ustekinumab in der Population unter Fragestellung 2 vor. Bezüglich des Endpunktes PASI wurde ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Secukinumab mit dem Brückenkomparator Ustekinumab zu Woche 52 im PASI100 (RR [95% KI]: 1,65 [1,08; 2,53]) festgestellt sowie ein numerischer Vorteil im PASI75 (RR [95% KI]: 1,24 [0,99; 1,54]). Für den PASI90 zeigte sich kein Unterschied (RR [95% KI]: 0,97 [0,76; 1,24]) (LEO Pharma GmbH 2017b). Bezüglich der Lebensqualität zeigte sich für den DLQI ein numerischer Vorteil von Brodalumab gegenüber Secukinumab (RR [95% KI]: 1,22 [0,91; 1,63])(LEO Pharma GmbH 2017b). Bezüglich der Verträglichkeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Brodalumab und Secukinumab (LEO Pharma GmbH 2017b).</p>	<p>Behandlungsdauer für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Es liegen demzufolge keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Ergänzend zu den zwei direktvergleichenden, randomisierten, klinischen Studien (AMAGINE-2 und AMAGINE-3) hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner schriftlichen Stellungnahme einen adjustierten indirekten Vergleich von Brodalumab gegenüber der im Verlaufe des Nutzenbewertungsverfahrens ergänzten zweckmäßigen Vergleichstherapie Secukinumab nachgereicht.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt den indirekten Vergleich von Brodalumab mit Secukinumab über den Brückenkomparator Ustekinumab durch und zieht dafür die Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 für Brodalumab sowie die Studie CAIN457A2317 für Secukinumab heran. In allen drei Studien erfolgte der Vergleich gegen Ustekinumab. Die Studien werden hinsichtlich Design, Patientencharakteristika und Studiendauer als hinreichend ähnlich angesehen.</p> <p>Im Rahmen des indirekten Vergleichs zeigt sich nur im Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brodalumab gegenüber Secukinumab. Für die weiteren Endpunkte Gesamtmortalität, Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) sowie Nebenwirkungen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Secukinumab.</p> <p>Aufgrund der deutlich geringeren Aussagesicherheit eines indirekten</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichs gegenüber direktvergleichenden, randomisierten Studien lassen sich keine ergänzenden Erkenntnisse ableiten, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind.
<p>Anmerkung: Zur neu festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Secukinumab</p> <p>Der G-BA hat im September 2017 zusätzlich zu den in der Indikation bereits festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) Secukinumab als zVT für Brodalumab in mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis benannt. Dies erfolgte jedoch nach Einreichung des Nutzenbewertungsdossiers zu Brodalumab durch LEO Pharma. Dennoch möchte LEO Pharma den Anforderungen des G-BA soweit wie möglich nachkommen. Da keine RCTs mit einem Direktvergleich zwischen Brodalumab und Secukinumab vorliegen, möchte LEO Pharma im Folgenden die Ergebnisse eines adjustierten indirekten Vergleiches zur Effektivität von Brodalumab im Vergleich zu Secukinumab über den Brückenkomparator Ustekinumab in mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der Population unter Fragestellung 2 darstellen (LEO Pharma GmbH 2017b).</p> <p>Methodik</p> <p>Der indirekte Vergleich wurde auf Basis der Methode nach Bucher et al. durchgeführt (Bucher et al. 1997). Für Secukinumab gegen Ustekinumab wurden die Daten aus dem Nutzendossier (Novartis Pharma GmbH 2015) und den IQWiG Dokumenten (IQWiG 2015a, 2015b) extrahiert, die auf der Studie CAIN457A2317 basieren. Für Brodalumab gegen Ustekinumab wurden Daten verwendet, die auf den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 basieren. Die Daten zu den untersuchten Endpunkten basierten dabei auf den Daten zu 52 Wochen</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(LEO Pharma GmbH 2017a, 2017b).</p> <p>Verzerrungspotential</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene, sowie für die Endpunkte PASI100, PASI90, PASI75, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Studienabbrüche aufgrund von UE und SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, wurde für alle eingeschlossenen Studien als niedrig eingestuft (AMAGINE-2, AMAGINE-3, CAIN457A2317) (LEO Pharma GmbH 2017a, 2017b).</p> <p>Ergebnisse</p> <p>Für den Endpunkt Mortalität wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da in den AMAGINE-Studien zwei Todesfälle im Ustekinumab-Arm und in der CAIN457A2317-Studie ein Todesfall im Ustekinumab-Arm auftrat (LEO Pharma GmbH 2017b).</p> <p>Bezüglich des Endpunktes PASI wurden ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Secukinumab mit dem Brückenkomparator Ustekinumab zu Woche 52 im PASI100 (RR [95% KI]: 1,65 [1,08; 2,53]) festgestellt, sowie ein numerischer Vorteil im PASI75 (RR [95% KI]: 1,24 [0,99; 1,54]). Für den PASI90 zeigte sich kein Unterschied (RR [95% KI]: 0,97 [0,76; 1,24]) (LEO Pharma GmbH 2017b).</p> <p>Bezüglich der Lebensqualität zeigte sich für den DLQI ein numerischer Vorteil von Brodalumab gegenüber Secukinumab (RR [95% KI]: 1,22 [0,91; 1,63]) (LEO Pharma GmbH 2017b).</p> <p>Bezüglich des Endpunktes Gesamtrate UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied von Brodalumab gegenüber Secukinumab mit dem</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Brückenkomparator Ustekinumab (RR [95 %KI]: 0,98 [0,86; 1,11]) (LEO Pharma GmbH 2017b). Da in der Metaanalyse mit zufälligen Effekten zum Endpunkt SUE eine deutliche Heterogenität zwischen den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 festgestellt wurde, wurde der indirekte Vergleich jeweils pro Brodalumab-Studie durchgeführt. In beiden indirekten Vergleichen nach Bucher et al. (1997) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Secukinumab mit dem Brückenkomparator Ustekinumab. Das RR von Brodalumab (Studie AMAGINE-2) gegenüber Secukinumab lag bei 0,63 (95%-KI [0,18; 2,20]), das RR von Brodalumab (Studie AMAGINE-3) gegenüber Secukinumab bei 4,18 (95% KI [0,91; 19,25]) (LEO Pharma GmbH 2017b). Für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund von UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Secukinumab mit dem Brückenkomparator Ustekinumab (RR [95% KI]: 1,09 [0,34; 3,50]) (LEO Pharma GmbH 2017b). Für den Endpunkt SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Brodalumab und Secukinumab mit dem Brückenkomparator Ustekinumab (RR [95% KI]: 1,14 [0,85; 1,51]) (LEO Pharma GmbH 2017b).</p> <p>Für Secukinumab wurden im Nutzendossier und im Addendum keine Subgruppenanalysen für Endpunkte zur Woche 52 berichtet, die in den Studien zu Brodalumab erhoben wurden. Daher waren keine Subgruppenanalysen im indirekten Vergleich möglich.</p> <p>Zusammenfassung des indirekten Vergleichs zwischen Brodalumab und Secukinumab</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bezüglich des Endpunktes PASI in der Population unter Fragestellung 2 wurde ein signifikanter Vorteil von Brodalumab gegenüber Secukinumab mit dem Brückenkompator Ustekinumab zu Woche 52 im PASI100 (RR [95% KI]: 1,65 [1,08; 2,53]) festgestellt sowie ein numerischer Vorteil im PASI75 (RR [95% KI]: 1,24 [0,99; 1,54]). Für den PASI90 zeigte sich kein Unterschied (RR [95% KI]: 0,97 [0,76; 1,24]). Bezüglich der Lebensqualität zeigte sich für den DLQI ein numerischer Vorteil von Brodalumab gegenüber Secukinumab (RR [95% KI]: 1,22 [0,91; 1,63]). Bezüglich der Verträglichkeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Brodalumab und Secukinumab.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 51, Zeile 19–37 und S. 52, Zeile 1–28 S. 26 Zeilen 20–21	<p>Anmerkung 1: Zur Definition der Teilpopulationen</p> <p>IQWiG Dossierbewertung</p> <p>Das IQWiG befindet die Bildung der Teilpopulationen als nicht abschließend nachvollziehbar. Begründet wird diese Einschätzung damit, dass in der Teilpopulation unter Fragestellung 2 Patienten eingeschlossen seien, die keine Vorbehandlung mit systemischen Wirkstoffen erhalten hatten (ohne Nachweis der Kontraindikation), sowie Patienten, die zwar mit systemischen Wirkstoffen und Biologika vorbehandelt worden waren, bei denen die Vortherapie jedoch nicht versagt hatte. Zudem seien in der Teilpopulation unter Fragestellung 1 möglicherweise Patienten nicht korrekt eingeschlossen, die eine Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie erhalten hatten. Diese bestehenden Unklarheiten würden sich auf die Ableitung der Aussagesicherheit des Zusatznutzens so auswirken, dass sich basierend auf der Datenlage maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ergeben könne.</p> <p>„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</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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. [...]</p> <p>Aus den vom pU dargestellten Charakteristika der relevanten Teilpopulation ist ersichtlich, dass die Studienarme [...] Patientinnen und Patienten umfassen, die keine Vorbehandlung mit systemischen Wirkstoffen hatten [...]. Es finden sich keine konkreten Angaben dazu, ob die Vorbehandlung beispielsweise aufgrund einer möglichen Kontraindikation ausgeblieben ist. [...]</p> <p>Zudem sind in der Population [...] mit systemischen Wirkstoffen vorbehandelten Patientinnen und Patienten enthalten, bei denen eine Vortherapie nicht versagt hat. [...] Gleiches gilt für das Versagen einer Therapie mit Biologika. [...]</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem systemischen Wirkstoff erhalten haben. [...]</p> <p>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.</p> <p>Diese Unklarheit führt zusammen mit der oben beschriebenen Gestaltung der Rettungsphase dazu, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse reduziert wird.“</p> <p>„Zudem bestehen Unklarheiten hinsichtlich der Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu der relevanten Teilpopulation. [...] Zusammenfassend führen diese Gründe dazu, dass aus der Metaanalyse der Studien für die dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können.“</p> <p>Position LEO Pharma</p> <p>Aus Sicht von LEO Pharma erfolgte die Zuordnung der Patienten zu den Teilpopulationen sachgerecht nach Definition der Populationsaufteilung durch den G-BA und entsprechend der klinischen Praxis in der Psoriasis-Behandlung. Insofern sollte die Bildung der Teilpopulationen die Aussagesicherheit der Ergebnisse und das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens nicht reduzieren.</p> <p>Begründung</p>	<p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien. Aus den Studien war jedoch jeweils nur der Teil der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung relevant, bei denen die Arzneimittel zulassungskonform eingesetzt worden sind und die aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation B erfüllten. Somit konnten von den ursprünglich eingeschlossenen Patienten</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis“ wurde durch den G-BA in folgende Teilpopulationen aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation 1 (im Dossier: Population A1): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind. • Teilpopulation 2 (im Dossier: Population A2): Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie 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. <p>Patienten der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 wurden nach folgenden Kriterien der Teilpopulation 1 zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorherige Behandlung mit systemischen Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA oder • Vorherige Behandlung mit systemischen Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA und kein unzureichendes Ansprechen, keine Kontraindikation und keine Unverträglichkeit gegenüber diesen <p>Patienten der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 wurden nach folgenden Kriterien Teilpopulation 2 zugeordnet:</p>	<p>nur etwa 14,6 % der zum Brodalumab-Arm und 51,2 % der zum Ustekinumab-Arm randomisierten Patienten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Zudem bestehen mögliche Unsicherheiten in der Zuordnung der Patienten zu der Patientenpopulation B. Die Einschlusskriterien der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 waren nicht auf Patienten beschränkt, die auf systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA unzureichend angesprochen haben bzw. eine Kontraindikation oder eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Daher erfolgte für die Studiauswertung die Zuordnung der Patienten zur Teilpopulation B im Nachgang zu den Studien. Erst im Rahmen der mündlichen Anhörung erläuterte der pharmazeutische Unternehmer die vorgenommene Zuordnung der Patienten. Bei Unverträglichkeit, Kontraindikation oder keinem ausreichenden Ansprechen auf die Vortherapie(n) mit Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA erfolgte eine Zuteilung der Patienten zur Patientenpopulation B. Patienten, die zu Studienbeginn bereits ein Biologikum erhalten hatten, wurden unabhängig von dem Ergebnis ihrer Vortherapien ebenfalls der Patientenpopulation B zugeordnet. Auch wenn den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers gefolgt werden kann, ist die Zuordnung der Patienten anhand der</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Behandlung mit systemischen Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA und unzureichendes Ansprechen, oder Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber diesen oder • Vorbehandlung mit Biologika unabhängig von einer dokumentierten vorherigen Behandlung mit systemischer Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA <p>Nach Definition sind in Teilpopulation 1 alle Patienten enthalten, die für eine systemische oder Phototherapie geeignet sind. Dies umfasst Patienten, für die keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen eine systemische oder Phototherapie vorlag, und die entweder noch nie mit systemischer oder Phototherapie behandelt wurden (eine Ausnahme bilden Patienten, die anstatt mit systemischer Therapie umgehend mit Biologika behandelt wurden, Begründung s.u.), oder solche, die auf eine systemische oder Phototherapie gut ansprechen und deshalb weiterhin für diese geeignet sind. Nach Ansicht von LEO Pharma sind beide diese Patientengruppen der Teilpopulation 1 zuzuordnen.</p> <p>Teilpopulation 2 schließt Patienten ein, die auf eine systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapie vorliegt. Zusätzlich wurden in diese</p>	<p>eingereichten Daten nicht abschließend nachvollziehbar, weshalb die Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet sind.</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilpopulation auch Patienten eingeschlossen, die ohne vorherige systemischer Therapie umgehend mit Biologika behandelt wurden.</p> <p>Die Begründung der Einordnung von mit Biologika vorbehandelten Patienten zu Teilpopulation 2 basiert auf dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse. Der G-BA stellte fest, dass „Empfehlungen aus den Leitlinien [...] übereinstimmend den Einsatz der Biologika erst nach Versagen einer systemischen Nicht-Biologika-Therapie“ sehen (G-BA 2017). Nach Gabe von Biologika ist eine systemische Nicht-Biologika-Therapie oder eine Phototherapie in den meisten Fällen nicht mehr geeignet. Insofern ist diese Patientengruppe nicht der Teilpopulation 1 zuzuordnen, sondern sie entspricht Teilpopulation 2.</p> <p>Die Einordnung der Studienpatienten in die beiden Teilpopulationen erfolgte dabei auf den zu Studienbeginn erhobenen Daten zu früheren systemischen und Phototherapien, vorliegenden Kontraindikationen und Unverträglichkeiten und dem Ansprechen auf die Therapie. Damit basiert die Selektion auf den berichteten Daten und kann daher als adäquat angesehen werden.</p> <p>Der G-BA hat in der Beratung diese beiden Teilpopulationen definiert und die zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt. LEO Pharma geht davon aus, dass Patienten entsprechend dieser Definition auf Basis der erhobenen Daten sachgerecht eingeordnet worden sind.</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Zuordnung der Patienten zu den Teilpopulationen erfolgte sachgerecht, so dass die Ergebnissicherheit nicht eingeschränkt ist.</p>	
<p>S. 7, Zeile 25–37</p> <p>S. 44, Zeile 29–37 und S. 45, Zeile 1–28</p> <p>S. 50, Zeile 20–37</p>	<p><u>Anmerkung 2:</u> Zur Durchführung der Rettungsbehandlung und Einordnung der Teilnehmer, die Rettungsbehandlung erhielten</p> <p>IQWiG Dossierbewertung</p> <p>Das IQWiG befindet, dass der Zeitpunkt der Durchführung der Rettungsbehandlung zu Woche 16 und eine zwischen den Behandlungsarmen inkonsistente Einordnung der Teilnehmer, die in die Rettungsphase übergangen, als Non-Responder, zu einer systematischen Benachteiligung des Ustekinumab-Arms führe. Für alle eingeschlossenen Endpunkte (mit Ausnahme Gesamtmortalität) liege deshalb ein hohes Verzerrungspotential vor, aufgrund dessen maximal Hinweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden könne.</p> <p>„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. [...] Zusammenfassend führen diese Gründe dazu, dass aus der Metaanalyse der Studien für die</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können.“</p> <p>„[...] 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 Berücksichtigung des Therapieergebnisses der Behandlungswechsler als Nichtansprechen zu einer möglichen Benachteiligung der Ustekinumab-Gruppe. [...]“</p> <p>„[...] 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</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht innerhalb von 28 Behandlungswochen angesprochen hat [...]. 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.“</p> <p>Position LEO Pharma</p> <p>Aus Sicht von LEO Pharma erfolgte die Durchführung der Rettungsbehandlung medizinisch adäquat und Teilnehmer beider Behandlungsarme, die in die Rettungsphase übergingen, wurden sachgerecht für alle Endpunkte auf Nicht-Ansprechen gesetzt. Insofern sollte das Verzerrungspotential für die relevanten Endpunkte auf niedrig gesetzt werden.</p> <p>Begründung</p> <p>Wenn Teilnehmer zu oder ab Woche 16 einen <i>static Physician's Global Assessment</i> (sPGA)-Wert von ≥ 3 oder einen sPGA-Wert von 2 über einen Zeitraum von 4 Wochen aufwiesen, war in den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 eine Rettungsbehandlung vorgesehen. Zu Woche 16 bestand diese Rettungsbehandlung für alle Behandlungsarme (Ustekinumab und Brodalumab) aus Brodalumab 210 mg. Nach Woche 16 war als Rettungsbehandlung für Teilnehmer des Ustekinumab-Behandlungsarms eine</p>	<p>siehe Seite 47/48</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weitergabe von Ustekinumab als Rettungsbehandlung vorgesehen, während Teilnehmer des Brodalumab-Arms weiterhin 210 mg Brodalumab als Rettungsbehandlung erhielten.</p> <p>Der Zeitpunkt (ab Woche 16) für eine Umstellung bei Nichtansprechen ist aus Sicht von LEO Pharma medizinisch legitim. Nach 16 Wochen ist davon auszugehen, dass eine erste Einschätzung über die Wirksamkeit der Medikamente getroffen werden kann. Für beide Medikamente zeigen sich im Rahmen der Fachinformationen Hinweise, dass auch nach Woche 16 noch weitere Verbesserungen erzielt werden können. So heißt es in der Fachinformation von Ustekinumab, dass bei Patienten mit keinem Ansprechen erst nach einer Behandlungsdauer von bis zu 28 Wochen ein Absetzen der Therapie erwogen werden sollte (Janssen-Cilag International NV 2016). Ebenso wird in der Fachinformation von Brodalumab darauf hingewiesen, dass sich der Zustand der Erkrankung bei einigen Patienten mit anfänglich nur partiellem Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 16 Wochen hinaus verbessern könne (LEO Pharma GmbH 2017c). Bei der Gestaltung der Rettungsphase wurde demnach kein Behandlungsarm systematisch bevorteilt oder benachteiligt.</p> <p>Bezüglich der dargestellten Responder-Analysen des Nutzendossiers möchte LEO Pharma klarstellen, dass alle Teilnehmer, die ab Woche 16 in die Rettungsphase übergingen, unabhängig von ihrem ursprünglichen Behandlungsarm, auf Nichtansprechen gesetzt wurden (gemäß in den Studienberichten beschriebener <i>Non-Responder Imputation after inadequate</i></p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>response (Amgen 2015a, 2015b)), sodass auch hier keine Bevorzugung eines bestimmten Armes stattfand. Dabei ist die Rettungsbehandlung für die Wirksamkeit als Versagen der Studientherapie zu werten und damit die Imputation als Non-Responder gerechtfertigt.</i></p> <p>Insofern fand bezüglich beider Aspekte keine systematische Benachteiligung des Ustekinumab-Arms in den Analysen statt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Gestaltung der Rettungsphase, sowie die Einordnung der Teilnehmer beider Behandlungsarme, die ab Woche 16 in die Rettungsphase übergangen, als Non-Responder erfolgte sachgerecht.</p>	
<p>S. 60, Zeile 22–26</p> <p>S. 17, Zeile 8–12,</p> <p>S. 32, Zeile 20–23,</p> <p>S.42, Zeile</p>	<p><u>Anmerkung 3:</u> Zu den Subgruppenanalysen</p> <p>IQWiG Bewertung</p> <p>Das IQWiG möchte zum einen die durch LEO Pharma definierten Subgruppen Ethnie und Region nicht berücksichtigen und befindet die Definition der Schweregrade der Psoriasis als nicht eindeutig. Zum anderen wird die Durchführung der Subgruppenanalysen als nicht adäquat bewertet.</p> <p>1. Zur Definition der Subgruppen Ethnie und Region</p> <p>Das IQWiG befindet bezüglich Ethnie und Region nur die folgende im Statistical Analysis Plan prädefinierte Subgruppen als relevant</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
17–21 S. 46, Zeile 13–23	<p>(Amgen 2015a, 2015b):</p> <p>Ethnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Schwarz oder afroamerikanisch • Asiatisch • Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas • Ureinwohner Hawaiis oder pazifische Inselbewohner • Mehrere Zugehörigkeiten • Andere <p>Region:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kanada • Osteuropa • Westeuropa • USA <p>Die folgenden vom pU abweichend aggregierten Subgruppen sollen deshalb nicht betrachtet werden:</p> <p>Ethnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Kaukasier, Kaukasier <p>Region:</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Australien, Europa, Nordamerika „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.“ <p><u>Position LEO Pharma zur Definition der Subgruppen Ethnie und Region</u></p> <p>Prädefinierte Untergruppen der Merkmale Ethnie und Region beinhalten nur sehr wenige Teilnehmer, so dass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht mehr interpretierbar wären (eine Übersicht über die Verteilung der Subgruppenmerkmale je Behandlungsarm ist in Tabelle 5 dargestellt). So würde diese ungleichmäßige Verteilung über die Behandlungsarme zu ungenügender Power führen. Zufallseffekte wären bei Analysen gemäß dieser Subgruppenmerkmale nicht auszuschließen. Aus Sicht von LEO Pharma erfolgte deshalb die Aggregation der Subgruppen bezüglich der Merkmale Ethnie und Region sachgerecht und stellt ein übliches Vorgehen bei der Darstellung klinischer Daten dar.</p> <p>2. Zur Definition der Schweregrade der Psoriasis</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Definition der mittelschweren bis schweren Psoriasis zwar hinreichend ist, die Definition der Schweregrade jedoch nicht eindeutig. Die Subgruppen nach Schweregrad würden deshalb nicht herangezogen.</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„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 [...].“</p> <p>„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 [...]. In den eingeschlossenen Studien muss daher überprüft werden, nach welchen Kriterien die Schwere der Erkrankung definiert wurde.“</p> <p>„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.“</p> <p><u>Position LEO Pharma zur Definition der mittelschweren bis schweren Psoriasis und der Schweregrade</u></p> <p>LEO Pharma stimmt dem IQWiG zu, dass die Definition der mittelschweren bis schweren Psoriasis hinreichend ist. Nach Ansicht von LEO Pharma erfolgte auch die Einteilung der Schweregrade sachgerecht.</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Einteilung der Schweregrade ist an die Definition der EMA (EMA 2004) angelehnt. Dabei wurden Patienten mit einem PASI > 10 und < 20 der Gruppe mit Schweregrad „mittelschwer“ zugeordnet, während Patienten mit PASI ≥ 20 der Gruppe mit Schweregrad „schwer“ zugeordnet wurden.</p> <p>3. Zur Durchführung der Subgruppenanalysen</p> <p>Das IQWiG befindet die Subgruppenanalysen des pU nicht verwertbar, da keine Analysen über den gesamten Studienpool aus AMAGINE-2 und AMAGINE-3 vorgelegt würden, sondern zum Teil lediglich auf Basis der Einzelstudien.</p> <p>„Der pU führt Interaktionstests für 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 des 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</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegenden Subgruppenanalysen des pU sind daher nicht verwertbar und werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</p> <p><u>LEO Position zur Durchführung der Subgruppenanalysen</u> LEO Pharma möchte den Forderungen des IQWiG nachkommen und legt im Folgenden Subgruppenanalysen basierend auf Metaanalysen mit zufälligen Effekten vor. Dafür wurden zuerst die Interaktionstests basierend auf den über beide Studien gepoolten Effektschätzern betrachtet (Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10) und bei Signifikanz des Interaktionstest χ^2 ($p < 0,05$) die Subgruppen-Metaanalysen dargestellt. Die im Rahmen dieser Stellungnahme dargestellten Subgruppen entsprechen den vom IQWiG als relevant erachteten (IQWiG 2017) und waren wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter: < 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre - Geschlecht: weiblich/ männlich - Ethnie (vgl. Anmerkung zu Subgruppendefinition): Nicht-Kaukasier/ Kaukasier - Geographische Region (vgl. Anmerkung zu Subgruppendefinition): Australien/ Europa/ Nordamerika - Vorherige Behandlung mit Biologika: ja/ nein - Körpergewicht: ≤ 100 kg/ > 100 kg - Krankheitsschwere bei Baseline (vgl. Anmerkung zur 	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schweregraddefinition): mittelschwer/ schwer</p> <p><u>PASI100, PASI90, PASI75</u> Für die Endpunkte PASI100, PASI90 und PASI75 zu Woche 52 wurde keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppen auf Basis der Metaanalyse für zufällige Effekte festgestellt (<i>Tabelle 6</i>).</p> <p><u>sPGA</u> Für den Endpunkt sPGA zu Woche 52 wurde keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppen auf Basis der Metaanalyse für zufällige Effekte festgestellt (<i>Tabelle 7</i>).</p> <p><u>NAPSI</u> Für den Endpunkt <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> (NAPSI) zu Woche 52 wurde keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppen auf Basis der Metaanalyse für zufällige Effekte festgestellt (<i>Tabelle 7</i>).</p> <p><u>DLQI</u> Für den Endpunkt <i>Dermatological Quality of Life Index</i> (DLQI) zu Woche 52 wurde keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppen auf Basis der Metaanalyse für zufällige Effekte festgestellt (<i>Tabelle 7</i>).</p> <p><u>UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, Studienabbruch aufgrund von UE, Tödliche UE</u> Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch aufgrund von UE, Studienabbruch</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgrund von UE und Tödliche UE zu Woche 52 wurde keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppen auf Basis der Metaanalyse für zufällige Effekte festgestellt (<i>Tabelle 8</i>).</p> <p><u>UE von besonderem Interesse</u></p> <p>Für UE von besonderem Interesse traten für folgende UE und Subgruppen signifikante Interaktionseffekte auf (<i>Tabelle 9, Tabelle 10</i>). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen sind im Anschluss dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - für den Endpunkt Depression zu Woche 52 für die Subgruppe Altersgruppen ($p < 0,01$ für OR; $p = 1,00$ für RR), - für den Endpunkt Hypersensibilität zu Woche 52 für die Subgruppe Altersgruppen ($p = 0,04$ für OR; $p = 0,03$ für RR), - für den Endpunkt Erkrankung des Nervensystems zu Woche 52 für die Subgruppe Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis therapie ($p < 0,01$ für OR; $p < 0,01$ für RR), - sowie für den Endpunkt Candidose des Oropharynx zu Woche 52 für die Subgruppe Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis therapie ($p < 0,01$ für OR; $p < 0,01$ für RR) und die Subgruppe Ethnie ($p < 0,01$ für OR; $p = 1,00$ für RR) <p>Für die anderen UE von besonderem Interesse traten zwischen Behandlung und Subgruppen keine signifikanten Interaktionseffekte auf (<i>Tabelle 9, Tabelle 10</i>).</p> <p><i>UE von besonderem Interesse: Depression (ausschließlich Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ)</i></p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																														
	<p>Wie in der gesamten Population 2, erkrankten Teilnehmer < 65 Jahren während 52 Wochen unter Brodalumab-Behandlung numerisch seltener an Depression als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 0,42 [0,09; 2,08]). Kein Teilnehmer ≥ 65 Jahren erkrankte während 52 Wochen an Depression, so dass Ergebnisse für diese Altersgruppe nicht interpretiert werden (<i>Abbildung 1</i>). Der Subgruppentest χ^2 für den Effektschätzer RR war nicht signifikant ($p = 1,00$, <i>Abbildung 2</i>). Der dargestellte Subgruppeneffekt wird demnach als Zufallseffekt gewertet.</p> <div data-bbox="286 804 1144 1211" data-label="Figure"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Brodalumab Events</th> <th>Brodalumab Total</th> <th>Ustekinumab Events</th> <th>Ustekinumab Total</th> <th>OR</th> <th>OR</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="10">< 65</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>1</td> <td>93</td> <td>7</td> <td>153</td> <td>0.23</td> <td>0.23</td> <td>[0.03; 1.87]</td> <td>56.7%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>1</td> <td>72</td> <td>2</td> <td>139</td> <td>0.96</td> <td>0.96</td> <td>[0.09; 10.82]</td> <td>43.3%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>2</td> <td>165</td> <td>9</td> <td>292</td> <td>0.42</td> <td>0.42</td> <td>[0.09; 2.08]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.8$ ($p = 0.37$)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">>= 65</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>15</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>0</td> <td>11</td> <td>0</td> <td>7</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>0</td> <td>15</td> <td>0</td> <td>22</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Not applicable</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>2</td> <td>180</td> <td>9</td> <td>314</td> <td>0.42</td> <td>0.42</td> <td>[0.09; 2.08]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.8$ ($p = 0.37$)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for overall effect: $z = -1.06$ ($p = 0.29$)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for subgroup differences: $\chi^2_0 = 0.00$, $df = 0$ ($p < 0.01$)</td> </tr> </tbody> </table> </div>	Study	Brodalumab Events	Brodalumab Total	Ustekinumab Events	Ustekinumab Total	OR	OR	95%-CI	Weight	< 65										Amagine-2	1	93	7	153	0.23	0.23	[0.03; 1.87]	56.7%	Amagine-3	1	72	2	139	0.96	0.96	[0.09; 10.82]	43.3%	Random effects model	2	165	9	292	0.42	0.42	[0.09; 2.08]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.8$ ($p = 0.37$)										>= 65										Amagine-2	0	4	0	15				0.0%	Amagine-3	0	11	0	7				0.0%	Random effects model	0	15	0	22				0.0%	Heterogeneity: Not applicable										Random effects model	2	180	9	314	0.42	0.42	[0.09; 2.08]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.8$ ($p = 0.37$)										Test for overall effect: $z = -1.06$ ($p = 0.29$)										Test for subgroup differences: $\chi^2_0 = 0.00$, $df = 0$ ($p < 0.01$)										
Study	Brodalumab Events	Brodalumab Total	Ustekinumab Events	Ustekinumab Total	OR	OR	95%-CI	Weight																																																																																																																																								
< 65																																																																																																																																																
Amagine-2	1	93	7	153	0.23	0.23	[0.03; 1.87]	56.7%																																																																																																																																								
Amagine-3	1	72	2	139	0.96	0.96	[0.09; 10.82]	43.3%																																																																																																																																								
Random effects model	2	165	9	292	0.42	0.42	[0.09; 2.08]	100.0%																																																																																																																																								
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.8$ ($p = 0.37$)																																																																																																																																																
>= 65																																																																																																																																																
Amagine-2	0	4	0	15				0.0%																																																																																																																																								
Amagine-3	0	11	0	7				0.0%																																																																																																																																								
Random effects model	0	15	0	22				0.0%																																																																																																																																								
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																																
Random effects model	2	180	9	314	0.42	0.42	[0.09; 2.08]	100.0%																																																																																																																																								
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.8$ ($p = 0.37$)																																																																																																																																																
Test for overall effect: $z = -1.06$ ($p = 0.29$)																																																																																																																																																
Test for subgroup differences: $\chi^2_0 = 0.00$, $df = 0$ ($p < 0.01$)																																																																																																																																																

Abbildung 1: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ) während 52 Wochen, Subgruppe Altersgruppen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung 2

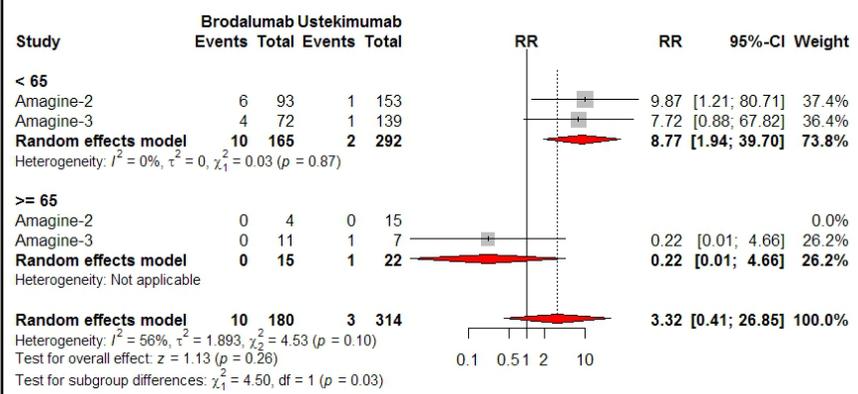
Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																								
	<div data-bbox="286 475 1146 868" data-label="Figure"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Brodalumab Events</th> <th>Brodalumab Total</th> <th>Ustekinumab Events</th> <th>Ustekinumab Total</th> <th>RR</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">< 65</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>1</td> <td>93</td> <td>7</td> <td>153</td> <td>0.24</td> <td>[0.03; 1.88]</td> <td>56.8%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>1</td> <td>72</td> <td>2</td> <td>139</td> <td>0.97</td> <td>[0.09; 10.47]</td> <td>43.2%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>2</td> <td>165</td> <td>9</td> <td>292</td> <td>0.43</td> <td>[0.09; 2.07]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.79$ ($p = 0.37$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">>= 65</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>15</td> <td></td> <td></td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>0</td> <td>11</td> <td>0</td> <td>7</td> <td></td> <td></td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>0</td> <td>15</td> <td>0</td> <td>22</td> <td></td> <td></td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Not applicable</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>2</td> <td>180</td> <td>9</td> <td>314</td> <td>0.43</td> <td>[0.09; 2.07]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.79$ ($p = 0.37$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: $z = -1.05$ ($p = 0.29$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for subgroup differences: $\chi^2_0 = 0.00$, $df = 0$ ($p = 1.00$)</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p data-bbox="273 890 1120 1040">Abbildung 2: Ergebnisse der Metaanalyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ) während 52 Wochen, Subgruppe Altersgruppen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung 2</p> <p data-bbox="273 1107 1153 1374">UE von besonderem Interesse: Hypersensibilität (SMQ) Wie in der gesamten Population 2 (LEO Pharma GmbH 2017a) erlebten Teilnehmer < 65 Jahren erlebten während 52 Wochen unter Brodalumab-Behandlung signifikant häufiger Hypersensibilität als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 9,27 [2,00; 43,01]; RR [95%-KI]: 8,77 [1,94; 39,70]). Bei Teilnehmern ≥ 65 Jahren dagegen traten über beide Studien und Behandlungsarme hinweg weniger als 10 Ereignisse auf (n=1 unter Ustekinumab), so</p>	Study	Brodalumab Events	Brodalumab Total	Ustekinumab Events	Ustekinumab Total	RR	95%-CI	Weight	< 65								Amagine-2	1	93	7	153	0.24	[0.03; 1.88]	56.8%	Amagine-3	1	72	2	139	0.97	[0.09; 10.47]	43.2%	Random effects model	2	165	9	292	0.43	[0.09; 2.07]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.79$ ($p = 0.37$)								>= 65								Amagine-2	0	4	0	15			0.0%	Amagine-3	0	11	0	7			0.0%	Random effects model	0	15	0	22			0.0%	Heterogeneity: Not applicable								Random effects model	2	180	9	314	0.43	[0.09; 2.07]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.79$ ($p = 0.37$)								Test for overall effect: $z = -1.05$ ($p = 0.29$)								Test for subgroup differences: $\chi^2_0 = 0.00$, $df = 0$ ($p = 1.00$)								
Study	Brodalumab Events	Brodalumab Total	Ustekinumab Events	Ustekinumab Total	RR	95%-CI	Weight																																																																																																																			
< 65																																																																																																																										
Amagine-2	1	93	7	153	0.24	[0.03; 1.88]	56.8%																																																																																																																			
Amagine-3	1	72	2	139	0.97	[0.09; 10.47]	43.2%																																																																																																																			
Random effects model	2	165	9	292	0.43	[0.09; 2.07]	100.0%																																																																																																																			
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.79$ ($p = 0.37$)																																																																																																																										
>= 65																																																																																																																										
Amagine-2	0	4	0	15			0.0%																																																																																																																			
Amagine-3	0	11	0	7			0.0%																																																																																																																			
Random effects model	0	15	0	22			0.0%																																																																																																																			
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																										
Random effects model	2	180	9	314	0.43	[0.09; 2.07]	100.0%																																																																																																																			
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.79$ ($p = 0.37$)																																																																																																																										
Test for overall effect: $z = -1.05$ ($p = 0.29$)																																																																																																																										
Test for subgroup differences: $\chi^2_0 = 0.00$, $df = 0$ ($p = 1.00$)																																																																																																																										

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																																																																								
	<p>dass die Ergebnisse für diese Altersgruppe nicht interpretiert werden (Abbildung 3, Abbildung 4).</p> <div data-bbox="286 587 1144 991" data-label="Figure"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>OR</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">< 65</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>6</td> <td>93</td> <td>1</td> <td>153</td> <td>10.48</td> <td>[1.24; 88.51]</td> <td>38.2%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>4</td> <td>72</td> <td>1</td> <td>139</td> <td>8.12</td> <td>[0.89; 74.03]</td> <td>37.2%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>10</td> <td>165</td> <td>2</td> <td>292</td> <td>9.27</td> <td>[2.00; 43.01]</td> <td>75.4%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.03$ ($p = 0.87$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">>= 65</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>15</td> <td></td> <td></td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>0</td> <td>11</td> <td>1</td> <td>7</td> <td>0.19</td> <td>[0.01; 5.33]</td> <td>24.6%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>0</td> <td>15</td> <td>1</td> <td>22</td> <td>0.19</td> <td>[0.01; 5.33]</td> <td>24.6%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Not applicable</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>10</td> <td>180</td> <td>3</td> <td>314</td> <td>3.55</td> <td>[0.42; 29.90]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 54\%$, $\tau^2 = 1.903$, $\chi^2_3 = 4.36$ ($p = 0.11$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: $z = 1.17$ ($p = 0.24$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 4.31$, $df = 1$ ($p = 0.04$)</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Abbildung 3: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Hypersensibilität (SMQ) während 52 Wochen, Subgruppe Altersgruppen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2</p>	Study	Events	Total	Events	Total	OR	95%-CI	Weight	< 65								Amagine-2	6	93	1	153	10.48	[1.24; 88.51]	38.2%	Amagine-3	4	72	1	139	8.12	[0.89; 74.03]	37.2%	Random effects model	10	165	2	292	9.27	[2.00; 43.01]	75.4%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.03$ ($p = 0.87$)								>= 65								Amagine-2	0	4	0	15			0.0%	Amagine-3	0	11	1	7	0.19	[0.01; 5.33]	24.6%	Random effects model	0	15	1	22	0.19	[0.01; 5.33]	24.6%	Heterogeneity: Not applicable								Random effects model	10	180	3	314	3.55	[0.42; 29.90]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 54\%$, $\tau^2 = 1.903$, $\chi^2_3 = 4.36$ ($p = 0.11$)								Test for overall effect: $z = 1.17$ ($p = 0.24$)								Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 4.31$, $df = 1$ ($p = 0.04$)								
Study	Events	Total	Events	Total	OR	95%-CI	Weight																																																																																																																			
< 65																																																																																																																										
Amagine-2	6	93	1	153	10.48	[1.24; 88.51]	38.2%																																																																																																																			
Amagine-3	4	72	1	139	8.12	[0.89; 74.03]	37.2%																																																																																																																			
Random effects model	10	165	2	292	9.27	[2.00; 43.01]	75.4%																																																																																																																			
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.03$ ($p = 0.87$)																																																																																																																										
>= 65																																																																																																																										
Amagine-2	0	4	0	15			0.0%																																																																																																																			
Amagine-3	0	11	1	7	0.19	[0.01; 5.33]	24.6%																																																																																																																			
Random effects model	0	15	1	22	0.19	[0.01; 5.33]	24.6%																																																																																																																			
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																										
Random effects model	10	180	3	314	3.55	[0.42; 29.90]	100.0%																																																																																																																			
Heterogeneity: $I^2 = 54\%$, $\tau^2 = 1.903$, $\chi^2_3 = 4.36$ ($p = 0.11$)																																																																																																																										
Test for overall effect: $z = 1.17$ ($p = 0.24$)																																																																																																																										
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 4.31$, $df = 1$ ($p = 0.04$)																																																																																																																										

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 4: Ergebnisse der Metaanalyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Hypersensibilität (SMQ) während 52 Wochen, Subgruppe Altersgruppen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2</p> <p><i>UE von besonderem Interesse: Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</i> Teilnehmer mit vorheriger Nutzung von Biologika dagegen litten unter Brodalumab-Behandlung signifikant häufiger an Erkrankungen des Nervensystems als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 2,73 [1,28; 5,83], RR [95%-KI]: 2,38 [1,24; 4,60]). Dies entspricht dem numerischen, jedoch nicht-signifikanten Nachteil unter Brodalumab-Behandlung bezüglich Erkrankungen des Nervensystems, der sich auf Ebene der</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																								
	<p>gesamten Population 2 zeigte (LEO Pharma GmbH 2017a). Teilnehmer ohne vorherige Nutzung von Biologika dagegen litten während 52 Wochen unter Brodalumab-Behandlung numerisch seltener an Erkrankungen des Nervensystems als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 0,57 [0,26; 1,26], RR [95%-KI]: 0,64 [0,33; 1,24]) (Abbildung 5, Abbildung 6).</p> <div data-bbox="288 683 1144 1093" data-label="Figure"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Brodalumab Events</th> <th>Brodalumab Total</th> <th>Ustekinumab Events</th> <th>Ustekinumab Total</th> <th>OR</th> <th>OR 95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Nein</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>8</td> <td>47</td> <td>20</td> <td>86</td> <td>0.68</td> <td>[0.27; 1.68]</td> <td>28.9%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>2</td> <td>38</td> <td>10</td> <td>73</td> <td>0.35</td> <td>[0.07; 1.69]</td> <td>18.8%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>10</td> <td>85</td> <td>30</td> <td>159</td> <td>0.57</td> <td>[0.26; 1.26]</td> <td>47.7%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.51$ ($p = 0.48$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Ja</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>10</td> <td>50</td> <td>7</td> <td>82</td> <td>2.68</td> <td>[0.95; 7.57]</td> <td>26.7%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>9</td> <td>45</td> <td>6</td> <td>73</td> <td>2.79</td> <td>[0.92; 8.47]</td> <td>25.6%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>19</td> <td>95</td> <td>13</td> <td>155</td> <td>2.73</td> <td>[1.28; 5.83]</td> <td>52.3%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0$ ($p = 0.96$)</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>29</td> <td>180</td> <td>43</td> <td>314</td> <td>1.24</td> <td>[0.48; 3.18]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 64\%$, $\tau^2 = 0.5796$, $\chi^2_3 = 8.37$ ($p = 0.04$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: $z = 0.45$ ($p = 0.65$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 7.82$, $df = 1$ ($p < 0.01$)</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Abbildung 5: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen, Subgruppe Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2</p>	Study	Brodalumab Events	Brodalumab Total	Ustekinumab Events	Ustekinumab Total	OR	OR 95%-CI	Weight	Nein								Amagine-2	8	47	20	86	0.68	[0.27; 1.68]	28.9%	Amagine-3	2	38	10	73	0.35	[0.07; 1.69]	18.8%	Random effects model	10	85	30	159	0.57	[0.26; 1.26]	47.7%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.51$ ($p = 0.48$)								Ja								Amagine-2	10	50	7	82	2.68	[0.95; 7.57]	26.7%	Amagine-3	9	45	6	73	2.79	[0.92; 8.47]	25.6%	Random effects model	19	95	13	155	2.73	[1.28; 5.83]	52.3%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0$ ($p = 0.96$)								Random effects model	29	180	43	314	1.24	[0.48; 3.18]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 64\%$, $\tau^2 = 0.5796$, $\chi^2_3 = 8.37$ ($p = 0.04$)								Test for overall effect: $z = 0.45$ ($p = 0.65$)								Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 7.82$, $df = 1$ ($p < 0.01$)								
Study	Brodalumab Events	Brodalumab Total	Ustekinumab Events	Ustekinumab Total	OR	OR 95%-CI	Weight																																																																																																																			
Nein																																																																																																																										
Amagine-2	8	47	20	86	0.68	[0.27; 1.68]	28.9%																																																																																																																			
Amagine-3	2	38	10	73	0.35	[0.07; 1.69]	18.8%																																																																																																																			
Random effects model	10	85	30	159	0.57	[0.26; 1.26]	47.7%																																																																																																																			
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.51$ ($p = 0.48$)																																																																																																																										
Ja																																																																																																																										
Amagine-2	10	50	7	82	2.68	[0.95; 7.57]	26.7%																																																																																																																			
Amagine-3	9	45	6	73	2.79	[0.92; 8.47]	25.6%																																																																																																																			
Random effects model	19	95	13	155	2.73	[1.28; 5.83]	52.3%																																																																																																																			
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0$ ($p = 0.96$)																																																																																																																										
Random effects model	29	180	43	314	1.24	[0.48; 3.18]	100.0%																																																																																																																			
Heterogeneity: $I^2 = 64\%$, $\tau^2 = 0.5796$, $\chi^2_3 = 8.37$ ($p = 0.04$)																																																																																																																										
Test for overall effect: $z = 0.45$ ($p = 0.65$)																																																																																																																										
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 7.82$, $df = 1$ ($p < 0.01$)																																																																																																																										

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																								
	<div data-bbox="286 464 1146 858" data-label="Figure"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>RR</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Nein</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>8</td> <td>47</td> <td>20</td> <td>86</td> <td>0.73</td> <td>[0.35; 1.53]</td> <td>30.2%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>2</td> <td>38</td> <td>10</td> <td>73</td> <td>0.38</td> <td>[0.09; 1.67]</td> <td>17.3%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>10</td> <td>85</td> <td>30</td> <td>159</td> <td>0.64</td> <td>[0.33; 1.24]</td> <td>47.5%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.6$ ($p = 0.44$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Ja</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>10</td> <td>50</td> <td>7</td> <td>82</td> <td>2.34</td> <td>[0.95; 5.76]</td> <td>26.9%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>9</td> <td>45</td> <td>6</td> <td>73</td> <td>2.43</td> <td>[0.93; 6.38]</td> <td>25.6%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>19</td> <td>95</td> <td>13</td> <td>155</td> <td>2.38</td> <td>[1.24; 4.60]</td> <td>52.5%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0$ ($p = 0.96$)</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>29</td> <td>180</td> <td>43</td> <td>314</td> <td>1.22</td> <td>[0.54; 2.73]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 64\%$, $\tau^2 = 0.4201$, $\chi^2_3 = 8.25$ ($p = 0.04$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: $z = 0.48$ ($p = 0.63$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 7.61$, $df = 1$ ($p < 0.01$)</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p data-bbox="273 868 1160 1018">Abbildung 6: Ergebnisse der Metaanalyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen, Subgruppe Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2</p> <p data-bbox="273 1086 1160 1382"><i>UE von besonderem Interesse: Candidose des Oropharynx</i> Wie in der gesamten Population 2 (LEO Pharma GmbH 2017a) litten Teilnehmer mit vorheriger Nutzung von Biologika während 52 Wochen unter Brodalumab-Behandlung signifikant häufiger an Candidose des Oropharynx als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 14,14 [2,51; 79,48], RR [95%-KI]: 2,38 [1,24; 4,60]). Teilnehmer ohne vorherige Nutzung von Biologika erkrankten dagegen unter Brodalumab-Behandlung numerisch seltener an Candidose des Oropharynx als unter Ustekinumab-Behandlung</p>	Study	Events	Total	Events	Total	RR	95%-CI	Weight	Nein								Amagine-2	8	47	20	86	0.73	[0.35; 1.53]	30.2%	Amagine-3	2	38	10	73	0.38	[0.09; 1.67]	17.3%	Random effects model	10	85	30	159	0.64	[0.33; 1.24]	47.5%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.6$ ($p = 0.44$)								Ja								Amagine-2	10	50	7	82	2.34	[0.95; 5.76]	26.9%	Amagine-3	9	45	6	73	2.43	[0.93; 6.38]	25.6%	Random effects model	19	95	13	155	2.38	[1.24; 4.60]	52.5%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0$ ($p = 0.96$)								Random effects model	29	180	43	314	1.22	[0.54; 2.73]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 64\%$, $\tau^2 = 0.4201$, $\chi^2_3 = 8.25$ ($p = 0.04$)								Test for overall effect: $z = 0.48$ ($p = 0.63$)								Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 7.61$, $df = 1$ ($p < 0.01$)								
Study	Events	Total	Events	Total	RR	95%-CI	Weight																																																																																																																			
Nein																																																																																																																										
Amagine-2	8	47	20	86	0.73	[0.35; 1.53]	30.2%																																																																																																																			
Amagine-3	2	38	10	73	0.38	[0.09; 1.67]	17.3%																																																																																																																			
Random effects model	10	85	30	159	0.64	[0.33; 1.24]	47.5%																																																																																																																			
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.6$ ($p = 0.44$)																																																																																																																										
Ja																																																																																																																										
Amagine-2	10	50	7	82	2.34	[0.95; 5.76]	26.9%																																																																																																																			
Amagine-3	9	45	6	73	2.43	[0.93; 6.38]	25.6%																																																																																																																			
Random effects model	19	95	13	155	2.38	[1.24; 4.60]	52.5%																																																																																																																			
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0$ ($p = 0.96$)																																																																																																																										
Random effects model	29	180	43	314	1.22	[0.54; 2.73]	100.0%																																																																																																																			
Heterogeneity: $I^2 = 64\%$, $\tau^2 = 0.4201$, $\chi^2_3 = 8.25$ ($p = 0.04$)																																																																																																																										
Test for overall effect: $z = 0.48$ ($p = 0.63$)																																																																																																																										
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 7.61$, $df = 1$ ($p < 0.01$)																																																																																																																										

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																											
	<p>(OR [95%-KI]: 0,85 [0,28; 2,57], RR [95%-KI]: 0,64 [0,33; 1,24]) (Abbildung 7, Abbildung 8).</p> <p>Wie die gesamte Population 2 (LEO Pharma GmbH 2017a) litt auch die ethnische Subgruppe der Kaukasier während 52 Wochen signifikant häufiger unter Brodalumab-Behandlung als unter Ustekinumab-Behandlung an Candidose des Oropharynx (OR [95%-KI]: 2,40 [1,11; 5,22]). In der ethnischen Subgruppe der Nicht-Kaukasier erkrankte kein Teilnehmer an Candidose des Oropharynx (Abbildung 9). Da in dieser Gruppe weniger als 10 Ereignisse auftraten, wird dieses Ergebnis nicht weiter interpretiert. Der Interaktionseffekt für den Effektschätzer RR war nicht signifikant ($p = 1,00$, Abbildung 10). Der dargestellte Subgruppeneffekt wird demnach als Zufallseffekt gewertet.</p> <div data-bbox="280 1010 1137 1398" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study</th> <th colspan="2">Brodalumab</th> <th colspan="2">Ustekinumab</th> <th rowspan="2">OR</th> <th rowspan="2">OR</th> <th rowspan="2">95%-CI</th> <th rowspan="2">Weight</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9">Nein</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>3</td> <td>47</td> <td>5</td> <td>86</td> <td></td> <td>1.10</td> <td>[0.25; 4.84]</td> <td>30.6%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>2</td> <td>38</td> <td>6</td> <td>73</td> <td></td> <td>0.62</td> <td>[0.12; 3.23]</td> <td>28.7%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>5</td> <td>85</td> <td>11</td> <td>159</td> <td></td> <td>0.85</td> <td>[0.28; 2.57]</td> <td>59.3%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.26$ ($p = 0.61$)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Ja</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>4</td> <td>50</td> <td>0</td> <td>82</td> <td></td> <td>15.97</td> <td>[0.84; 303.18]</td> <td>17.0%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>7</td> <td>45</td> <td>1</td> <td>73</td> <td></td> <td>13.26</td> <td>[1.57; 111.81]</td> <td>23.7%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>11</td> <td>95</td> <td>1</td> <td>155</td> <td></td> <td>14.14</td> <td>[2.51; 79.48]</td> <td>40.7%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.01$ ($p = 0.92$)</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>16</td> <td>180</td> <td>12</td> <td>314</td> <td></td> <td>2.65</td> <td>[0.55; 12.76]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: $I^2 = 61\%$, $\tau^2 = 1.527$, $\chi^2_3 = 7.75$ ($p = 0.05$)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: $z = 1.22$ ($p = 0.22$)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 7.21$, $df = 1$ ($p < 0.01$)</td> </tr> </tbody> </table> </div>	Study	Brodalumab		Ustekinumab		OR	OR	95%-CI	Weight	Events	Total	Events	Total	Nein									Amagine-2	3	47	5	86		1.10	[0.25; 4.84]	30.6%	Amagine-3	2	38	6	73		0.62	[0.12; 3.23]	28.7%	Random effects model	5	85	11	159		0.85	[0.28; 2.57]	59.3%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.26$ ($p = 0.61$)									Ja									Amagine-2	4	50	0	82		15.97	[0.84; 303.18]	17.0%	Amagine-3	7	45	1	73		13.26	[1.57; 111.81]	23.7%	Random effects model	11	95	1	155		14.14	[2.51; 79.48]	40.7%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.01$ ($p = 0.92$)									Random effects model	16	180	12	314		2.65	[0.55; 12.76]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 61\%$, $\tau^2 = 1.527$, $\chi^2_3 = 7.75$ ($p = 0.05$)									Test for overall effect: $z = 1.22$ ($p = 0.22$)									Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 7.21$, $df = 1$ ($p < 0.01$)									
Study	Brodalumab		Ustekinumab		OR	OR					95%-CI	Weight																																																																																																																																	
	Events	Total	Events	Total																																																																																																																																									
Nein																																																																																																																																													
Amagine-2	3	47	5	86		1.10	[0.25; 4.84]	30.6%																																																																																																																																					
Amagine-3	2	38	6	73		0.62	[0.12; 3.23]	28.7%																																																																																																																																					
Random effects model	5	85	11	159		0.85	[0.28; 2.57]	59.3%																																																																																																																																					
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.26$ ($p = 0.61$)																																																																																																																																													
Ja																																																																																																																																													
Amagine-2	4	50	0	82		15.97	[0.84; 303.18]	17.0%																																																																																																																																					
Amagine-3	7	45	1	73		13.26	[1.57; 111.81]	23.7%																																																																																																																																					
Random effects model	11	95	1	155		14.14	[2.51; 79.48]	40.7%																																																																																																																																					
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.01$ ($p = 0.92$)																																																																																																																																													
Random effects model	16	180	12	314		2.65	[0.55; 12.76]	100.0%																																																																																																																																					
Heterogeneity: $I^2 = 61\%$, $\tau^2 = 1.527$, $\chi^2_3 = 7.75$ ($p = 0.05$)																																																																																																																																													
Test for overall effect: $z = 1.22$ ($p = 0.22$)																																																																																																																																													
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 7.21$, $df = 1$ ($p < 0.01$)																																																																																																																																													

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																				
	<p>Abbildung 7: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen, Subgruppe Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2</p> <table border="1" data-bbox="286 646 1146 1034"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study</th> <th colspan="2">Brodalumab</th> <th colspan="2">Ustekinumab</th> <th rowspan="2">RR</th> <th rowspan="2">RR</th> <th rowspan="2">95%-CI</th> <th rowspan="2">Weight</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9">Nein</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>3</td> <td>47</td> <td>5</td> <td>86</td> <td></td> <td>1.10</td> <td>[0.27; 4.39]</td> <td>31.1%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>2</td> <td>38</td> <td>6</td> <td>73</td> <td></td> <td>0.64</td> <td>[0.14; 3.02]</td> <td>29.1%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>5</td> <td>85</td> <td>11</td> <td>159</td> <td></td> <td>0.86</td> <td>[0.31; 2.43]</td> <td>60.3%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.26$ ($p = 0.61$)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Ja</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>4</td> <td>50</td> <td>0</td> <td>82</td> <td></td> <td>14.70</td> <td>[0.81; 267.40]</td> <td>16.3%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>7</td> <td>45</td> <td>1</td> <td>73</td> <td></td> <td>11.36</td> <td>[1.44; 89.28]</td> <td>23.5%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>11</td> <td>95</td> <td>1</td> <td>155</td> <td></td> <td>12.38</td> <td>[2.31; 66.49]</td> <td>39.7%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: $I^2 = 61\%$, $\tau^2 = 1.355$, $\chi^2_2 = 7.64$ ($p = 0.05$)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Random effects model</td> </tr> <tr> <td></td> <td>16</td> <td>180</td> <td>12</td> <td>314</td> <td></td> <td>2.48</td> <td>[0.56; 10.98]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: $I^2 = 61\%$, $\tau^2 = 1.355$, $\chi^2_2 = 7.64$ ($p = 0.05$)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: $z = 1.19$ ($p = 0.23$)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 6.99$, $df = 1$ ($p < 0.01$)</td> </tr> </tbody> </table>	Study	Brodalumab		Ustekinumab		RR	RR	95%-CI	Weight	Events	Total	Events	Total	Nein									Amagine-2	3	47	5	86		1.10	[0.27; 4.39]	31.1%	Amagine-3	2	38	6	73		0.64	[0.14; 3.02]	29.1%	Random effects model	5	85	11	159		0.86	[0.31; 2.43]	60.3%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.26$ ($p = 0.61$)									Ja									Amagine-2	4	50	0	82		14.70	[0.81; 267.40]	16.3%	Amagine-3	7	45	1	73		11.36	[1.44; 89.28]	23.5%	Random effects model	11	95	1	155		12.38	[2.31; 66.49]	39.7%	Heterogeneity: $I^2 = 61\%$, $\tau^2 = 1.355$, $\chi^2_2 = 7.64$ ($p = 0.05$)									Random effects model										16	180	12	314		2.48	[0.56; 10.98]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 61\%$, $\tau^2 = 1.355$, $\chi^2_2 = 7.64$ ($p = 0.05$)									Test for overall effect: $z = 1.19$ ($p = 0.23$)									Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 6.99$, $df = 1$ ($p < 0.01$)									
Study	Brodalumab		Ustekinumab		RR	RR					95%-CI	Weight																																																																																																																																										
	Events	Total	Events	Total																																																																																																																																																		
Nein																																																																																																																																																						
Amagine-2	3	47	5	86		1.10	[0.27; 4.39]	31.1%																																																																																																																																														
Amagine-3	2	38	6	73		0.64	[0.14; 3.02]	29.1%																																																																																																																																														
Random effects model	5	85	11	159		0.86	[0.31; 2.43]	60.3%																																																																																																																																														
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.26$ ($p = 0.61$)																																																																																																																																																						
Ja																																																																																																																																																						
Amagine-2	4	50	0	82		14.70	[0.81; 267.40]	16.3%																																																																																																																																														
Amagine-3	7	45	1	73		11.36	[1.44; 89.28]	23.5%																																																																																																																																														
Random effects model	11	95	1	155		12.38	[2.31; 66.49]	39.7%																																																																																																																																														
Heterogeneity: $I^2 = 61\%$, $\tau^2 = 1.355$, $\chi^2_2 = 7.64$ ($p = 0.05$)																																																																																																																																																						
Random effects model																																																																																																																																																						
	16	180	12	314		2.48	[0.56; 10.98]	100.0%																																																																																																																																														
Heterogeneity: $I^2 = 61\%$, $\tau^2 = 1.355$, $\chi^2_2 = 7.64$ ($p = 0.05$)																																																																																																																																																						
Test for overall effect: $z = 1.19$ ($p = 0.23$)																																																																																																																																																						
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 6.99$, $df = 1$ ($p < 0.01$)																																																																																																																																																						

Abbildung 8: Ergebnisse der Metaanalyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen, Subgruppe Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																												
	<p>Abbildung 9: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit</p> <table border="1" data-bbox="286 491 1144 890"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study</th> <th colspan="2">Brodalumab</th> <th colspan="2">Ustekinumab</th> <th rowspan="2">OR</th> <th rowspan="2">95%-CI</th> <th rowspan="2">Weight</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Nicht-Kaukasier</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>0</td> <td>9</td> <td>0</td> <td>17</td> <td></td> <td></td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>13</td> <td></td> <td></td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>0</td> <td>13</td> <td>0</td> <td>30</td> <td></td> <td></td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Not applicable</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Kaukasier</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>7</td> <td>88</td> <td>5</td> <td>151</td> <td>2.52</td> <td>[0.78; 8.21]</td> <td>43.3%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>9</td> <td>79</td> <td>7</td> <td>133</td> <td>2.31</td> <td>[0.83; 6.48]</td> <td>56.7%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>16</td> <td>167</td> <td>12</td> <td>284</td> <td>2.40</td> <td>[1.11; 5.22]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.01$ ($p = 0.91$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Random effects model 16 180 12 314</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.01$ ($p = 0.91$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: $z = 2.21$ ($p = 0.03$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for subgroup differences: $\chi^2_0 = 0.00$, $df = 0$ ($p < 0.01$)</td> </tr> </tbody> </table> <p>zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen, Subgruppe Ethnie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2</p>	Study	Brodalumab		Ustekinumab		OR	95%-CI	Weight	Events	Total	Events	Total	Nicht-Kaukasier								Amagine-2	0	9	0	17			0.0%	Amagine-3	0	4	0	13			0.0%	Random effects model	0	13	0	30			0.0%	Heterogeneity: Not applicable								Kaukasier								Amagine-2	7	88	5	151	2.52	[0.78; 8.21]	43.3%	Amagine-3	9	79	7	133	2.31	[0.83; 6.48]	56.7%	Random effects model	16	167	12	284	2.40	[1.11; 5.22]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.01$ ($p = 0.91$)								Random effects model 16 180 12 314								Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.01$ ($p = 0.91$)								Test for overall effect: $z = 2.21$ ($p = 0.03$)								Test for subgroup differences: $\chi^2_0 = 0.00$, $df = 0$ ($p < 0.01$)								
Study	Brodalumab		Ustekinumab		OR	95%-CI				Weight																																																																																																																				
	Events	Total	Events	Total																																																																																																																										
Nicht-Kaukasier																																																																																																																														
Amagine-2	0	9	0	17			0.0%																																																																																																																							
Amagine-3	0	4	0	13			0.0%																																																																																																																							
Random effects model	0	13	0	30			0.0%																																																																																																																							
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																														
Kaukasier																																																																																																																														
Amagine-2	7	88	5	151	2.52	[0.78; 8.21]	43.3%																																																																																																																							
Amagine-3	9	79	7	133	2.31	[0.83; 6.48]	56.7%																																																																																																																							
Random effects model	16	167	12	284	2.40	[1.11; 5.22]	100.0%																																																																																																																							
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.01$ ($p = 0.91$)																																																																																																																														
Random effects model 16 180 12 314																																																																																																																														
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.01$ ($p = 0.91$)																																																																																																																														
Test for overall effect: $z = 2.21$ ($p = 0.03$)																																																																																																																														
Test for subgroup differences: $\chi^2_0 = 0.00$, $df = 0$ ($p < 0.01$)																																																																																																																														

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																					
	<div data-bbox="286 481 1146 880" data-label="Figure"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Brodalumab</th> <th>Ustekinumab</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>RR</th> <th>RR</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="11">Nicht-Kaukasier</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td></td> <td></td> <td>0</td> <td>9</td> <td>0</td> <td>17</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td></td> <td></td> <td>0</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>13</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td></td> <td></td> <td>0</td> <td>13</td> <td>0</td> <td>30</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: Not applicable</td> </tr> <tr> <td colspan="11">Kaukasier</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td></td> <td></td> <td>7</td> <td>88</td> <td>5</td> <td>151</td> <td></td> <td>2.40</td> <td>[0.79; 7.34]</td> <td>41.8%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td></td> <td></td> <td>9</td> <td>79</td> <td>7</td> <td>133</td> <td></td> <td>2.16</td> <td>[0.84; 5.58]</td> <td>58.2%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td></td> <td></td> <td>16</td> <td>167</td> <td>12</td> <td>284</td> <td></td> <td>2.26</td> <td>[1.10; 4.66]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.02$ ($p = 0.89$)</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td></td> <td></td> <td>16</td> <td>180</td> <td>12</td> <td>314</td> <td></td> <td>2.26</td> <td>[1.10; 4.66]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.02$ ($p = 0.89$)</td> </tr> <tr> <td colspan="11">Test for overall effect: $z = 2.21$ ($p = 0.03$)</td> </tr> <tr> <td colspan="11">Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 0.00$, $df = 0$ ($p = 1.00$)</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p data-bbox="273 890 1146 1013">Abbildung 10: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen, Subgruppe Ethnie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2</p> <p data-bbox="273 1088 555 1120">Zusammenfassung</p> <p data-bbox="273 1136 1131 1337">Für Endpunkte der Effektivität (PASI100, PASI90, PASI75, sPGA, NAPS) und Lebensqualität (DLQI), sowie allgemeine UE (Gesamtrate UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, Studienabbrüche aufgrund von UE, Tödliche UE) wurden keine signifikanten Interaktionseffekte für die definierten Subgruppen festgestellt.</p> <p data-bbox="273 1353 1025 1385">Für bestimmte UE von besonderem Interesse ließen sich</p>	Study	Brodalumab	Ustekinumab	Events	Total	Events	Total	RR	RR	95%-CI	Weight	Nicht-Kaukasier											Amagine-2			0	9	0	17				0.0%	Amagine-3			0	4	0	13				0.0%	Random effects model			0	13	0	30				0.0%	Heterogeneity: Not applicable											Kaukasier											Amagine-2			7	88	5	151		2.40	[0.79; 7.34]	41.8%	Amagine-3			9	79	7	133		2.16	[0.84; 5.58]	58.2%	Random effects model			16	167	12	284		2.26	[1.10; 4.66]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.02$ ($p = 0.89$)											Random effects model			16	180	12	314		2.26	[1.10; 4.66]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.02$ ($p = 0.89$)											Test for overall effect: $z = 2.21$ ($p = 0.03$)											Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 0.00$, $df = 0$ ($p = 1.00$)											
Study	Brodalumab	Ustekinumab	Events	Total	Events	Total	RR	RR	95%-CI	Weight																																																																																																																																																													
Nicht-Kaukasier																																																																																																																																																																							
Amagine-2			0	9	0	17				0.0%																																																																																																																																																													
Amagine-3			0	4	0	13				0.0%																																																																																																																																																													
Random effects model			0	13	0	30				0.0%																																																																																																																																																													
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																																																							
Kaukasier																																																																																																																																																																							
Amagine-2			7	88	5	151		2.40	[0.79; 7.34]	41.8%																																																																																																																																																													
Amagine-3			9	79	7	133		2.16	[0.84; 5.58]	58.2%																																																																																																																																																													
Random effects model			16	167	12	284		2.26	[1.10; 4.66]	100.0%																																																																																																																																																													
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.02$ ($p = 0.89$)																																																																																																																																																																							
Random effects model			16	180	12	314		2.26	[1.10; 4.66]	100.0%																																																																																																																																																													
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.02$ ($p = 0.89$)																																																																																																																																																																							
Test for overall effect: $z = 2.21$ ($p = 0.03$)																																																																																																																																																																							
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 0.00$, $df = 0$ ($p = 1.00$)																																																																																																																																																																							

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikante Interaktionseffekte zwischen Behandlung und Subgruppen erkennen.</p> <p>Wie in der gesamten Population 2 (LEO Pharma GmbH 2017a) erlebten Teilnehmer < 65 Jahren erlebten während 52 Wochen unter Brodalumab-Behandlung signifikant häufiger Hypersensibilität als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 9,27 [2,00; 43,01]; RR [95%-KI]: 8,77 [1,94; 39,70]). Bei Teilnehmern ≥ 65 Jahren dagegen traten über beide Studien und Behandlungsarme hinweg weniger als 10 Ereignisse auf (n=1 unter Ustekinumab), so dass die Ergebnisse für diese Altersgruppe nicht interpretiert werden (<i>Abbildung 3, Abbildung 4</i>).</p> <p>Teilnehmer mit vorheriger Nutzung von Biologika dagegen litten unter Brodalumab-Behandlung signifikant häufiger an Erkrankungen des Nervensystems als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 2,73 [1,28; 5,83], RR [95%-KI]: 2,38 [1,24; 4,60]). Dies entspricht dem numerischen, jedoch nicht-signifikanten Nachteil unter Brodalumab-Behandlung bezüglich Erkrankungen des Nervensystems, der sich auf Ebene der gesamten Population 2 zeigte (LEO Pharma GmbH 2017a).</p> <p>Teilnehmer ohne vorherige Nutzung von Biologika dagegen litten während 52 Wochen unter Brodalumab-Behandlung numerisch seltener an Erkrankungen des Nervensystems als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 0,57 [0,26; 1,26], RR [95%-KI]: 0,64 [0,33; 1,24]) (<i>Abbildung 5, Abbildung 6</i>).</p> <p>Wie in der gesamten Population 2 (LEO Pharma GmbH 2017a) litten Teilnehmer mit vorheriger Nutzung von Biologika während 52</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wochen unter Brodalumab-Behandlung signifikant häufiger an Candidose des Oropharynx als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 14,14 [2,51; 79,48], RR [95%-KI]: 2,38 [1,24; 4,60]). Teilnehmer ohne vorherige Nutzung von Biologika erkrankten dagegen unter Brodalumab-Behandlung numerisch seltener an Candidose des Oropharynx als unter Ustekinumab-Behandlung (OR [95%-KI]: 0,85 [0,28; 2,57], RR [95%-KI]: 0,64 [0,33; 1,24]) (Abbildung 7, Abbildung 8).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine Änderung vorgeschlagen.</p>	
S. 8, Zeilen 26–30, S. 57, Zeile 36–37 und S. 68, Zeile 1 –5	<p><u>Anmerkung 4:</u> Zur Darstellung des patientenberichteten Endpunkts PSI</p> <p>IQWiG Dossierbewertung</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass, obhin Daten zur patientenberichteten Symptomatik in Form des patientenrelevanten Psoriasis Symptom Inventory (PSI) vorliegen, diese nicht in Modul 4A dargestellt wurden. Daher könne der PSI insgesamt nicht bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>„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</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.“</p> <p>„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.“</p> <p>Position LEO Pharma</p> <p>LEO Pharma möchte im Folgenden die Analysen zum PSI in der Teilpopulation 2 nachreichen und sieht darin einen weiteren Beleg für einen Zusatznutzen von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab.</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Der PSI ist ein patientenberichteter Endpunkt, der die Schwere der Psoriasis anhand der Symptome Jucken, Rötung, Abschuppung, Brennen, Stechen, Rissbildung, und Schmerzen auf der Haut misst. Der Patient bewertete den Schweregrad jedes Symptoms in den</p>	<p><i>Siehe Seite 51</i></p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht schwer) bis 4 (sehr schwer). Der Gesamtwert konnte insgesamt von 0–32 reichen, wobei ein höherer Gesamtwert eine stärkere Ausprägung der Krankheit reflektierte. Als Antwortkriterium für Analysen wurde ein PSI Gesamtwert ≤ 8 mit keinem Element > 1 herangezogen.</p> <p>Der PSI ist ein valides und zuverlässiges Instrument in Psoriasis-Populationen jeden Schweregrades, sowie in Populationen mit moderater bis schwerer Psoriasis (Bushnell et al. 2013; Revicki et al. 2014; Viswanathan et al. 2017). Das PSI Antwortkriterium „PSI Gesamtwert ≤ 8 mit keinem Element > 1“ zeigte eine gute Übereinstimmung mit entsprechenden PASI, sPGA und DLQI Antwortkriterien (Viswanathan et al. 2017). Als valider patientenberichteter Endpunkt stellt der PSI einen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>Verzerrungspotential</p> <p>Basierend auf den oben im Nutzendossier und in vorigen Anmerkungen beschriebenen Ausführungen wird das Verzerrungspotential auf Studienebene (AMAGINE-2 und AMAGINE-3) weiterhin als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Es wurden für Brodalumab alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die sowohl zu Studienbeginn als auch zu Woche 12 in den Arm Brodalumab 210 mg randomisiert wurden. Für Ustekinumab wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen. Es erfolgte eine Aufteilung nach der jeweiligen Population. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Es lagen keine</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>sonstigen Aspekte vor. Damit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft (Tabelle 1).</p> <p>Ergebnisse</p> <p><u>Veränderung im PSI zu Woche 52</u></p> <p>In der Teilpopulation unter Fragestellung 2 zeigte sich bezüglich der Veränderung im PSI zu Woche 52 in der Metaanalyse mit zufälligen Effekten ein signifikanter Vorteil von Brodalumab zu Ustekinumab, mit einer LS-MWD [95 %-KI] von -2,88 [-4,21; -1,55] und eine klinisch relevante Änderung mit einer SMD [95 %- KI] von -0,43 [-0,63; -0,22] (Abbildung 11, Abbildung 12). In den Einzelstudien zeigte sich ein ebenso signifikanter Effekt für AMAGINE-2, und ein numerisch gleichgerichteter Effekt für AMAGINE-3 (Tabelle 2).</p> <p>Abbildung 11: Ergebnisse der Metaanalyse der Mittelwertsdifferenz,</p> <div data-bbox="297 967 1135 1267" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>LS-MWD</caption> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Weight</th> <th>Mean Difference</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>64.30%</td> <td>-2.96</td> <td>[-4.62, -1.31]</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>35.70%</td> <td>-2.73</td> <td>[-4.95, -0.50]</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>100.00%</td> <td>-2.88</td> <td>[-4.21, -1.55]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $I^2=0\%$, $\tau^2<0.0001$, $p=0.87$</p> </div> <p>Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im PSI von Baseline zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung 2</p>	Study	Weight	Mean Difference	95% CI	Amagine-2	64.30%	-2.96	[-4.62, -1.31]	Amagine-3	35.70%	-2.73	[-4.95, -0.50]	Random effects model	100.00%	-2.88	[-4.21, -1.55]	
Study	Weight	Mean Difference	95% CI															
Amagine-2	64.30%	-2.96	[-4.62, -1.31]															
Amagine-3	35.70%	-2.73	[-4.95, -0.50]															
Random effects model	100.00%	-2.88	[-4.21, -1.55]															

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<div data-bbox="295 475 1137 769" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>SMD Data</caption> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Weight</th> <th>SMD</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>54.02%</td> <td>-0.50</td> <td>[-0.78, -0.22]</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>45.98%</td> <td>-0.34</td> <td>[-0.64, -0.04]</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>100.00%</td> <td>-0.43</td> <td>[-0.63, -0.22]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $I^2=0\%$, $\tau^2<0.0001$, $p=0.43$</p> </div> <p data-bbox="273 794 1137 912">Abbildung 12: Ergebnisse der Metaanalyse der standardisierten Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im PSI von Baseline zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung 2</p> <p data-bbox="273 986 779 1018"><u>PSI-Responderanalysen zu Woche 52</u></p> <p data-bbox="273 1034 1160 1168">In der Teilpopulation unter Fragestellung 2 erreichten in der Metaanalyse mit zufälligen Effekten signifikant mehr Teilnehmer unter Brodalumab-Behandlung nach 52 Wochen ein Therapieansprechen als unter Ustekinumab-Behandlung.</p> <p data-bbox="273 1184 1160 1375">Die PSI-Ansprechraten zeigten nach 52 Wochen in der Metaanalyse mit zufälligen Effekten einen signifikanten Vorteil einer Brodalumab-Behandlung gegenüber Ustekinumab-Behandlung mit einem RR von 1,35 (95 %-KI [1,07; 1,69]) und einem OR von 1,62 (95%-KI [1,11; 2,35]) (Abbildung 13; Abbildung 14). Dabei erreichten nach 52 Wochen 44,4 % der Patienten, die mit</p>	Study	Weight	SMD	95% CI	Amagine-2	54.02%	-0.50	[-0.78, -0.22]	Amagine-3	45.98%	-0.34	[-0.64, -0.04]	Random effects model	100.00%	-0.43	[-0.63, -0.22]	
Study	Weight	SMD	95% CI															
Amagine-2	54.02%	-0.50	[-0.78, -0.22]															
Amagine-3	45.98%	-0.34	[-0.64, -0.04]															
Random effects model	100.00%	-0.43	[-0.63, -0.22]															

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																
	<p>Brodalumab behandelt wurden, einen PSI-Gesamtwert von ≤ 8 mit keinem Element > 1 und 33,1 % der Patienten, die mit Ustekinumab behandelt wurden. In den Einzelstudien konnte nur in der Studie AMAGINE-2 ein signifikanter Vorteil für Brodalumab gezeigt werden, während der Effekt in der Studie AMAGINE-3 zwar gleichgerichtet war, jedoch nicht signifikant blieb (Tabelle 3).</p> <div data-bbox="293 730 1128 1015" data-label="Figure"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Brodalumab Events</th> <th>Brodalumab Total</th> <th>Ustekinumab Events</th> <th>Ustekinumab Total</th> <th>OR</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>46</td> <td>97</td> <td>54</td> <td>168</td> <td>1.90</td> <td>[1.14; 3.18]</td> <td>53.9%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>34</td> <td>83</td> <td>50</td> <td>146</td> <td>1.33</td> <td>[0.76; 2.32]</td> <td>46.1%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>80</td> <td>180</td> <td>104</td> <td>314</td> <td>1.62</td> <td>[1.11; 2.35]</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.35$</p> </div> <p>Abbildung 13: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PSI Responder Analysen (Erreichen eines PSI Gesamtwertes ≤ 8 mit keinem Element > 1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung 2</p>	Study	Brodalumab Events	Brodalumab Total	Ustekinumab Events	Ustekinumab Total	OR	95%-CI	Weight	Amagine-2	46	97	54	168	1.90	[1.14; 3.18]	53.9%	Amagine-3	34	83	50	146	1.33	[0.76; 2.32]	46.1%	Random effects model	80	180	104	314	1.62	[1.11; 2.35]	100.0%	
Study	Brodalumab Events	Brodalumab Total	Ustekinumab Events	Ustekinumab Total	OR	95%-CI	Weight																											
Amagine-2	46	97	54	168	1.90	[1.14; 3.18]	53.9%																											
Amagine-3	34	83	50	146	1.33	[0.76; 2.32]	46.1%																											
Random effects model	80	180	104	314	1.62	[1.11; 2.35]	100.0%																											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<div data-bbox="293 486 1133 769" data-label="Figure"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th colspan="2">Brodalumab</th> <th colspan="2">Ustekinumab</th> <th>RR</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>46</td> <td>97</td> <td>54</td> <td>168</td> <td>1.48</td> <td>[1.09; 2.00]</td> <td>56.0%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>34</td> <td>83</td> <td>50</td> <td>146</td> <td>1.20</td> <td>[0.85; 1.68]</td> <td>44.0%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>80</td> <td>180</td> <td>104</td> <td>314</td> <td>1.35</td> <td>[1.07; 1.69]</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.37$</p> </div> <p data-bbox="280 790 1142 917">Abbildung 14: Ergebnisse der Metaanalyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PSI Responder Analysen (Erreichen eines PSI Gesamtwertes ≤ 8 mit keinem Element >1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung 2</p> <p data-bbox="280 981 548 1013"><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p data-bbox="280 1029 1153 1332">Im Folgenden erfolgt gemäß den Forderungen des IQWiG eine „Bewertung der Subgruppen basierend auf den Subgruppendaten aus allen Studien gemeinsam“(IQWiG 2017). Dafür wurden zuerst die p-Werte des Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe auf Ebene der Metaanalyse mit zufälligen Effekten der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 zu Woche 52 betrachtet (<i>Tabelle 4</i>). Für Subgruppen mit einem Interaktionseffekt mit $p < 0,05$ wurden anschließend die Ergebnisse der Metaanalysen mit zufälligen Effekten dargestellt.</p> <p data-bbox="280 1356 1142 1388">Für den Endpunkt Veränderung des PSI zu Woche 52 zeigten sich</p>	Study	Brodalumab		Ustekinumab		RR	95%-CI	Weight		Events	Total	Events	Total				Amagine-2	46	97	54	168	1.48	[1.09; 2.00]	56.0%	Amagine-3	34	83	50	146	1.20	[0.85; 1.68]	44.0%	Random effects model	80	180	104	314	1.35	[1.07; 1.69]	100.0%	
Study	Brodalumab		Ustekinumab		RR	95%-CI	Weight																																			
	Events	Total	Events	Total																																						
Amagine-2	46	97	54	168	1.48	[1.09; 2.00]	56.0%																																			
Amagine-3	34	83	50	146	1.20	[0.85; 1.68]	44.0%																																			
Random effects model	80	180	104	314	1.35	[1.07; 1.69]	100.0%																																			

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Subgruppe Gewicht ein signifikanter Interaktionseffekt mit der Behandlung bezüglich SMD ($p < 0,01$), nicht jedoch bezüglich LS-MWD ($p = 0,14$). Während sich für die Gewichtsgruppe ≤ 100 kg wie auf Ebene der gesamten Population 2 eine klinisch relevante Veränderung des PSI nach 52 Wochen zugunsten von Brodalumab zeigte (SMD [95 %-KI]: -0,61 [-0,86; -0,37]), zeigte sich die Veränderung für die Gewichtsgruppe > 100 kg numerisch entgegengesetzt, jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95 %-KI]: 0,20 [-0,24; 0,64]). Da der Subgruppentest χ^2 nicht für beide Effektschätzer SMD und LS-MWD signifikant war, wird der dargestellte Subgruppeneffekt als Zufallseffekt gewertet (<i>Abbildung 15, Abbildung 16</i>).</p> <p>Für PSI-Responderanalysen zeigte sich für Altersgruppen ein signifikanter Interaktionseffekt ($p = 0,03$ für OR; $p = 0,03$ für RR). Wie auf Ebene der gesamten Population 2 zeigten in der Altersgruppe < 65 Jahre mehr Teilnehmer unter Brodalumab-Behandlung ein PSI-Ansprechen als unter Ustekinumab-Behandlung (signifikant für OR [95 %-KI]: 1,77 [1,18; 2,67]; nicht signifikant für RR [95 %-KI]: 1,19 [0,80; 1,76]). In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigten numerisch weniger Teilnehmer ein PSI-Ansprechen, dieser Effekt war jedoch für beide Effektschätzer nicht signifikant (OR [95 %-KI]: 0,27 [0,05; 1,46]; RR [95 %-KI]: 0,59 [0,28; 1,27]) (<i>Abbildung 17, Abbildung 18</i>).</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

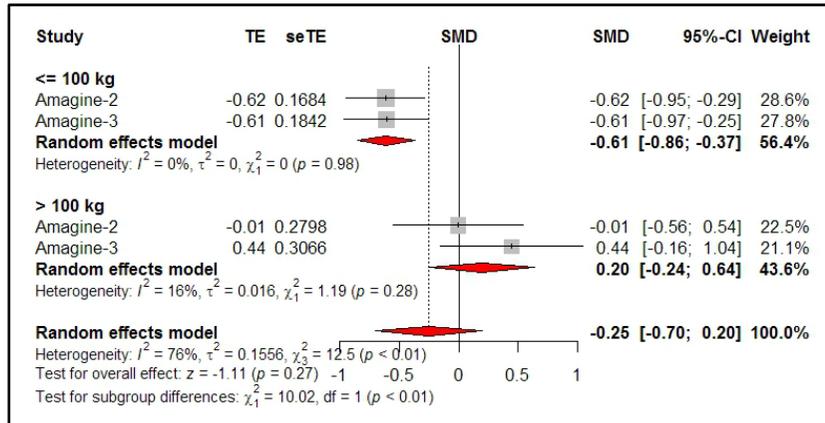
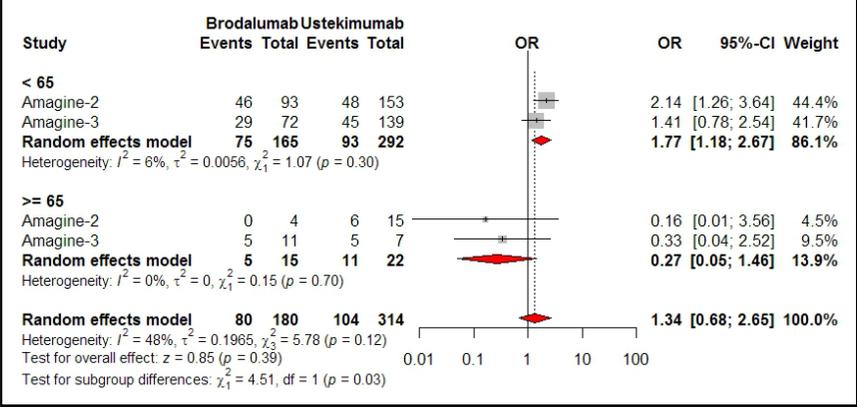


Abbildung 15: Ergebnisse der Metaanalyse der standardisierten Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im PSI von Baseline zu Woche 52, Subgruppe Gewicht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																									
	<div data-bbox="295 459 1137 877" data-label="Figure"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>TE</th> <th>seTE</th> <th>LS-MWD</th> <th>MD</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><= 100 kg</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>-3.08</td> <td>1.0390</td> <td></td> <td>-3.08</td> <td>[-5.12; -1.04]</td> <td>30.2%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>-4.62</td> <td>1.2533</td> <td></td> <td>-4.62</td> <td>[-7.08; -2.16]</td> <td>27.9%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-3.71</td> <td>[-5.27; -2.14]</td> <td>58.1%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.9$ ($p = 0.34$)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">> 100 kg</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>-1.95</td> <td>1.5870</td> <td></td> <td>-1.95</td> <td>[-5.06; 1.16]</td> <td>24.3%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>3.59</td> <td>2.3048</td> <td></td> <td>3.59</td> <td>[-0.93; 8.11]</td> <td>17.6%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.57</td> <td>[-4.84; 5.97]</td> <td>41.9%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: $I^2 = 75\%$, $\tau^2 = 11.44$, $\chi^2_2 = 3.92$ ($p = 0.05$)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Random effects model</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: $I^2 = 70\%$, $\tau^2 = 4.858$, $\chi^2_3 = 10.14$ ($p = 0.02$)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Test for overall effect: $z = -1.54$ ($p = 0.12$)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 2.21$, $df = 1$ ($p = 0.14$)</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p data-bbox="273 893 1108 1018">Abbildung 16: Ergebnisse der Metaanalyse der Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im PSI von Baseline zu Woche 52, Subgruppe Gewicht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2</p>	Study	TE	seTE	LS-MWD	MD	95%-CI	Weight	<= 100 kg							Amagine-2	-3.08	1.0390		-3.08	[-5.12; -1.04]	30.2%	Amagine-3	-4.62	1.2533		-4.62	[-7.08; -2.16]	27.9%	Random effects model				-3.71	[-5.27; -2.14]	58.1%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.9$ ($p = 0.34$)							> 100 kg							Amagine-2	-1.95	1.5870		-1.95	[-5.06; 1.16]	24.3%	Amagine-3	3.59	2.3048		3.59	[-0.93; 8.11]	17.6%	Random effects model				0.57	[-4.84; 5.97]	41.9%	Heterogeneity: $I^2 = 75\%$, $\tau^2 = 11.44$, $\chi^2_2 = 3.92$ ($p = 0.05$)							Random effects model							Heterogeneity: $I^2 = 70\%$, $\tau^2 = 4.858$, $\chi^2_3 = 10.14$ ($p = 0.02$)							Test for overall effect: $z = -1.54$ ($p = 0.12$)							Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 2.21$, $df = 1$ ($p = 0.14$)							
Study	TE	seTE	LS-MWD	MD	95%-CI	Weight																																																																																																					
<= 100 kg																																																																																																											
Amagine-2	-3.08	1.0390		-3.08	[-5.12; -1.04]	30.2%																																																																																																					
Amagine-3	-4.62	1.2533		-4.62	[-7.08; -2.16]	27.9%																																																																																																					
Random effects model				-3.71	[-5.27; -2.14]	58.1%																																																																																																					
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.9$ ($p = 0.34$)																																																																																																											
> 100 kg																																																																																																											
Amagine-2	-1.95	1.5870		-1.95	[-5.06; 1.16]	24.3%																																																																																																					
Amagine-3	3.59	2.3048		3.59	[-0.93; 8.11]	17.6%																																																																																																					
Random effects model				0.57	[-4.84; 5.97]	41.9%																																																																																																					
Heterogeneity: $I^2 = 75\%$, $\tau^2 = 11.44$, $\chi^2_2 = 3.92$ ($p = 0.05$)																																																																																																											
Random effects model																																																																																																											
Heterogeneity: $I^2 = 70\%$, $\tau^2 = 4.858$, $\chi^2_3 = 10.14$ ($p = 0.02$)																																																																																																											
Test for overall effect: $z = -1.54$ ($p = 0.12$)																																																																																																											
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 2.21$, $df = 1$ ($p = 0.14$)																																																																																																											

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																
	 <table border="1" data-bbox="280 462 1137 869"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th colspan="2">Brodalumab</th> <th colspan="2">Ustekinumab</th> <th>OR</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">< 65</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>46</td> <td>93</td> <td>48</td> <td>153</td> <td>2.14</td> <td>[1.26; 3.64]</td> <td>44.4%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>29</td> <td>72</td> <td>45</td> <td>139</td> <td>1.41</td> <td>[0.78; 2.54]</td> <td>41.7%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>75</td> <td>165</td> <td>93</td> <td>292</td> <td>1.77</td> <td>[1.18; 2.67]</td> <td>86.1%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 6\%$, $\tau^2 = 0.0056$, $\chi^2_1 = 1.07$ ($p = 0.30$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">>= 65</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>15</td> <td>0.16</td> <td>[0.01; 3.56]</td> <td>4.5%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>5</td> <td>11</td> <td>5</td> <td>7</td> <td>0.33</td> <td>[0.04; 2.52]</td> <td>9.5%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>5</td> <td>15</td> <td>11</td> <td>22</td> <td>0.27</td> <td>[0.05; 1.46]</td> <td>13.9%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.15$ ($p = 0.70$)</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>80</td> <td>180</td> <td>104</td> <td>314</td> <td>1.34</td> <td>[0.68; 2.65]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: $I^2 = 48\%$, $\tau^2 = 0.1965$, $\chi^2_3 = 5.78$ ($p = 0.12$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: $z = 0.85$ ($p = 0.39$)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 4.51$, $df = 1$ ($p = 0.03$)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="280 933 1137 1085">Abbildung 17: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PSI Responder Analysen (Erreichen eines PSI Gesamtwerts ≤ 8 mit keinem Element > 1) zu Woche 52, Subgruppe Altersgruppen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2</p>	Study	Brodalumab		Ustekinumab		OR	95%-CI	Weight		Events	Total	Events	Total				< 65								Amagine-2	46	93	48	153	2.14	[1.26; 3.64]	44.4%	Amagine-3	29	72	45	139	1.41	[0.78; 2.54]	41.7%	Random effects model	75	165	93	292	1.77	[1.18; 2.67]	86.1%	Heterogeneity: $I^2 = 6\%$, $\tau^2 = 0.0056$, $\chi^2_1 = 1.07$ ($p = 0.30$)								>= 65								Amagine-2	0	4	6	15	0.16	[0.01; 3.56]	4.5%	Amagine-3	5	11	5	7	0.33	[0.04; 2.52]	9.5%	Random effects model	5	15	11	22	0.27	[0.05; 1.46]	13.9%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.15$ ($p = 0.70$)								Random effects model	80	180	104	314	1.34	[0.68; 2.65]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 48\%$, $\tau^2 = 0.1965$, $\chi^2_3 = 5.78$ ($p = 0.12$)								Test for overall effect: $z = 0.85$ ($p = 0.39$)								Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 4.51$, $df = 1$ ($p = 0.03$)								
Study	Brodalumab		Ustekinumab		OR	95%-CI	Weight																																																																																																																											
	Events	Total	Events	Total																																																																																																																														
< 65																																																																																																																																		
Amagine-2	46	93	48	153	2.14	[1.26; 3.64]	44.4%																																																																																																																											
Amagine-3	29	72	45	139	1.41	[0.78; 2.54]	41.7%																																																																																																																											
Random effects model	75	165	93	292	1.77	[1.18; 2.67]	86.1%																																																																																																																											
Heterogeneity: $I^2 = 6\%$, $\tau^2 = 0.0056$, $\chi^2_1 = 1.07$ ($p = 0.30$)																																																																																																																																		
>= 65																																																																																																																																		
Amagine-2	0	4	6	15	0.16	[0.01; 3.56]	4.5%																																																																																																																											
Amagine-3	5	11	5	7	0.33	[0.04; 2.52]	9.5%																																																																																																																											
Random effects model	5	15	11	22	0.27	[0.05; 1.46]	13.9%																																																																																																																											
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.15$ ($p = 0.70$)																																																																																																																																		
Random effects model	80	180	104	314	1.34	[0.68; 2.65]	100.0%																																																																																																																											
Heterogeneity: $I^2 = 48\%$, $\tau^2 = 0.1965$, $\chi^2_3 = 5.78$ ($p = 0.12$)																																																																																																																																		
Test for overall effect: $z = 0.85$ ($p = 0.39$)																																																																																																																																		
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 4.51$, $df = 1$ ($p = 0.03$)																																																																																																																																		

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																
	<div data-bbox="293 469 1151 868" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th colspan="2">Brodalumab</th> <th colspan="2">Ustekinumab</th> <th>RR</th> <th>RR</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9">< 65</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>46</td> <td>93</td> <td>48</td> <td>153</td> <td></td> <td>1.58</td> <td>[1.15; 2.15]</td> <td>42.5%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>29</td> <td>72</td> <td>45</td> <td>139</td> <td></td> <td>1.24</td> <td>[0.86; 1.80]</td> <td>38.3%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>75</td> <td>165</td> <td>93</td> <td>292</td> <td></td> <td>1.43</td> <td>[1.13; 1.81]</td> <td>80.8%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.92$ ($p = 0.34$)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">>= 65</td> </tr> <tr> <td>Amagine-2</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>15</td> <td></td> <td>0.26</td> <td>[0.02; 3.86]</td> <td>2.1%</td> </tr> <tr> <td>Amagine-3</td> <td>5</td> <td>11</td> <td>5</td> <td>7</td> <td></td> <td>0.64</td> <td>[0.29; 1.41]</td> <td>17.1%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>5</td> <td>15</td> <td>11</td> <td>22</td> <td></td> <td>0.59</td> <td>[0.28; 1.27]</td> <td>19.2%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.54$ ($p = 0.46$)</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>80</td> <td>180</td> <td>104</td> <td>314</td> <td></td> <td>1.19</td> <td>[0.80; 1.76]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: $I^2 = 49\%$, $\tau^2 = 0.0699$, $\chi^2_3 = 5.93$ ($p = 0.11$)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: $z = 0.86$ ($p = 0.39$)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 4.63$, $df = 1$ ($p = 0.03$)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 18: Ergebnisse der Metaanalyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PSI Responder Analysen (Erreichen eines PSI Gesamtwerts ≤ 8 mit keinem Element > 1) zu Woche 52, Subgruppe Altersgruppen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2</p> <p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>In der Teilpopulation unter Fragestellung 2 zeigte sich bezüglich der Veränderung im PSI zu Woche 52 in der Metaanalyse mit zufälligen Effekten ein signifikanter Vorteil von Brodalumab zu Ustekinumab, mit einer LS-MWD [95 %-KI] von -2,88 [-4,21; -1,55] und eine klinisch relevanten Änderung mit einer SMD [95 %-KI] von -0,43 [-0,63; -0,22] (Abbildung 11, Abbildung 12).</p> </div>	Study	Brodalumab		Ustekinumab		RR	RR	95%-CI	Weight		Events	Total	Events	Total					< 65									Amagine-2	46	93	48	153		1.58	[1.15; 2.15]	42.5%	Amagine-3	29	72	45	139		1.24	[0.86; 1.80]	38.3%	Random effects model	75	165	93	292		1.43	[1.13; 1.81]	80.8%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.92$ ($p = 0.34$)									>= 65									Amagine-2	0	4	6	15		0.26	[0.02; 3.86]	2.1%	Amagine-3	5	11	5	7		0.64	[0.29; 1.41]	17.1%	Random effects model	5	15	11	22		0.59	[0.28; 1.27]	19.2%	Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.54$ ($p = 0.46$)									Random effects model	80	180	104	314		1.19	[0.80; 1.76]	100.0%	Heterogeneity: $I^2 = 49\%$, $\tau^2 = 0.0699$, $\chi^2_3 = 5.93$ ($p = 0.11$)									Test for overall effect: $z = 0.86$ ($p = 0.39$)									Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 4.63$, $df = 1$ ($p = 0.03$)									
Study	Brodalumab		Ustekinumab		RR	RR	95%-CI	Weight																																																																																																																																										
	Events	Total	Events	Total																																																																																																																																														
< 65																																																																																																																																																		
Amagine-2	46	93	48	153		1.58	[1.15; 2.15]	42.5%																																																																																																																																										
Amagine-3	29	72	45	139		1.24	[0.86; 1.80]	38.3%																																																																																																																																										
Random effects model	75	165	93	292		1.43	[1.13; 1.81]	80.8%																																																																																																																																										
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.92$ ($p = 0.34$)																																																																																																																																																		
>= 65																																																																																																																																																		
Amagine-2	0	4	6	15		0.26	[0.02; 3.86]	2.1%																																																																																																																																										
Amagine-3	5	11	5	7		0.64	[0.29; 1.41]	17.1%																																																																																																																																										
Random effects model	5	15	11	22		0.59	[0.28; 1.27]	19.2%																																																																																																																																										
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_1 = 0.54$ ($p = 0.46$)																																																																																																																																																		
Random effects model	80	180	104	314		1.19	[0.80; 1.76]	100.0%																																																																																																																																										
Heterogeneity: $I^2 = 49\%$, $\tau^2 = 0.0699$, $\chi^2_3 = 5.93$ ($p = 0.11$)																																																																																																																																																		
Test for overall effect: $z = 0.86$ ($p = 0.39$)																																																																																																																																																		
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 4.63$, $df = 1$ ($p = 0.03$)																																																																																																																																																		

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die PSI-Ansprechraten zeigten nach Woche 52 in der Metaanalyse mit zufälligen Effekten einen signifikanten Vorteil von Brodalumab gegenüber Ustekinumab mit einem RR von 1,35 (95 %-KI [1,07; 1,69]) und einem OR von 1,62 (95%-KI [1,11; 2,35]) (Abbildung 13; Abbildung 14).</p> <p>Wie auf Ebene der gesamten Population 2 zeigten in der Altersgruppe < 65 Jahre mehr Teilnehmer unter Brodalumab-Behandlung ein PSI-Ansprechen als unter Ustekinumab-Behandlung (signifikant für OR [95 %-KI]: 1,77 [1,18; 2,67]; nicht signifikant für RR [95 %-KI]: 1,19 [0,80; 1,76]). In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigten numerisch weniger Teilnehmer ein PSI-Ansprechen, dieser Effekt war jedoch für beide Effektschätzer nicht signifikant (OR [95 %-KI]: 0,27 [0,05; 1,46]; RR [95 %-KI]: 0,59 [0,28; 1,27]) (Abbildung 17, Abbildung 18).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei dem patientenberichteten Endpunkt PSI zeigt sich in der Metaanalyse mit zufälligen Effekten in der Teilpopulation unter der Fragestellung 2 ein statistisch signifikanter Vorteil von Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab. Da das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft wurde, kann dieser für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 47, Zeilen 1 – 27</p> <p>S. 47, Zeile 28 bis</p> <p>S. 48 Zeile 28</p>	<p>Anmerkung 5: Zu Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs</p> <p>1. Zum direkten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien</p> <p><i>IQWiG Bewertung</i></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass zum einen die Studienliste des pharmazeutischen Unternehmens (pU) nicht vollständig sei und zum anderen die Suche nach RCTs für den direkten Vergleich in Studienregistern nicht geeignet war, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der Grund hierfür sei die Verwendung der Advanced Search Option im ICTRP Portal.</p> <p>„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.</p> <p>Eine interne Prüfung hat ergeben, dass die so identifizierten Studien für die vorliegende Bewertung nicht relevant sind.</p> <p><i>Bibliografische Recherche</i></p> <p>Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch. Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.</p> <p>Suche in Studienregistern</p> <p>Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.</p> <p>Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:</p> <p>Der pU hat im ICTRP Search Portal die Advanced Search verwendet, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [17,18].</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>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.</p> <p>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.“</p> <p>Position LEO Pharma</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Studienliste des pU</u></p> <p>LEO Pharma möchte den Anforderungen des IQWiG nachkommen und fügt eine vollständige Studienliste an (<i>Tabelle 11</i>).</p> <p>Die im Dossier nicht angegebenen Studien wurden gemäß definierter Einschlusskriterien (<i>Tabelle 12, Tabelle 13</i>) für beide Populationen ausgeschlossen. KHK 4827-002 erfüllte nicht das Einschlusskriterium einer Studienlänge ≥ 24 Wochen. Studie 20090403, Studie KHK 4827-003 und Studie KHK 4827-004 sind keine RCTs und wurden deshalb nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt (<i>Tabelle 14</i>).</p> <p><u>Registerrecherche</u></p> <p>Es ist zutreffend, dass für die Studienregisterrecherche im ICTRP Search Portal die Advanced Search verwendet wurde. Eine erneute Suche am 05.12.2017 mit der „einfachen“ Suche mit der Syntax „Brodalumab OR Kyntheum OR Siliq OR Lumicef OR AMG 827 OR AMG-827 OR AMG827 OR KHK 4827 OR KHK-4827 OR KHK4827 OR 1174395-19-7“ identifizierte 43 Registereinträge (gegenüber 18 in der Suche vom 07.06.2017). Von den 25 zusätzlich identifizierten Einträgen waren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vier bereits in der Suche vom 07.06.2017 identifizierte Mehrfacheinträge • 16 bereits am 07.06.2017 im Register gelistete Einträge betrafen andere Indikationen / Populationen oder Gesunde 	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Ein Neu-Eintrag vom 01.11.2017 betrifft die von LEO Pharma neu gestartete Studie „NCT03331835 / 2016-003867-21 / LP0160-1327“ zum Vergleich von Brodalumab gegenüber Fumarsäureester in der Fragestellung 1. Da für diese Studie noch keine Ergebnisse vorliegen, ist sie für die Nutzenbewertung aktuell nicht relevant. • Vier weitere Einträge, die erst nach dem Datum der letzten Recherche in das Register aufgenommen wurden, betrafen andere Indikationen (n=2), betrachteten einen anderen Komparator (n=1) oder betrafen keine RCT (n=1). <p>Die Suche identifizierte damit keine weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Studien (siehe Anhang Anlage III).</p> <p>2. Zum indirekten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien</p> <p><i>IQWiG Bewertung</i></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Suche nach RCTs für den indirekten Vergleich in Studienregistern nicht geeignet war, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der Grund hierfür sei die Verwendung der Advanced Search Option im ICTRP Portal.</p> <p>„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</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.</p> <p>Bibliografische Recherche</p> <p>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.</p> <p>Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.</p> <p>Suche in Studienregistern</p> <p>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.</p> <p>Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Brodalumab findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich.</p> <p>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.</p> <p>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).“</p> <p>Position LEO Pharma</p> <p>Es ist zutreffend, dass für die Studienregisterrecherche im ICTRP Search Portal die Advanced Search verwendet wurde. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine erneute Suche im WHO ICTRP am 05.12.2017 mit der „einfachen“ Suche ergab folgende Ergebnisse:</p> <p>a.) Suche nach Studien mit Ciclosporin Synthax: psoriasis AND Cyclosporine OR psoriasis AND Ciclosporine OR psoriasis AND Cyclosporin OR psoriasis AND Ciclosporin OR psoriasis AND sandimmun OR psoriasis AND neoral OR psoriasis AND CsA OR psoriasis AND OL27400 OR psoriasis AND OL-27-400 OR psoriasis AND 59865-13-3</p> <p>Die Suche identifizierte 37 Registereinträge (gegenüber 14 in der Suche vom 06.06.2017).</p> <p>b.) Suche nach Studien mit Fumarsäureester Synthax: Psoriasis AND Fumarates OR Psoriasis AND Dimethyl Fumarate OR Psoriasis AND dmf OR Psoriasis AND tecfidera OR Psoriasis AND fumaderm OR Psoriasis AND BG12 OR Psoriasis AND BG00012 OR Psoriasis AND 00012, BG OR Psoriasis AND BG-12 OR Psoriasis AND BG-00012 OR Psoriasis AND FAG-201 OR Psoriasis AND 201, FAG OR Psoriasis AND FAG201 OR Psoriasis AND 210-849-0</p> <p>Die Suche identifizierte 20 Registereinträge (gegenüber 2 in der Suche vom 06.06.2017).</p> <p>c.) Suche nach Studien mit Methotrexat Synthax: psoriasis AND methotrexate OR psoriasis AND methotrexat OR psoriasis AND MTX OR psoriasis AND lantarel OR psoriasis AND metex OR psoriasis AND methotrexamed</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>OR psoriasis AND Mexate OR psoriasis AND Ledertrexate OR psoriasis AND Rheumatrex OR psoriasis AND Trexall OR psoriasis AND Abitrexate OR psoriasis AND Amethopterin OR psoriasis AND 200-413-8</p> <p>Die Suche identifizierte 81 Registereinträge (gegenüber 28 in der Suche vom 07.06.2017).</p> <p>d.) Suche nach Studien mit Phototherapie Synthax: psoriasis AND light OR psoriasis AND ray OR psoriasis AND radiation OR psoriasis AND photoradiation OR psoriasis AND phototherapy OR psoriasis AND phototherapies OR psoriasis AND phototherapie OR psoriasis AND balneotherapy OR psoriasis AND balneotherapies OR psoriasis AND Ultraviolet OR psoriasis AND PUVA OR psoriasis AND Ficusin OR psoriasis AND photo OR psoriasis AND sole OR psoriasis AND chemo OR psoriasis AND UV OR psoriasis AND UVA OR psoriasis AND UVB OR psoriasis AND psoralen OR psoriasis AND psoralene</p> <p>Die Suche identifizierte 104 Registereinträge (gegenüber 51 in der Suche vom 07.06.2017).</p> <p>Nach Bereinigung von Duplikaten zwischen den Suchen wurden 208 Registereinträge identifiziert. Von diesen waren 81 entweder bereits in der Suche vom 06.06.2017 im WHO ICTRP identifiziert worden oder ein anderer Eintrag zur selben Studie. Weitere 49 Registereinträge waren in der Suche im Juni in den anderen Studienregistern identifiziert (einschließlich der eingeschlossenen</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bridge-Studie). Bei den verbleibenden 78 Einträgen wurden keine relevanten Studien identifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elf Einträge wurden wegen einer ungeeigneten Studienpopulation ausgeschlossen (A1) • Ein Eintrag wurde wegen ungeeigneter Population und nicht geeigneter Intervention ausgeschlossen (A1, A2) • Vier Einträge wurden wegen ungeeigneter Population und nicht geeigneter Vergleichstherapie ausgeschlossen (A1, A3) • 35 Einträge wurden wegen nicht geeigneter Intervention und / oder Vergleichsintervention ausgeschlossen (A2 bzw. A3 bzw. A2, A3) • Fünf Einträge wurden wegen ungeeigneter Population und nicht geeigneter Studienform ausgeschlossen (A1, A4) • Ein Eintrag wurde wegen nicht geeigneter Intervention und zu kurzer Studiendauer ausgeschlossen (A2, A5) • Ein Eintrag wurde wegen nicht geeigneter Vergleichstherapie und nicht geeignetem Studientyp ausgeschlossen (A3, A4) • 20 Einträge wurden wegen ungeeignetem Studientyp oder nicht zur Verfügung stehender Studienergebnisse ausgeschlossen (A4) <p>Die vollständige Angabe der Suchstrategie der Ausschlussgründe findet sich in Anhang Anlage V.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Studienpool wird als vollständig erachtet.	
S. 68, Zeilen1 7-19	<p><u>Anmerkung 6:</u> Zur Kostenberechnung</p> <p>1. Zu den Jahrestherapiekosten von Ciclosporin und Methotrexat</p> <p><i>IQWiG Bewertung</i></p> <p>„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.“</p> <p><i>Position LEO Pharma</i></p> <p>Es ist zutreffend, dass für Ciclosporin und Methotrexat Festbeträge vorliegen. Der jeweilige Festbetrag pro Packung ist auch im Dossier in Tabelle 3-6 in der zweiten Spalte angegeben.</p> <p>Zur Berechnung der der GKV entstehenden Kosten wurde für beide Wirkstoffe für jede Pharmazentralnummer (PZN) jeweils das Minimum aus Apothekenverkaufspreis und jeweiligem Festbetrag in Ansatz gebracht. Von diesem Betrag wurde der Apothekenabschlag</p>	<p><i>Siehe Seite 53</i></p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(1,77 €) und der für die jeweilige Packung in der Lauer-Taxe angegebene Herstellerrabatt abgezogen.</p> <p>Folgt man dem Vorschlag des IQWiG zur Kostenberechnung für Ciclosporin und Methotrexat (Verwendung der Festbeträge und Abzug der Herstellerrabatte [es wurde ein Wert von 10 % angesetzt]) ergeben sich für den Datenstand 15.06.2017 folgende Therapiekosten pro Patient (Lauer-Fischer 2017b, 2017c):</p> <p style="padding-left: 40px;">Ciclosporin: 2.584,20 € – 4.902,61 € (pro Patient und Jahr)</p> <p style="padding-left: 40px;">Methotrexat: 51,79 € – 180,27 € (pro Patient und Jahr)</p> <p>2. Zur Berücksichtigung einer neuen Packungsgröße für Brodalumab-Fertigspritzen</p> <p><i>LEO Pharma Position</i></p> <p>Für Brodalumab wurde am 01.12.2017 eine weitere Packung mit 6 Fertigspritzen in die Lauer-Taxe aufgenommen (PZN: 13570704, Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers: 4.500,00 €, Apothekenverkaufspreis: 5.572,97 €, Herstellerrabatt: 315,00 €) (Lauer-Fischer 2017a).</p> <p>Daraus ergeben sich unter Berücksichtigung des Herstellerrabatts und des Apothekenabschlags (1,77 €) GKV-Kosten pro Packung von:</p> <p style="padding-left: 40px;">5.256,20 € (=5.572,97 € – 1,77 € – 315,00 €)</p> <p>Für eine kontinuierliche Therapie werden für ein Jahr 26 Fertigspritzen benötigt. Bei einer Packungsgröße von 6 Stück pro Packung entspricht dies Jahrestherapiekosten von 22.776,87 € pro</p>	<p><i>Siehe Seite 53</i></p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patient.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Berücksichtigung der genannten Änderungen für Ciclosporin und Methotrexat. Berücksichtigung der Kosten der neuen Packungsgröße von Brodalumab in der Bestimmung der Jahrestherapiekosten</p>	
<p>S. 5, Zeile 15–16</p> <p>S. 5, Zeile 19–26</p>	<p><u>Anmerkung 7:</u> Zur Unterscheidung Studien- vs. Behandlungsdauer</p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung</u></p> <p>Das IQWiG erkennt den indirekten Vergleich in der Teilpopulation unter Fragestellung 1 (Brodalumab zu Fumarsäureester) aufgrund der Behandlungsdauer von 12 bzw. 16 Wochen nicht an und sieht einen Zusatznutzen in der Population unter Fragestellung 1 damit als nicht belegt.</p> <p>„Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.“</p> <p>„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</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geeignet.</p> <p>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.“</p> <p>Position LEO Pharma</p> <p>Aus Sicht von LEO Pharma wurden die Kriterien des G-BA zur Studiendauer erfüllt. Dieser erachtete im Rahmen des Beratungsgespräches bei „einer chronischen Erkrankung wie der Plaque-Psoriasis [...] eine Studiendauer von 24 Wochen“ als notwendig (G-BA 2017). Die für den indirekten Vergleich hinzugezogenen Studien erfüllen dieses Kriterium mit einer Studiendauer (eingeschlossen Zeit der Nachbeobachtung) von mindestens 12 Monaten (ClinicalTrials.GOV 2015a, 2015b, 2015c, 2016; EU-Clinical Trials Register 0000).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für Fragestellung 1 liegen geeignete Daten mit einer angemessenen Studienlänge vor. Ein Zusatznutzen kann demnach auf der vorliegenden Datenbasis abgeleitet werden.</p>	<p><i>Siehe Seite 53/54</i></p>

Literaturverzeichnis

1. Amgen 2015a. *Studienbericht Studie AMAGINE-3* 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. *Data on file*.
2. Amgen 2015b. *Studienbericht Studie AMAGINE-2* 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. *Data on file*.
3. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. und Walter, S. D. 1997. *The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Journal of clinical epidemiology* 50 (6), S. 683–691.
4. Bushnell D. M., Martin M. L., McCarrier K., Gordon K., Chiou C.-F., Huang X., Ortmeier B. und Kricorian, Gregory 2013. *Validation of the Psoriasis Symptom Inventory (PSI), a patient-reported outcome measure to assess psoriasis symptom severity*. *The Journal of dermatological treatment* 24 (5), S. 356–360.
5. ClinicalTrials.GOV 2015a. *Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects: NCT01708629*. 20120104. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708629>, abgerufen am: 06.06.2017.
6. ClinicalTrials.GOV 2015b. *Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects: NCT01708603*. 20120103. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708603>, abgerufen am: 06.06.2017.
7. ClinicalTrials.GOV 2015c. *Study of Efficacy, Safety, and Withdrawal and Retreatment With Brodalumab (AMG 827) in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects: NCT01708590 / 2012-000651-13*. 20120102. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708590>, abgerufen am: 06.06.2017.
8. ClinicalTrials.GOV 2016. *Study to Evaluate Brodalumab vs Placebo and Ustekinumab: NCT02786732*. 20120104. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786732>, abgerufen am: 06.06.2017.
9. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multi-center, randomized, double-blind, three-arm, 16 week, adaptive phase III clinical study to investigate the efficacy and safety of LAS41008 vs LASW1835 and vs Placebo in patients with moder.:* 2012-000055-13. M41008-1102. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000055-13, abgerufen am: 06.06.2017.
10. European Medicines Agency (EMA) 2004. *Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf, abgerufen am: 06.03.2017.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-165 Brodalumab zur Behandlung der mittel bis schweren Plaque-Psoriasis* *Data on file*.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015a. *IQWiG-Berichte – Nr. 322: Secukinumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-20_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, abgerufen am: 14.02.2017.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015b. *IQWiG-Berichte – Nr. 333: Secukinumab (Addendum zum Auftrag A15-20) - Auftrag A15-44.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1873/2015-06-01-D-167_Secukinumab_Addendum.pdf, abgerufen am: 20.12.2017.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *IQWiG-Berichte - Nr. 565: Brodalumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2064/2017-09-01_Nutzenbewertung-OQWiG_Brodalumab_D-309.pdf, abgerufen am: 13.12.2017.
15. Janssen-Cilag International NV 2016. *Fachinformation Ustekinumab STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand Oktober 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2017.
16. Lauer-Fischer 2017a. *Auszug aus der Lauer-Taxe für den Wirkstoff Brodalumab: Datenstand: 01.12.2017.* Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 29.11.2017.
17. Lauer-Fischer 2017b. *Auszug aus der Lauer-Taxe für den Wirkstoff Ciclosporin: Datenstand: 15.06.2017.* Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 19.06.2017.
18. Lauer-Fischer 2017c. *Auszug aus der Lauer-Taxe für den Wirkstoff Methotrexat: Datenstand: 15.06.2017.* Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 19.06.2017.
19. LEO Pharma GmbH 2017a. *Brodalumab - Dossier.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2063/2017-08-31_Modul4A_Brodalumab.pdf, abgerufen am: 22.12.2017.
20. LEO Pharma GmbH 2017b. *Dokumentation indirekter Vergleich gegen Secukinumab. Data on file.*
21. LEO Pharma GmbH 2017c. *Fachinformation Kyntheum® (Stand Juli 2017). Data on file.*
22. Novartis Pharma GmbH 2015. *Secukinumab - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Cosentyx (Modul 4A).* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-862/2015-05-29_Modul4A_Secukinumab.pdf, abgerufen am: 22.12.2017.
23. Revicki D. A., Jin Y., Wilson H. D., Chau D. und Viswanathan, Hema N. 2014. *Reliability and validity of the psoriasis symptom inventory in patients with moderate-to-severe psoriasis.* The Journal of dermatological treatment 25 (1), S. 8–14.
24. Viswanathan H. N., Mutebi A., Milmont C. E., Gordon K., Wilson H., Zhang H., Klekotka P. A., Revicki D. A., Augustin M., Kricorian G., Nirula A. und Strober, Bruce 2017. *Measurement Properties of the Psoriasis Symptom Inventory Electronic Daily Diary in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis.* Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 20 (8), S. 1174–1179.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ) während 52 Wochen, Subgruppe Altersgruppen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung 2	77
Abbildung 2: Ergebnisse der Metaanalyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ) während 52 Wochen, Subgruppe Altersgruppen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung 2	78
Abbildung 3: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Hypersensibilität (SMQ) während 52 Wochen, Subgruppe Altersgruppen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2	79
Abbildung 4: Ergebnisse der Metaanalyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Hypersensibilität (SMQ) während 52 Wochen, Subgruppe Altersgruppen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2	80
Abbildung 5: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen, Subgruppe Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2	81
Abbildung 6: Ergebnisse der Metaanalyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) während 52 Wochen, Subgruppe Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2	82
Abbildung 7: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen, Subgruppe Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2	84
Abbildung 8: Ergebnisse der Metaanalyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen, Subgruppe Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2	84
Abbildung 9: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen, Subgruppe Ethnie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2	85
Abbildung 10: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Candidose des Oropharynx während 52 Wochen, Subgruppe Ethnie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2	86
Abbildung 11: Ergebnisse der Metaanalyse der Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im PSI von Baseline zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung 2	91
Abbildung 12: Ergebnisse der Metaanalyse der standardisierten Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im PSI von Baseline zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung 2	92
Abbildung 13: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PSI Responder Analysen (Erreichen eines PSI Gesamtwertes ≤ 8 mit keinem Element >1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung 2	93

Abbildung 14: Ergebnisse der Metaanalyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PSI Responder Analysen (Erreichen eines PSI Gesamtwertes ≤ 8 mit keinem Element >1) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fragestellung 2.....	94
Abbildung 15: Ergebnisse der Metaanalyse der standardisierten Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im PSI von Baseline zu Woche 52, Subgruppe Gewicht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2	96
Abbildung 16: Ergebnisse der Metaanalyse der Mittelwertsdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für Veränderung im PSI von Baseline zu Woche 52, Subgruppe Gewicht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2	97
Abbildung 17: Ergebnisse der Metaanalyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für PSI Responder Analysen (Erreichen eines PSI Gesamtwertes ≤ 8 mit keinem Element >1) zu Woche 52, Subgruppe Altersgruppen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2.....	98
Abbildung 18: Ergebnisse der Metaanalyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für PSI Responder Analysen (Erreichen eines PSI Gesamtwertes ≤ 8 mit keinem Element >1) zu Woche 52, Subgruppe Altersgruppen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fragestellung 2.....	99

Anhang

Inhalt

I	Ergebnisse zum Endpunkt PSI zu Woche 52 in der Population unter Fragestellung 2	120
II	Subgruppenanalysen unter Fragestellung 2.....	122
III	Studien des pharmazeutischen Unternehmens.....	128
IV	Dokumentation der Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Studienregister WHO-ICTRP	137
V	Dokumentation der Recherche nach RCT mit Ciclosporin, Fumarat, Methotrexat und Phototherapie im Studienregister WHO ICTRP für indirekte Vergleiche in der Population A1 (Fragestellung 1).....	153

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Bewertung des Verzerrungspotentials für PSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 2 Ergebnisse für Veränderungen im PSI zu Woche 52 - Population unter Fragestellung 2	120
Tabelle 3 Ergebnisse für PSI-Responderanalysen (Erreichen eines PSI Gesamtwert ≤ 8 mit keinem Element > 1) zu Woche 52 - Population unter Fragestellung 2	121
Tabelle 4: Test für Subgruppenunterschiede für PSI in Metaanalyse mit zufälligen Effekten für PSI zu Woche 52	121
Tabelle 5: Verteilung der Teilnehmer über die Behandlungsarme bezüglich der Subgruppenmerkmale Region und Ethnie unter Fragestellung 2	122
Tabelle 6: Test für Subgruppenunterschiede für PASI in Metaanalyse mit zufälligen Effekten..	123
Tabelle 7: Test für Subgruppenunterschiede für sPGA, DLQI bzw. NAPS I in Metaanalyse mit zufälligen Effekten für Fragestellung 2	124
Tabelle 8: Test für Subgruppenunterschiede für UE in Metaanalyse mit zufälligen Effekten für Fragestellung 2	125
Tabelle 9: Test für Subgruppenunterschiede für UE von besonderem Interesse zu Woche 52 (Morbus Crohn, Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ)), Hypersensibilität (SMQ), Reaktion an der Injektionsstelle, Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung (SMQ), Ischämische Herzkrankheit (SMQ)) in Metaanalyse mit zufälligen Effekten für Fragestellung 2	126

Tabelle 10: Interaktionseffekte zwischen Behandlung und Subgruppen für UE von besonderem Interesse zu Woche 52 (Erkrankung des Nervensystems (SOC), Neutropenie, Candidose des Oropharynx, Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Schwerwiegende Infektion (SOC), Suizid/Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)) in Metaanalyse mit zufälligen Effekten für Fragestellung 2	127
Tabelle 11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 12: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brodalumab für Population A1 und Population A2	134
Tabelle 13: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der zVT für einen möglichen indirekten Vergleich in Population A1	135
Tabelle 14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 11: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab in WHO-ICTRP	137
Tabelle 12: Suchstrategie für RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ciclosporin, Fumarat, Methotrexat, Phototherapie) in WHO-ICTRP	153

Anlage I Ergebnisse zum Endpunkt PSI zu Woche 52 in der Population unter Fragestellung 2

Tabelle 1 Bewertung des Verzerrungspotentials für PSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
AMAGINE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMAGINE-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 2 Ergebnisse für Veränderungen im PSI zu Woche 52 - Population unter Fragestellung 2

Studie	Brodalumab			Ustekinumab			Brodalumab vs. Ustekinumab		
	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied MWD [95 % p-Wert]	LS-KI	Unterschied SMD [95 % KI]
Veränderung im PSI, Woche 52, ITT Population									
AMAGINE-2	82	20,279 (6,696)	-16,75 (0,838)	131	18,898 (7,024)	-13,79 (0,744)	-2,965 -4,623; -1,307]		-0,504 [-0,784; -0,224]
AMAGINE-3	66	20,121 (6,727)	-15,61 (1,986)	117	19,642 (6,763)	-12,89 (1,782)	-2,728 -4,953; -0,503]		-0,339 [-0,642; -0,035]

LS-MWD: Mittelwertsdifferenz bestimmt nach Methode der kleinsten Quadrate (least squares); MW: Mittelwert; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; PSI: Psoriasis Symptom Inventory; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

Tabelle 3 Ergebnisse für PSI-Responderanalysen (Erreichen eines PSI Gesamtwert ≤ 8 mit keinem Element > 1) zu Woche 52 - Population unter Fragestellung 2

	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab vs. Ustekinumab			
Studie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p
PSI Responder, Woche 52, ITT Population						
AMAGINE-2	46/97 (47,4)	54/168 (32,1)	1,90 [1,14; 3,18]	1,48 [1,09; 2,00]	0,15 [0,03; 0,27]	0,0138
AMAGINE-3	34/83 (41,0)	50/146 (34,2)	1,33 [0,76; 2,32]	1,20 [0,85; 1,68]	0,07 [-0,06; 0,20]	0,2245
PSI: Psoriasis Symptom Inventory; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patienten gesamt; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risiko-Differenz						

Tabelle 4: Test für Subgruppenunterschiede für PSI in Metaanalyse mit zufälligen Effekten für PSI zu Woche 52

	Veränderung des PSI zu Woche 52, p-Wert		PSI-Responder zu Woche 52, p-Wert	
	LS-MWD	SMD	OR	RR
Altersgruppen (< 65 Jahre/ \geq 65 Jahre)	0,14	0,24	0,03*	0,03*
Geschlecht (männlich/ weiblich)	0,77	0,75	0,74	0,72
Gewicht (\leq 100 kg/ $>$ 100 kg)	0,14	$<0,01^*$	0,49	0,60
Geographische Region (Australien/ Europa/ Nordamerika)	0,81	0,29	0,78	0,48
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasisstherapie (ja/ nein)	0,59	0,74	0,55	0,39
Ethnie (Kaukasier/ Nicht-Kaukasier)	0,56	0,87	0,98	0,88
Krankheitsschwere bei Baseline (mittelschwer (PASI $>$ 10 und $<$ 20)/ schwer (PASI $>$ 20))	0,33	0,50	0,61	0,74
LS-MWD: Mittelwertsdifferenz bestimmt nach Methode der kleinsten Quadrate (least squares); SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz				

Anlage II Subgruppenanalysen unter Fragestellung 2

Tabelle 5: Verteilung der Teilnehmer über die Behandlungsarme bezüglich der Subgruppenmerkmale Region und Ethnie unter Fragestellung 2

	AMAGINE-2		AMAGINE-3		Gesamtpopulation 2	
	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab	Ustekinumab	Brodalumab	Ustekinumab
	N = 97	N = 168	N = 83	N = 146	N = 180	N = 314
Region, n						
Westeuropa ¹	10	21	12	28	22	49
Osteuropa ²	31	42	19	39	50	81
Kanada	5	18	10	16	15	34
USA	43	77	40	58	83	135
Australien	8	10	2	5	10	15
Ethnie, n						
Weiß	88	151	79	133	167	284
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1	1	1	1	2	2
Asiatisch	3	8	0	3	3	11
Schwarz oder afroamerikanisch	2	4	2	7	4	11
Ureinwohner Hawaiis oder pazifische Inselbewohner	0	0	1	0	1	0
Mehrere Zugehörigkeiten	1	1	0	0	1	1
Andere	2	3	0	2	2	5
n: Anzahl an Teilnehmern mit Merkmal						
1: Westeuropa: Belgien, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Österreich, Portugal, Spanien						
2: Osteuropa: Lettland, Polen, Russland, Tschechien, Ungarn						

Tabelle 6: Test für Subgruppenunterschiede für PASI in Metaanalyse mit zufälligen Effekten

	PASI100, Woche 52, p-Wert		PASI90, Woche 52, p-Wert		PASI75, Woche 52, p-Wert	
	OR	RR	OR	RR	OR	RR
Altersgruppen (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)	0,47	0,32	0,16	0,13	0,11	0,10
Geschlecht (männlich/ weiblich)	0,34	0,35	0,38	0,35	0,72	0,72
Gewicht (≤ 100 kg/ > 100 kg)	0,12	0,26	0,25	0,42	0,26	0,38
Geographische Region (Australien/ Europa/ Nordamerika)	0,60	0,36	0,95	0,43	0,80	0,96
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis therapie (ja/ nein)	0,45	0,12	0,70	0,13	0,97	0,41
Krankheitsschwere bei Baseline (mittelschwer (PASI > 10 und < 20)/ schwer (PASI > 20))	0,59	0,37	0,72	0,50	0,76	0,54
Ethnie (Kaukasier/ Nicht-Kaukasier)	0,77	0,99	0,68	0,42	0,99	0,65
LS-MWD: Mittelwertsdifferenz bestimmt nach Methode der kleinsten Quadrate (least squares); SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko, *: signifikanter Subgruppeneffekt						

Tabelle 7: Test für Subgruppenunterschiede für sPGA, DLQI bzw. NAPSI in Metaanalyse mit zufälligen Effekten für Fragestellung 2

	sPGA, Woche 52, p-Wert		NAPSI, Woche 52, p-Wert		DLQI, Woche 52, p-Wert	
	OR	RR	LS-MWD	SMD	OR	RR
Altersgruppen (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)	0,13	0,06	0,81	0,44	0,09	0,09
Geschlecht (männlich/ weiblich)	0,52	0,46	0,27	0,59	0,61	0,70
Gewicht (≤ 100 kg/ > 100 kg)	0,50	0,67	0,11	0,85	0,09	0,20
Geographische Region (Australien/ Europa/ Nordamerika)	0,99	0,65	0,70	0,36	0,85	0,61
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis therapie (ja/ nein)	0,48	0,08	0,85	0,28	0,63	0,31
Krankheitsschwere bei Baseline (mittelschwer (PASI > 10 und < 20)/ schwer (PASI > 20))	0,64	0,42	0,83	0,20	0,68	0,57
Ethnie (Kaukasier/ Nicht-Kaukasier)	0,82	0,82	0,95	0,43	0,60	0,45
OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; *: signifikanter Subgruppeneffekt						

Tabelle 8: Test für Subgruppenunterschiede für UE in Metaanalyse mit zufälligen Effekten für Fragestellung 2

	UE, Woche 52, p-Wert		SUE, Woche 52, p-Wert		Therapieabbruch (Absetzen der Studienmedikation) aufgrund von UE, Woche 52, p-Wert		Studienabbruch aufgrund von UE, Woche 52, p-Wert		Tödliche UE, Woche 52, p-Wert	
	OR	RR	OR	RR	OR	RR	OR	RR	OR	RR
Altersgruppen (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)	0,56	0,34	0,12	0,15	0,33	0,33	a	a	a	a
Geschlecht (männlich/ weiblich)	0,37	0,33	0,84	0,84	0,83	0,82	a	a	a	a
Gewicht (≤ 100 kg/ > 100 kg)	0,98	0,94	0,27	0,28	1,00	1,00	a	a	a	a
Geographische Region (Australien/ Europa/ Nordamerika)	0,21	0,65	0,99	0,99	0,89	0,89	a	a	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis therapie (ja/ nein)	0,77	0,85	0,91	0,91	0,29	0,29	a	a	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline (mittelschwer (PASI > 10 und < 20)/ schwer (PASI > 20))	0,30	0,28	0,94	0,94	0,91	0,90	a	a	a	a
Ethnie (Kaukasier/ Nicht-Kaukasier)	0,50	0,73	0,38	0,40	0,36	0,37	a	a	a	a

a: Nicht berechenbar, da 0% in mindestens einer Gruppe oder <10 Ereignisse; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse, RR: Relatives Risiko; *: signifikanter Subgruppeneffekt

Tabelle 9: Test für Subgruppenunterschiede für UE von besonderem Interesse zu Woche 52 (Morbus Crohn, Depression (ausschl. Suizid und Selbstverletzendes Verhalten) (SMQ)), Hypersensibilität (SMQ), Reaktion an der Injektionsstelle, Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung (SMQ), Ischämische Herzkrankheit (SMQ)) in Metaanalyse mit zufälligen Effekten für Fragestellung 2

	Morbus Crohn, p-Wert		Depression, p-Wert		Hypersensibilität, p-Wert		Reaktion an der Injektionsstelle, p-Wert		Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung, p-Wert		Ischämische Herzkrankheit, p-Wert	
	OR	RR	OR	RR	OR	RR	OR	RR	OR	RR	OR	RR
Altersgruppen (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)	a	a	< 0,01*	1,00	0,04*	0,03*	0,67	0,63	a	a	a	a
Geschlecht (männlich/ weiblich)	a	a	0,72	0,73	0,22	0,21	0,89	0,87	a	a	a	a
Gewicht (≤ 100 kg/ > 100 kg)	a	a	0,18	0,18	0,34	0,34	0,33	0,32	a	a	a	a
Geographische Region (Australien/ Europa/ Nordamerika)	a	a	0,69	0,69	0,72	0,74	0,90	0,89	a	a	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie (ja/ nein)	a	a	0,51	0,52	0,73	0,74	0,55	0,54	a	a	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline (mittelschwer (PASI > 10 und < 20)/ schwer (PASI > 20))	a	a	0,12	0,12	0,63	0,63	0,48	0,47	a	a	a	a
Ethnie (Kaukasier/ Nicht-Kaukasier)	a	a	0,35	0,34	1,00	1,00	0,68	0,64	a	a	a	a

a: Nicht berechenbar, da 0% in mindestens einer Gruppe oder <10 Ereignisse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; *: signifikanter Subgruppeneffekt; SOC: System Organ Class nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA); SMQ: Standardised MedDRA Queries

Tabelle 10: Interaktionseffekte zwischen Behandlung und Subgruppen für UE von besonderem Interesse zu Woche 52 (Erkrankung des Nervensystems (SOC), Neutropenie, Candidose des Oropharynx, Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Schwerwiegende Infektion (SOC), Suizid/ Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)) in Metaanalyse mit zufälligen Effekten für Fragestellung 2

	Erkrankung des Nervensystems, p-Wert		Neutropenie, p-Wert		Candidose des Oropharynx, p-Wert		Psychiatrische Erkrankungen, p-Wert		Schwerwiegende Infektion, p-Wert		Suizid/ Selbstverletzen des Verhalten, p-Wert	
	OR	RR	OR	RR	OR	RR	OR	RR	OR	RR	OR	RR
Altersgruppen (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)	0,99	0,97	a	a	0,67	0,67	0,92	0,96	a	a	a	a
Geschlecht (männlich/ weiblich)	0,78	0,77	a	a	0,15	0,16	0,45	0,47	a	a	a	a
Gewicht (≤ 100 kg/ > 100 kg)	0,32	0,33	a	a	0,70	0,69	0,25	0,27	a	a	a	a
Geographische Region (Australien/ Europa/ Nordamerika)	0,70	0,69	a	a	0,70	0,69	0,96	0,97	a	a	a	a
Vorherige Nutzung biologischer Psoriasis-therapie (ja/ nein)	<0,01*	<0,01*	a	a	<0,01*	<0,01*	0,90	0,87	a	a	a	a
Krankheitsschwere bei Baseline (mittelschwer (PASI > 10 und < 20)/ schwer (PASI > 20))	0,74	0,71	a	a	0,66	0,68	0,09	0,10	a	a	a	a
Ethnie (Kaukasier/ Nicht-Kaukasier)	0,35	0,33	a	a	<0,01*	1,00	0,11	0,12	a	a	a	a

a: Nicht berechenbar, da 0% in mindestens einer Gruppe oder <10 Ereignisse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; *: signifikanter Subgruppeneffekt; SOC: System Organ Class nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA); SMQ: Standardised MedDRA Queries

Anlage III Studien des pharmazeutischen Unternehmens

Tabelle 11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studie 20060279	nein	ja	abgeschlossen	Teil A: 43 oder 64 Tage; Teil B: 85 Tage	Teil A (Gesunde Freiwillige): <ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Brodalumab 7, 21, 70, 210 oder 420 mg s.c. (Einzeldosis) • Placebo • Brodalumab 21, 210 oder 700 mg IV (Einzeldosis) Teil B (mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis): <ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Brodalumab 140 oder 350 mg s.c. (Einzeldosis) • Placebo • Brodalumab: 700 mg IV (Einzeldosis)
Studie 20090062	nein	ja	abgeschlossen	22 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 70, 140 oder 210 mg s.c. Q2W + Woche 1 (Tag 1 bis Woche 10) • Brodalumab 280 mg s.c. Q4W (Tag 1 und Wochen 4 und 8) + Placebo (Wochen 1, 2, 6, und 10) • Placebo Q2W + Woche 1 (Tag 1 bis Woche 10)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
AMAGINE-1 (Studie 20120102)	Ja	Ja	Vorzeitig beendet	Gesamt: 266 Wochen, primäre Analyse 52 Wochen	<p>Induktionsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Brodalumab 140 mg • Brodalumab 210 mg <p>jeweils s.c. Q2W + Woche 1 (Tag 1 bis Woche 10)</p> <p>Entzugsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuordnung zu Brodalumab 210 mg s.c. Q2W (Wochen 12 bis 266) • Re-Randomisierung auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo ○ Brodalumab 140 mg oder 210 mg s.c. Q2W + Woche 13 (Woche 12 bis 266 oder unzureichendes Ansprechen) <p>Wiederbehandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Gaben QW von Brodalumab 140 oder 210 mg (Tag 1 bis Woche 2 der Wiederbehandlung) • Brodalumab 140 oder 210 mg (Tag 1 und Woche 2 der Wiederbehandlung) <p>jeweils plus Placebo und Brodalumab 140 oder 210 mg Q2W in der Folge (bis Woche 266 oder</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					unzureichendes Ansprechen) Rescuetherapie (bis Woche 52) <ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 210 mg s.c. Q2W Offene Verlängerungsphase Brodalumab 140 oder 210 mg s.c. Q2W (Wochen 52 bis 266 oder unzureichendes Ansprechen)
AMAGINE-2 (Studie 20120103)	Ja	Ja	Vorzeitig beendet	Gesamt: 266 Wochen, primäre Analyse 52 Wochen	Induktionsphase: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Brodalumab 140 mg s.c. Q2W + Woche 1 (Tag 1 bis Woche 10) • Brodalumab 210 mg s.c. Q2W + Woche 1 (Tag 1 bis Woche 10) • Ustekinumab 45 oder 90 mg s.c. (Tag 1 und Woche 4) Erhaltungsphase: <ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 140 mg s.c. Q2W • Brodalumab 140 mg s.c. Q4W • Brodalumab 140 mg s.c. Q8W • Brodalumab 210 mg s.c. Q2W (Wochen 12 bis 52 oder unzureichendes Ansprechen) • Ustekinumab 45 oder 90 mg s.c. Q12W (Wochen 16 bis 40 oder unzureichendes Anspre-

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					<p>chen bei Woche 16) Rescuetherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 210 mg s.c. Q2W • Ustekinumab 45 oder 90 mg s.c. Q12W <p>Offene Verlängerungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 140 mg s.c. Q2W • Brodalumab 140 mg s.c. Q4W • Brodalumab 140 mg s.c. Q8W • Brodalumab 210 mg s.c. Q2W (Wochen 52 bis 266 oder unzureichendes Ansprechen)
AMAGINE-3 (Studie 20120104)	Ja	Ja	Vorzeitig beendet	Gesamt: 266 Wochen, primäre Analyse 52 Wochen	<p>Induktionsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Brodalumab 140 mg s.c. Q2W + Woche 1 (Tag 1 bis Woche 10) • Brodalumab 210 mg s.c. Q2W + Woche 1 (Tag 1 bis Woche 10) • Ustekinumab 45 oder 90 mg s.c. (Tag 1 und Woche 4) <p>Erhaltungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 140 mg s.c. Q2W • Brodalumab 140 mg s.c. Q4W • Brodalumab 140 mg s.c. Q8W

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					<ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 210 mg s.c. Q2W (Wochen 12 bis 52 oder unzureichendes Ansprechen) • Ustekinumab 45 oder 90 mg s.c. Q12W (Wochen 16 bis 40 oder unzureichendes Ansprechen bei Woche 16) Rescuetherapie: <ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 210 mg s.c. Q2W • Ustekinumab 45 oder 90 mg s.c. Q12W Offene Verlängerungsphase: <ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 140 mg s.c. Q2W • Brodalumab 140 mg s.c. Q4W • Brodalumab 140 mg s.c. Q8W • Brodalumab 210 mg s.c. Q2W (Wochen 52 bis 266 oder unzureichendes Ansprechen)
Studie KHK 4827-002	Nein	Nein	Abgeschlossen	Primäre Analyse nach 12 Wochen	Woche 1-2 <ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 70 mg s.c. an Tag 1, Woche 1 und Woche 2 • Brodalumab 140 mg s.c. an Tag 1, Woche 1 und Woche 2 • Brodalumab 210 mg s.c. an Tag 1, Woche 1 und Woche 2 • Placebo s.c. an Tag 1, Woche 1 und Woche 2 Woche 2-12

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					<ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 70 mg s.c., Q2W • Brodalumab 140 mg s.c., Q2W • Brodalumab 210 mg s.c., Q2W • Placebo s.c., Q2W
Studie 20090403	Nein	Ja	Vorzeitig abgebrochen	362 Wochen geplant	<ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 140 mg, s.c., Q2W • Brodalumab 210 mg, s.c., Q2W
Studie KHK 4827-003	Nein	Nein	Abgeschlossen	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 210 mg s.c., Q2W • Brodalumab 140 mg s.c., Q2W
Studie KHK 4827-004	Nein	Nein	Abgeschlossen	52 Wochen	<p>Tag 1 bis Woche 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 140 mg zu Tag 1, Woche 1 und Woche 2 <p>Woche 4 – 52</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab 140 mg, Q2W • Brodalumab 210 mg als Dosiserhöhung in bestimmten Fällen, Q2W
IV: intravenös; QW: wöchentlich; Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; Q8W: alle 8 Wochen; Q12W: alle 12 Wochen; s.c. subkutan					

Tabelle 12: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brodalumab für Population A1 und Population A2

Einschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, ... <u>Population A1:</u> die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind, <u>Population A2:</u> 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.
Intervention	E2	Brodalumab in zugelassener Dosierung und Therapieschema (210 mg alle 2 Wochen)
Vergleichstherapie	E3	<u>Population A1:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Fumarsäureester • Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA [= Psoralen und Ultraviolett A-Licht], Schmalband-UVB) • Ciclosporin • Methotrexat <p>Für einen indirekten Vergleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein geeigneter Brückenkomparator (Placebo) <u>Population A2:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab • Adalimumab • Infliximab <p>Jeweils in zulassungskonformer Dosierung und Therapieschema.</p>
Studientyp	E4	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation.
Studiendauer	E5	Studiendauer ≥ 24 Wochen
Sprache	E6	Englisch oder Deutsch
Ausschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	A1	Kinder und Jugendliche; Patienten mit einer leichten Plaque-Psoriasis oder einem anderen Psoriasis-Typ oder überwiegend Patienten, die nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.
Intervention	A2	Brodalumab wird nicht in zugelassener Dosierung und zugelassenem Therapieschema (210 mg alle 2 Wochen) gegeben.

Vergleichstherapie	A3	Andere Wirkstoffe oder genannte Wirkstoffe in nicht zulassungskonformer Dosierung, Anwendungsgebiet oder Therapieschema
Studientyp	A4	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nicht randomisierte Studien; Fallbericht; Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT beruhen; Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
Studiendauer	A5	Studiendauer < 24 Wochen
Sprache	A6	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Datenquelle	A7	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen

Tabelle 13: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der zVT für einen möglichen indirekten Vergleich in Population A1

Einschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind (Population A1).
Intervention	E2	a) Fumarsäureester b) Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA [= Psoralen und Ultraviolett A-Licht], NB-UVB) c) Ciclosporin d) Methotrexat Jeweils in zugelassener Dosierung, Anwendungsgebiet und Therapieschema
Vergleichstherapie	E3	Studie mit geeignetem Brückenkomparator (Placebo)
Studientyp	E4	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation.
Studiendauer	E5	Studiendauer ≥ 24 Wochen
Sprache	E6	Englisch oder Deutsch
Ausschlusskriterien		Details
Patientenpopulation	A1	Kinder und Jugendliche; Patienten, die nicht für eine systemische Therapie geeignet sind. Patienten mit einer leichten Plaque-Psoriasis oder einem anderen Psoriasis-Typ oder überwiegend Patienten, die nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.
Intervention	A2	Andere Wirkstoffe oder genannte Wirkstoffe in nicht zulassungskonformer Dosierung, Anwendungsgebiet oder Therapieschema
Vergleichstherapie	A3	Nicht Placebo
Studientyp	A4	RCT von denen noch keine Studienergebnisse vorliegen; genetische, tierexperimentelle, In-Vitro- oder nicht randomisierte Studien; Fallbericht; Meta-Analyse/Review-Artikel, die nicht ausschließlich auf Ergebnissen von RCT

		beruhen; Review-Artikel ohne weitere relevante Quelle
Studiendauer	A5	Studiendauer < 24 Wochen
Sprache	A6	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Datenquelle	A7	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen

Tabelle 14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Population A1	
Studie 20060279	E5 nicht erfüllt
Studie 20090062	E5 nicht erfüllt
AMAGINE-1 (Studie 20120102)	E3 nicht erfüllt
AMAGINE-2 (Studie 20120103)	E3 nicht erfüllt
AMAGINE-3 (Studie 20120104)	E3 nicht erfüllt
Studie KHK 4827-002	E3, E5 nicht erfüllt
Studie 20090403	E4 nicht erfüllt
Studie KHK 4827-003	E4 nicht erfüllt
Studie KHK 4827-004	E4 nicht erfüllt
Population A2	
Studie 20060279	E5 nicht erfüllt
Studie 20090062	E5 nicht erfüllt
AMAGINE-1 (Studie 20120102)	E3 nicht erfüllt
Studie KHK 4827-002	E3, E5 nicht erfüllt
Studie 20090403	E4 nicht erfüllt
Studie KHK 4827-003	E4 nicht erfüllt
Studie KHK 4827-004	E4 nicht erfüllt
E3, E4, E5: Einschlusskriterien definiert in. <i>Tabelle 12, Tabelle 13</i>	

Anlage IV Dokumentation der Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Studienregister WHO-ICTRP

Tabelle 15: Suchstrategie für RCT mit Brodalumab in WHO-ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	05.12.2017
Suchstrategie	Brodalumab OR Kyntheum OR Siliq OR Lumicef OR AMG 827 OR AMG-827 OR AMG827 OR KHK 4827 OR KHK-4827 OR KHK4827 OR 1174395-19-7
Anzahl der Treffer	102 Treffer zu 43 Studien

Eingeschlossene Studien

Population A1

1. RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Keine
2. RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:
 - a. Studie AMAGINE-1
 - WHO ICTRP 2016. A Study to Test the Effect and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and the Results of Stopping and Restarting Brodalumab Treatment in People with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-1: EUCTR2012-000651-13-PL. Studiennummer des Sponsors: 20120102. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000651-13-PL>, abgerufen am: 05.12.2017.
 - b. Studie AMAGINE-2
 - WHO ICTRP 2015. Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects: NCT01708603. Studiennummer des Sponsors: 20120103. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708603>, abgerufen am: 05.12.2017.
 - WHO ICTRP 2016. *A Study to Test the Effect and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab and the Results of Changing Strength or Frequency of Brodalumab in People with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-2: EUCTR2012-000656-34-PL.* Studiennummer des Sponsors: 20120103. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000656-34-PL>, abgerufen am: 05.12.2017.
 - c. Studie AMAGINE-3
 - WHO ICTRP 2015. *Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects: NCT01708629.* Studiennummer des Sponsors: 20120104. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708629>, abgerufen am: 05.12.2017.
 - WHO ICTRP 2016. *A Study to Test the Effect and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab and the Results of Changing Strength or Frequency of Brodalumab in People with Moderate to Severe*

Plaque Psoriasis: AMAGINE-3: EUCTR2012-000667-24-PL. Studiennummer des Sponsors: 20120104. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000667-24-PL>, abgerufen am: 05.12.2017.

- WHO ICTRP 2016. *Study to Evaluate Brodalumab vs Placebo and Ustekinumab: NCT02786732.* Studiennummer des Sponsors: 20120104. MedDerm Associates (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786732>, abgerufen am: 05.12.2017.

B.

Population A2

1. Studie AMAGINE-2

- WHO ICTRP 2015. *Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects: NCT01708603.* Studiennummer des Sponsors: 20120103. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708603>, abgerufen am: 05.12.2017.
- WHO ICTRP 2016. *A Study to Test the Effect and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab and the Results of Changing Strength or Frequency of Brodalumab in People with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-2: EUCTR2012-000656-34-PL.* Studiennummer des Sponsors: 20120103. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000656-34-PL>, abgerufen am: 05.12.2017.

2. Studie AMAGINE-3

- WHO ICTRP 2015. *Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects: NCT01708629.* Studiennummer des Sponsors: 20120104. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708629>, abgerufen am: 05.12.2017.
- WHO ICTRP 2016. *A Study to Test the Effect and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab and the Results of Changing Strength or Frequency of Brodalumab in People with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-3: EUCTR2012-000667-24-PL.* Studiennummer des Sponsors: 20120104. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000667-24-PL>, abgerufen am: 05.12.2017.
- WHO ICTRP 2016. *Study to Evaluate Brodalumab vs Placebo and Ustekinumab: NCT02786732.* Studiennummer des Sponsors: 20120104. MedDerm Associates (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786732>, abgerufen am: 05.12.2017.

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregister WHO ICTRP)

Population A1

1. RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für Population A1 wurden alle Studien ausgeschlossen. Dies entspricht somit 43 Register-einträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

Bereits in der Recherche vom 07.06.2017 identifizierte Studien (Registereinträge)

1a. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriasis: EUCTR2009-013539-39-DK*. Studiennummer des Sponsors: 20090062. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013539-39-DK>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3, A5.

2a. WHO ICTRP 2015. *A Clinical Pharmacology of KHK4827 in Healthy Volunteers and Subject With Moderate to Severe Psoriasis: NCT01488201*. Studiennummer des Sponsors: 4827-001. Kyowa Hakko Kirin Company, Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488201>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A5, A2.

3a. WHO ICTRP 2015. *A Phase 2 Clinical Study of KHK4827: NCT01748539*. Studiennummer des Sponsors: 4827-002. Kyowa Hakko Kirin Company, Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01748539>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

4a. WHO ICTRP 2015. *A Phase 3 Clinical Study of KHK4827: NCT01782924*. Studiennummer des Sponsors: 4827-003. Kyowa Hakko Kirin Company, Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01782924>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3, A4.

5a. WHO ICTRP 2015. *An Open-label, Non-controlled Study of KHK4827 in Subjects With Psoriasis: NCT01782937*. Studiennummer des Sponsors: 4827-004. Kyowa Hakko Kirin Company, Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01782937>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A4.

6a. WHO ICTRP 2015. *Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 827 in Healthy Subjects and Subjects With Moderate to Severe Psoriasis: NCT00867100*. Studiennummer des Sponsors: 20060279. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867100>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

7a. WHO ICTRP 2015. *Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects: NCT01708629*. Studiennummer des Sponsors: 20120104. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708629>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

8a. WHO ICTRP 2015. *Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis Subjects: NCT01708603*. Studiennummer des Sponsors: 20120103. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.ErrEaspx?TrialID=NCT01708603>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

9a. WHO ICTRP 2015. *Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis: EUCTR2009-016163-12-DK*. Studiennummer des Sponsors: 20090403. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016163-12-DK>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

10a. WHO ICTRP 2015. *Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis: NCT01101100*. Studiennummer des Sponsors: 20090403. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01101100>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

11a. WHO ICTRP 2016. *A Study to Test the Effect and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and the Results of Stopping and Restarting Brodalumab Treatment in People with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-1: EUCTR2012-000651-13-PL*. Studiennummer des Sponsors: 20120102. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000651-13-PL>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

12a. WHO ICTRP 2016. *A Study to Test the Effect and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab and the Results of Changing Strength or Frequency of Brodalumab in People with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-3: EUCTR2012-000667-24-PL*. Studiennummer des Sponsors: 20120104. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000667-24-PL>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

13a. WHO ICTRP 2016. *A Study to Test the Effect and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab and the Results of Changing Strength or Frequency of Brodalumab in People with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-2: EUCTR2012-000656-34-PL*. Studiennummer des Sponsors: 20120103. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000656-34-PL>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

14a. WHO ICTRP 2016. *Study to Evaluate Brodalumab vs Placebo and Ustekinumab: NCT02786732*. Studiennummer des Sponsors: 20120104. MedDerm Associates (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786732>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

15a. WHO ICTRP 2017. *A Phase 2 Clinical Study of KHK4827: JPRN-JapicCTI-122023*. Studiennummer des Sponsors: 4827-002. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-122023>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 3a) identifiziert).

16a. WHO ICTRP 2017. *A Phase 3 Clinical Study of KHK4827: JPRN-JapicCTI-132056*. Studiennummer des Sponsors: 4827-003. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132056>, abgerufen

am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3, A4 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 4a) identifiziert).

17a. WHO ICTRP 2017. *A Phase 3 Clinical Study of KHK 4827: NCT02052609*. Studiennummer des Sponsors: 4827-005. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052609>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3, A4.

18a. WHO ICTRP 2017. *A Phase 3 Clinical Study of KHK4827: JPRN-JapicCTI-142430*. Studiennummer des Sponsors: 4827-005. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142430>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3, A4 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 17a) identifiziert).

19a. WHO ICTRP 2017. *A Study of KHK4827 (Brodalumab) in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis in Korea: NCT02982005*. Studiennummer des Sponsors: 4827-KR001. Kyowa Hakko Kirin Korea Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02982005>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

20a. WHO ICTRP 2017. *An open-label, non-controlled study of KHK4827 in subjects with psoriasis: JPRN-JapicCTI-132057*. Studiennummer des Sponsors: 4827-004. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132057>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A4 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 5a) identifiziert).

21a. WHO ICTRP 2017. *Brodalumab Drug-Drug Interaction (DDI) and Intensive Pharmacodynamic (PK) Study in Psoriasis Subjects: NCT01937260*. Studiennummer des Sponsors: 20110184. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01937260>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

22a. WHO ICTRP 2017. *Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis: NCT00975637*. Studiennummer des Sponsors: 20090062. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975637>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3, A5.

Nicht bereits in der Recherche vom 07.06.2017 identifizierte Studien (Registereinträge)

23a. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the: EUCTR2009-012566-32-CZ*. Studiennummer des Sponsors: 20090061. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012566-32-CZ>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

24a. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate the Dosing of AMG 827 for Subjects With Inadequately Controlled Asthma: NCT01199289*. Studiennummer des Sponsors: 20090203. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199289>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

25a. WHO ICTRP 2015. *AMG 827 in Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease: NCT01150890*. Studiennummer des Sponsors: 20090072. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01150890>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

26a. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of AMG 827 in Subjects With RA: NCT01059448*. Studiennummer des Sponsors: 20090402. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059448>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

27a. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy Study of Brodalumab in Subjects with Inadequately Controlled Asthma and High Reversibility: EUCTR2012-003351-11-DE*. Studiennummer des Sponsors: 20120141. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003351-11-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

28a. WHO ICTRP 2015. *Safety Study in Subjects With Crohn's Disease: NCT01199302*. Studiennummer des Sponsors: Crohn'sOLE 20100008. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199302>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

29a. WHO ICTRP 2015. *Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 827 in Adolescents With Asthma: NCT01395485*. Studiennummer des Sponsors: 20101281. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01395485>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

30a. WHO ICTRP 2015. *Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo in Subjects With Axial Spondyloarthritis: NCT02429882 / 2014-003701-15*. Studiennummer des Sponsors: 20101228. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429882>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

31a. WHO ICTRP 2016. *AMG 827 in Rheumatoid Arthritis Subjects With Inadequate Response to Methotrexate: NCT00950989*. Studiennummer des Sponsors: 20090061. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950989>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

32a. WHO ICTRP 2016. *AMG 827 in Subjects With Psoriatic Arthritis: NCT01516957*. Studiennummer des Sponsors: 20101227. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01516957>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

33a. WHO ICTRP 2016. *Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: EUCTR2013-003554-25-GR*. Studiennummer des Sponsors: 20090406. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003554-25-GR>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

34a. WHO ICTRP 2016. *Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: EUCTR2013-003553-16-GR*. Studiennummer des Sponsors: 20110144. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003553-16-GR>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 35a. WHO ICTRP 2016. *Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Rheumatoid Arthritis: NCT00771030*. Studiennummer des Sponsors: 20070264. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00771030>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 36a. WHO ICTRP 2017. *A Bioequivalence Study Comparing a Single 1.5mL Dose of Brodalumab vs. Two Doses (1.0mL + 0.5mL) of Brodalumab: NCT02173392*. Studiennummer des Sponsors: 20130307. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02173392>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1 (neu).
- 37a. WHO ICTRP 2017. *A Phase 1, open-label, multiple-dose study of KHK4827 in subjects with systemic sclerosis: JPRN-JapicCTI-173686*. Studiennummer des Sponsors: 4827-007. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173686>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 38a. WHO ICTRP 2017. *A Phase 3 Study of KHK4827 in Subjects with Axial Spondyloarthritis (axSpA): JPRN-JapicCTI-163449*. Studiennummer des Sponsors: 4827-006. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163449>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 39a. WHO ICTRP 2017. *A Study of KHK4827 in Subjects With Axial Spondyloarthritis (axSpA): NCT02985983*. Studiennummer des Sponsors: 4827-006. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02985983>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 40a. WHO ICTRP 2017. *A Trial Comparing the Efficacy of Subcutaneous Injections of Brodalumab to Oral Administrations of Fumaric Acid Esters in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT03331835 / 2016-003867-21*. Studiennummer des Sponsors: LP0160-1327. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331835>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: Keine Ergebnisse.
- 41a. WHO ICTRP 2017. *An interventional study to assess patient-reported outcome measures in brodalumab treated patients with moderate to severe plaque psoriasis in Japan: JPRN-UMIN000027783*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000027783. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027783>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A4.
- 42a. WHO ICTRP 2017. *An Open-label, Single-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Brodalumab in Pediatric Subjects: NCT03240809*. Studiennummer des Sponsors: V01-BROA-401. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03240809>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: E4.
- 43a. WHO ICTRP 2017. *Study to Assess the Long-Term Safety of Brodalumab Compared With Other Therapies in the Treatment of Adults With Moderate-to-Severe Psoriasis: NCT03254667*. Studiennummer des Sponsors: V01-BROA-402. Valeant Pharmaceuticals

International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03254667>, abgerufen am:
05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3.

2. RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich

Mit Ausnahme der AMAGINE-Studien wurden alle Studien ausgeschlossen. Dies entspricht 37 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

Bereits in der Recherche vom 07.06.2017 identifizierte Studien (Registereinträge)

1b. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriasis: EUCTR2009-013539-39-DK*. Studiennummer des Sponsors: 20090062. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013539-39-DK>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3, A5.

2b. WHO ICTRP 2015. *A Clinical Pharmacology of KHK4827 in Healthy Volunteers and Subject With Moderate to Severe Psoriasis: NCT01488201*. Studiennummer des Sponsors: 4827-001. Kyowa Hakko Kirin Company, Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488201>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A5, A2.

3b. WHO ICTRP 2015. *A Phase 2 Clinical Study of KHK4827: NCT01748539*. Studiennummer des Sponsors: 4827-002. Kyowa Hakko Kirin Company, Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01748539>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.

4b. WHO ICTRP 2015. *A Phase 3 Clinical Study of KHK4827: NCT01782924*. Studiennummer des Sponsors: 4827-003. Kyowa Hakko Kirin Company, Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01782924>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1, A3, A4.

5b. WHO ICTRP 2015. *An Open-label, Non-controlled Study of KHK4827 in Subjects With Psoriasis: NCT01782937*. Studiennummer des Sponsors: 4827-004. Kyowa Hakko Kirin Company, Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01782937>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1, A4.

6b. WHO ICTRP 2015. *Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 827 in Healthy Subjects and Subjects With Moderate to Severe Psoriasis: NCT00867100*. Studiennummer des Sponsors: 20060279. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867100>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2.

7b. WHO ICTRP 2015. *Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis: EUCTR2009-016163-12-DK*. Studiennummer des Sponsors: 20090403. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016163-12-DK>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A4.

8b. WHO ICTRP 2015. *Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis: NCT01101100*. Studiennummer des Sponsors: 20090403. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01101100>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

9b. WHO ICTRP 2017. *A Phase 2 Clinical Study of KHK4827: JPRN-JapicCTI-122023*. Studiennummer des Sponsors: 4827-002. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-122023>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 3b) identifiziert).

10b. WHO ICTRP 2017. *A Phase 3 Clinical Study of KHK4827: JPRN-JapicCTI-132056*. Studiennummer des Sponsors: 4827-003. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132056>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3, A4 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 4b) identifiziert).

11b. WHO ICTRP 2017. *A Phase 3 Clinical Study of KHK 4827: NCT02052609*. Studiennummer des Sponsors: 4827-005. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052609>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3, A4.

12b. WHO ICTRP 2017. *A Phase 3 Clinical Study of KHK4827: JPRN-JapicCTI-142430*. Studiennummer des Sponsors: 4827-005. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142430>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3, A4.

13b. WHO ICTRP 2017. *A Study of KHK4827 (Brodalumab) in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis in Korea: NCT02982005*. Studiennummer des Sponsors: 4827-KR001. Kyowa Hakko Kirin Korea Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02982005>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

14b. WHO ICTRP 2017. *An open-label, non-controlled study of KHK4827 in subjects with psoriasis: JPRN-JapicCTI-132057*. Studiennummer des Sponsors: 4827-004. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132057>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A4 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 5b) identifiziert).

15b. WHO ICTRP 2017. *Brodalumab Drug-Drug Interaction (DDI) and Intensive Pharmacodynamic (PK) Study in Psoriasis Subjects: NCT01937260*. Studiennummer des Sponsors: 20110184. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01937260>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

16b. WHO ICTRP 2017. *Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis: NCT00975637*. Studiennummer des Sponsors: 20090062. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975637>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3, A5.

Nicht bereits in der Recherche vom 07.06.2017 identifizierte Studien (Registereinträge)

17b. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the: EUCTR2009-012566-32-CZ*. Studiennummer des Sponsors: 20090061. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012566-32-CZ>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

18b. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate the Dosing of AMG 827 for Subjects With Inadequately Controlled Asthma: NCT01199289*. Studiennummer des Sponsors: 20090203. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199289>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

19b. WHO ICTRP 2015. *AMG 827 in Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease: NCT01150890*. Studiennummer des Sponsors: 20090072. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01150890>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

20b. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of AMG 827 in Subjects With RA: NCT01059448*. Studiennummer des Sponsors: 20090402. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059448>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

21b. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy Study of Brodalumab in Subjects with Inadequately Controlled Asthma and High Reversibility: EUCTR2012-003351-11-DE*. Studiennummer des Sponsors: 20120141. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003351-11-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

22b. WHO ICTRP 2015. *Safety Study in Subjects With Crohn's Disease: NCT01199302*. Studiennummer des Sponsors: Crohn'sOLE 20100008. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199302>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

23b. WHO ICTRP 2015. *Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 827 in Adolescents With Asthma: NCT01395485*. Studiennummer des Sponsors: 20101281. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01395485>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

24b. WHO ICTRP 2015. *Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo in Subjects With Axial Spondyloarthritis: NCT02429882 / 2014-003701-15*. Studiennummer des Sponsors: 20101228. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429882>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

25b. WHO ICTRP 2016. *AMG 827 in Rheumatoid Arthritis Subjects With Inadequate Response to Methotrexate: NCT00950989*. Studiennummer des Sponsors: 20090061. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950989>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 26b. WHO ICTRP 2016. *AMG 827 in Subjects With Psoriatic Arthritis: NCT01516957*. Studiennummer des Sponsors: 20101227. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01516957>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 27b. WHO ICTRP 2016. *Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: EUCTR2013-003554-25-GR*. Studiennummer des Sponsors: 20090406. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003554-25-GR>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 28b. WHO ICTRP 2016. *Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: EUCTR2013-003553-16-GR*. Studiennummer des Sponsors: 20110144. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003553-16-GR>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 29b. WHO ICTRP 2016. *Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Rheumatoid Arthritis: NCT00771030*. Studiennummer des Sponsors: 20070264. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00771030>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 30b. WHO ICTRP 2017. *A Bioequivalence Study Comparing a Single 1.5mL Dose of Brodalumab vs. Two Doses (1.0mL + 0.5mL) of Brodalumab: NCT02173392*. Studiennummer des Sponsors: 20130307. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02173392>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 31b. WHO ICTRP 2017. *A Phase 1, open-label, multiple-dose study of KHK4827 in subjects with systemic sclerosis: JPRN-JapicCTI-173686*. Studiennummer des Sponsors: 4827-007. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173686>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 32b. WHO ICTRP 2017. *A Phase 3 Study of KHK4827 in Subjects with Axial Spondyloarthritis (axSpA): JPRN-JapicCTI-163449*. Studiennummer des Sponsors: 4827-006. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163449>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 33b. WHO ICTRP 2017. *A Study of KHK4827 in Subjects With Axial Spondyloarthritis (axSpA): NCT02985983*. Studiennummer des Sponsors: 4827-006. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02985983>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 34b. WHO ICTRP 2017. *A Trial Comparing the Efficacy of Subcutaneous Injections of Brodalumab to Oral Administrations of Fumaric Acid Esters in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT03331835 / 2016-003867-21*. Studiennummer des Sponsors: LP0160-1327. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331835>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: Keine Ergebnisse.

35b. WHO ICTRP 2017. *An interventional study to assess patient-reported outcome measures in brodalumab treated patients with moderate to severe plaque psoriasis in Japan: JPRN-UMIN000027783*. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027783>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

36b. WHO ICTRP 2017. *An Open-label, Single-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Brodalumab in Pediatric Subjects: NCT03240809*. Studiennummer des Sponsors: V01-BROA-401. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03240809>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: E4.

37b. WHO ICTRP 2017. *Study to Assess the Long-Term Safety of Brodalumab Compared With Other Therapies in the Treatment of Adults With Moderate-to-Severe Psoriasis: NCT03254667*. Studiennummer des Sponsors: V01-BROA-402. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03254667>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

Population A2

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für Population A2 wurden mit Ausnahme der Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 alle Studien ausgeschlossen. Dies entspricht somit 38 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

Bereits in der Recherche vom 07.06.2017 identifizierte Studien (Registereinträge)

1c. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Psoriasis: EUCTR2009-013539-39-DK*. Studiennummer des Sponsors: 20090062. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013539-39-DK>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3, A5.

2c. WHO ICTRP 2015. *A Clinical Pharmacology of KHK4827 in Healthy Volunteers and Subject With Moderate to Severe Psoriasis: NCT01488201*. Studiennummer des Sponsors: 4827-001. Kyowa Hakko Kirin Company, Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488201>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A5, A2.

3c. WHO ICTRP 2015. *A Phase 2 Clinical Study of KHK4827: NCT01748539*. Studiennummer des Sponsors: 4827-002. Kyowa Hakko Kirin Company, Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01748539>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

4c. WHO ICTRP 2015. *A Phase 3 Clinical Study of KHK4827: NCT01782924*. Studiennummer des Sponsors: 4827-003. Kyowa Hakko Kirin Company, Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01782924>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3, A4.

5c. WHO ICTRP 2015. *An Open-label, Non-controlled Study of KHK4827 in Subjects With Psoriasis: NCT01782937*. Studiennummer des Sponsors: 4827-004. Kyowa Hakko Kirin

Company, Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01782937>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A4.

6c. WHO ICTRP 2015. *Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 827 in Healthy Subjects and Subjects With Moderate to Severe Psoriasis: NCT00867100*. Studiennummer des Sponsors: 20060279. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867100>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

7c. WHO ICTRP 2015. *Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis: EUCTR2009-016163-12-DK*. Studiennummer des Sponsors: 20090403. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016163-12-DK>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

8c. WHO ICTRP 2015. *Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis: NCT01101100*. Studiennummer des Sponsors: 20090403. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01101100>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

9c. WHO ICTRP 2016. *A Study to Test the Effect and Safety of Brodalumab Compared With Placebo and the Results of Stopping and Restarting Brodalumab Treatment in People with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-1: EUCTR2012-000651-13-PL*. Studiennummer des Sponsors: 20120102. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000651-13-PL>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

10c. WHO ICTRP 2017. *A Phase 2 Clinical Study of KHK4827: JPRN-JapicCTI-122023*. Studiennummer des Sponsors: 4827-002. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-122023>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 3c) identifiziert).

11c. WHO ICTRP 2017. *A Phase 3 Clinical Study of KHK4827: JPRN-JapicCTI-132056*. Studiennummer des Sponsors: 4827-003. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132056>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3, A4 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 4c) identifiziert).

12c. WHO ICTRP 2017. *A Phase 3 Clinical Study of KHK 4827: NCT02052609*. Studiennummer des Sponsors: 4827-005. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052609>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3, A4.

13c. WHO ICTRP 2017. *A Phase 3 Clinical Study of KHK4827: JPRN-JapicCTI-142430*. Studiennummer des Sponsors: 4827-005. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142430>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3, A4 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 12c) identifiziert).

14c. WHO ICTRP 2017. *A Study of KHK4827 (Brodalumab) in Subjects With Moderate to Severe Psoriasis in Korea: NCT02982005*. Studiennummer des Sponsors: 4827-KR001.

Kyowa Hakko Kirin Korea Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02982005>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

15c. WHO ICTRP 2017. *An open-label, non-controlled study of KHK4827 in subjects with psoriasis: JPRN-JapicCTI-132057*. Studiennummer des Sponsors: 4827-004. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132057>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A4 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 5c) identifiziert).

16c. WHO ICTRP 2017. *Brodalumab Drug-Drug Interaction (DDI) and Intensive Pharmacodynamic (PK) Study in Psoriasis Subjects: NCT01937260*. Studiennummer des Sponsors: 20110184. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01937260>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

17c. WHO ICTRP 2017. *Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Psoriasis: NCT00975637*. Studiennummer des Sponsors: 20090062. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975637>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3, A5.

Nicht bereits in der Recherche vom 07.06.2017 identifizierte Studien (Registereinträge)

18c. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study to Evaluate the: EUCTR2009-012566-32-CZ*. Studiennummer des Sponsors: 20090061. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012566-32-CZ>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

19c. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate the Dosing of AMG 827 for Subjects With Inadequately Controlled Asthma: NCT01199289*. Studiennummer des Sponsors: 20090203. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199289>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

20c. WHO ICTRP 2015. *AMG 827 in Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease: NCT01150890*. Studiennummer des Sponsors: 20090072. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01150890>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

21c. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of AMG 827 in Subjects With RA: NCT01059448*. Studiennummer des Sponsors: 20090402. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059448>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

22c. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy Study of Brodalumab in Subjects with Inadequately Controlled Asthma and High Reversibility: EUCTR2012-003351-11-DE*. Studiennummer des Sponsors: 20120141. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003351-11-DE>, abgerufen am:
05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

- 23c. WHO ICTRP 2015. *Safety Study in Subjects With Crohn's Disease: NCT01199302*. Studiennummer des Sponsors: Crohn'sOLE 20100008. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199302>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 24c. WHO ICTRP 2015. *Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 827 in Adolescents With Asthma: NCT01395485*. Studiennummer des Sponsors: 20101281. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01395485>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 25c. WHO ICTRP 2015. *Study of Efficacy and Safety of Brodalumab Compared With Placebo in Subjects With Axial Spondyloarthritis: NCT02429882 / 2014-003701-15*. Studiennummer des Sponsors: 20101228. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429882>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 26c. WHO ICTRP 2016. *AMG 827 in Rheumatoid Arthritis Subjects With Inadequate Response to Methotrexate: NCT00950989*. Studiennummer des Sponsors: 20090061. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00950989>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 27c. WHO ICTRP 2016. *AMG 827 in Subjects With Psoriatic Arthritis: NCT01516957*. Studiennummer des Sponsors: 20101227. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01516957>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 28c. WHO ICTRP 2016. *Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: EUCTR2013-003554-25-GR*. Studiennummer des Sponsors: 20090406. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003554-25-GR>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 29c. WHO ICTRP 2016. *Brodalumab in Subjects with Psoriatic Arthritis: EUCTR2013-003553-16-GR*. Studiennummer des Sponsors: 20110144. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003553-16-GR>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 30c. WHO ICTRP 2016. *Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of AMG 827 in Subjects With Rheumatoid Arthritis: NCT00771030*. Studiennummer des Sponsors: 20070264. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00771030>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 31c. WHO ICTRP 2017. *A Bioequivalence Study Comparing a Single 1.5mL Dose of Brodalumab vs. Two Doses (1.0mL + 0.5mL) of Brodalumab: NCT02173392*. Studiennummer des Sponsors: 20130307. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02173392>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 32c. WHO ICTRP 2017. *A Phase 1, open-label, multiple-dose study of KHK4827 in subjects with systemic sclerosis: JPRN-JapicCTI-173686*. Studiennummer des Sponsors: 4827-007. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173686>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

33c. WHO ICTRP 2017. *A Phase 3 Study of KHK4827 in Subjects with Axial Spondyloarthritis (axSpA): JPRN-JapicCTI-163449*. Studiennummer des Sponsors: 4827-006. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163449>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

34c. WHO ICTRP 2017. *A Study of KHK4827 in Subjects With Axial Spondyloarthritis (axSpA): NCT02985983*. Studiennummer des Sponsors: 4827-006. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02985983>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

35c. WHO ICTRP 2017. *A Trial Comparing the Efficacy of Subcutaneous Injections of Brodalumab to Oral Administrations of Fumaric Acid Esters in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT03331835 / 2016-003867-21*. Studiennummer des Sponsors: LP0160-1327. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331835>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

36c. WHO ICTRP 2017. *An interventional study to assess patient-reported outcome measures in brodalumab treated patients with moderate to severe plaque psoriasis in Japan: JPRN-UMIN000027783*. Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027783>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

37c. WHO ICTRP 2017. *An Open-label, Single-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Brodalumab in Pediatric Subjects: NCT03240809*. Studiennummer des Sponsors: V01-BROA-401. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03240809>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: E4.

38c. WHO ICTRP 2017. *Study to Assess the Long-Term Safety of Brodalumab Compared With Other Therapies in the Treatment of Adults With Moderate-to-Severe Psoriasis: NCT03254667*. Studiennummer des Sponsors: V01-BROA-402. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03254667>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

Anlage V Dokumentation der Recherche nach RCT mit Ciclosporin, Fumarat, Methotrexat und Phototherapie im Studienregister WHO ICTRP für indirekte Vergleiche in der Population A1 (Fragestellung 1)

Tabelle 16: Suchstrategie für RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ciclosporin, Fumarat, Methotrexat, Phototherapie) in WHO-ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	05.12.2017
Suchstrategie	<p>psoriasis AND Cyclosporine OR psoriasis AND Ciclosporine OR psoriasis AND Cyclosporin OR psoriasis AND Ciclosporin OR psoriasis AND sandimmun OR psoriasis AND neoral OR psoriasis AND CsA OR psoriasis AND OL27400 OR psoriasis AND OL-27-400 OR psoriasis AND 59865-13-3</p> <p>Psoriasis AND Fumarates OR Psoriasis AND Dimethyl Fumarate OR Psoriasis AND dmf OR Psoriasis AND tecfidera OR Psoriasis AND fumaderm OR Psoriasis AND BG12 OR Psoriasis AND BG00012 OR Psoriasis AND 00012, BG OR Psoriasis AND BG-12 OR Psoriasis AND BG-00012 OR Psoriasis AND FAG-201 OR Psoriasis AND 201, FAG OR Psoriasis AND FAG201 OR Psoriasis AND 210-849-0</p> <p>psoriasis AND methotrexate OR psoriasis AND methotrexat OR psoriasis AND MTX OR psoriasis AND lantarel OR psoriasis AND metex OR psoriasis AND methotrexamed OR psoriasis AND Mexate OR psoriasis AND Ledertrexate OR psoriasis AND Rheumatrex OR psoriasis AND Trexall OR psoriasis AND Abitrexate OR psoriasis AND Amethopterin OR psoriasis AND 200-413-8</p> <p>psoriasis AND light OR psoriasis AND ray OR psoriasis AND radiation OR psoriasis AND photoradiation OR psoriasis AND phototherapy OR psoriasis AND phototherapies OR psoriasis AND phototherapie OR psoriasis AND balneotherapy OR psoriasis AND balneotherapies OR psoriasis AND Ultraviolet OR psoriasis AND PUVA OR psoriasis AND Ficusin OR psoriasis AND photo OR psoriasis AND sole OR psoriasis AND chemo OR psoriasis AND UV OR psoriasis AND UVA OR psoriasis AND UVB OR psoriasis AND psoralen OR psoriasis AND psoralene</p>
Anzahl der Treffer	208 Studien (80 Treffer zu 37 Studien + 29 Treffer zu 20 Studien + 178 Treffer zu 81 Studien + 141 Treffer zu 104 Studien)

Eingeschlossene Studien

1. RCT mit Ciclosporin: Keine
2. RCT mit Fumaderm:
 - a. BRIDGE-Studie
 - WHO ICTRP 2016. A multi-center, randomized, clinical trial to compare the efficacy and safety of a new drug with Fumaderm in patients with moderate to severe plaque psoriasis: 2012-000055-13. Studiennummer des Sponsors: M41008-1102. Amirall S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000055-13-DE>, abgerufen am: 05.12.2017

Die Studie war in den Registern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und Pharm-net.Bund identifiziert.

3. RCT mit Methotrexat: Keine
4. RCT mit Phototherapie

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregister WHO ICTRP)

RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit Ausnahme der BRIDGE-Studie wurden alle Studien ausgeschlossen. Dies entspricht somit 207 Registereinträgen.

Bereits in der Recherche vom 06.06.2017 identifizierte Studien (Registereinträge)

1d. WHO ICTRP 2012. *A 24-weeks , national, multicenter, double blind controlled vs placebo trial to evaluate the efficacy of Neoral ciclosporine 5mg/kg/day , twice a week administered in reduction of the rate of relapse in pz with chronic plaque psoriasis on remission. PREWENT Study - PREWENT Study: 2006-000207-42.* Studiennummer des Sponsors: COLO400CIT04. NOVARTIS FARMA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000207-42-IT>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 64d) identifiziert).

2d. WHO ICTRP 2012. *A multicenter, open-label, randomized, pilot study to evaluate the efficacy and safety of the combination of etanercept (ETN) and methotrexate and of etanercept (ETN) alone in patients with active plaque psoriasis despite methotrexate therapy: 2004-004201-18.* Studiennummer des Sponsors: 0881A-101696. Wyeth Lederle Nordiska AB (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004201-18-FI>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 31d) identifiziert).

3d. WHO ICTRP 2012. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - Not available: 2004-004602-25.* Studiennummer des Sponsors: M04-716. Abbott GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004602-25-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4, A5 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 29d) identifiziert).

4d. WHO ICTRP 2012. *A Study of Dose Optimization of Infliximab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. - DOSE: 2008-000454-12.* Studiennummer des Sponsors: P05315. Schering Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000454-12-BE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

5d. WHO ICTRP 2012. *AN EXPLORATORY TRIAL TO ASSESS NATURALISTIC SAFETY AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS TRANSITIONED TO USTEKINUMAB FROM PREVIOUS METHOTREXATE THERAPY (TRANSIT) - TRANSIT: 2008-008171-34.* Studiennummer des Sponsors: CNTO1275PSO4004. Janssen-Cilag EMEA Medical Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008171-34-NL>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 54d) identifiziert).

6d. WHO ICTRP 2012. *An Open-Label, Randomized Efficacy and Safety Study of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis - RESTORE: 2005-000085-39*. Studiennummer des Sponsors: P04271. Schering-Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000085-39-DK>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 79d) identifiziert).

7d. WHO ICTRP 2012. *Phase IIB Dose Response and Safety Study of Topical Formulations: 2006-004346-17*. Studiennummer des Sponsors: 06-003. Mediquest Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004346-17-GB>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 18d) identifiziert).

8d. WHO ICTRP 2012. *Untersuchungen zur antipsoriatischen Wirkung der UVB-induzierten Synthese von 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 (1alpha, 25(OH)2D3, Calcitriol) in Keratinozyten läsionaler psoriatischer Haut unter Verwendung des Cytochrom-P (CYP) Inhibitors Ketokonazol: 2006-003590-27*. Studiennummer des Sponsors: VITAKET. Technical University Dresden, Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003590-27-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 24d) identifiziert).

9d. WHO ICTRP 2013. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study Comparing the Safety and Efficacy of ABT-874 to Methotrexate in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis: 2007-004687-47*. Studiennummer des Sponsors: M10-255. Abbott GmbH & Co. K.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004687-47-FI>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

10d. WHO ICTRP 2013. *A PHASE III, RANDOMIZED, MULTICENTRE, DOUBLE-BLIND, PLACEBO AND CYCLOSPORINE CONTROLLED STUDY OF ISA247 IN PLAQUE PSORIASIS PATIENTS (ISA05-25): 2006-001352-13*. Studiennummer des Sponsors: ISA05-25. Isotechnika Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001352-13-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 28d) identifiziert).

11d. WHO ICTRP 2015. *A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment: 2015-002649-69*. Studiennummer des Sponsors: I1F-EW-RHBZ. Eli Lilly and Company Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002649-69-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

12d. WHO ICTRP 2015. *A Safety and Efficacy Study to Evaluate Efalizumab in Combination With UVB for Moderate to Severe Psoriasis: NCT00302445*. Studiennummer des Sponsors: ACD3588s. Derm Research P. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00302445>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

13d. WHO ICTRP 2015. *Bexarotene With Narrow-Band UVB for Psoriasis: NCT00151008*. Studiennummer des Sponsors: 4405. University of Medicine and Dentistry of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00151008>,

- abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 14d. WHO ICTRP 2015. *Clinical trial for optimization of treatment schedule for methotrexate in patients with moderate to severe psoriasis vulgaris: 2012-002716-10*. Studiennummer des Sponsors: 165-001. Prof. Dr. Kristian Reich (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002716-10-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 15d. WHO ICTRP 2015. *Comparison the efficacy of Methotrexate with Immunace and Methotrexate alone on improvement of psoriasis vulgaris patients: IRCT2014012016275N1*. Mashhad University of Medical Sciences, Vice chancellor for research (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014012016275N1>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 16d. WHO ICTRP 2015. *CYA Versus MMF for Treatment of Moderate-Severe Psoriasis: NCT00295425*. Studiennummer des Sponsors: 4016406 TALSB002. University Hospital Muenster (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00295425>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 17d. WHO ICTRP 2015. *Dose Ranging Study to Compare the Efficacy and Safety of Methotrexate in Plaque Type Psoriasis: NCT01187264*. Studiennummer des Sponsors: 7557/PG/2Trg/07. Postgraduate Institute of Medical Education and Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01187264>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 18d. WHO ICTRP 2015. *Dose Response and Safety Study of Topical Methotrexate for the Treatment of Fingernail Psoriasis: NCT00666354 / ISRCTN62739763*. Studiennummer des Sponsors: 06-003. MediQuest Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00666354>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 19d. WHO ICTRP 2015. *Effect of Adalimumab on Vascular Inflammation in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT00940862*. Studiennummer des Sponsors: Inno-6009. Innovaderm Research Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00940862>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 20d. WHO ICTRP 2015. *Effects of Treatment With Biological Agents on Vascular and Cardiac Function in Psoriasis: NCT02144857*. Studiennummer des Sponsors: 213/19-6-12. University of Athens (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02144857>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1, A3.
- 21d. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Tolerability Study of Topical Ciclosporin in a Psoriasis Plaque Test: 2007-002947-26 / NCT00578370*. Studiennummer des Sponsors: ISD001-CI-07. ISDIN (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00578370>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A5.
- 22d. WHO ICTRP 2015. *Fumaric Acid Ester-PUVA Therapy Versus Acitretin -PUVA Therapy in Pustular Palmoplantar Psoriasis: 2006-004519-23 / NCT00811005*.

Studiennummer des Sponsors: 08/08. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00811005>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

23d. WHO ICTRP 2015. Fumaric Acid Versus Fumaric Acid Plus Narrow Band Type B Ultraviolet (UVB) for Psoriasis: NCT01321164. Studiennummer des Sponsors: FPUVB 005. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01321164>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

24d. WHO ICTRP 2015. *Investigation of Antipsoriatic Effects of UVB-induced Synthesis of 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 (1alpha, 25(OH)2D3, Calcitriol) in Keratinocytes of Psoriatic Skin, Using Cytochrom-P(CYP)Inhibitor Ketokonazol*: NCT00678756. Studiennummer des Sponsors: TUD-VITAKET. Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00678756>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

25d. WHO ICTRP 2015. *Narrow-Band UVB-Therapy in Psoriasis*: NCT00748020. Studiennummer des Sponsors: UVB-MKL. Radboud University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00748020>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

26d. WHO ICTRP 2015. *Optimizing Psoriasis Treatment of Etanercept Combined Methotrexate*: NCT02313922. Studiennummer des Sponsors: C301-PS. Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02313922>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

27d. WHO ICTRP 2015. *Quality of Life of Patients With Psoriasis Treated With Methotrexate: Prospective, Randomized, Double-blind, Parallel Group Study*: NCT02248792. Studiennummer des Sponsors: NMCHDer. Narayana Medical College & Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02248792>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

28d. WHO ICTRP 2015. *Randomized, Placebo and Ciclosporin Controlled Study of ISA247 in Plaque Psoriasis Patients*: NCT00408187. Studiennummer des Sponsors: ISA05-25. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00408187>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

29d. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis*: NCT00235820. Studiennummer des Sponsors: M04-716. Abbott (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00235820>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4, A5.

30d. WHO ICTRP 2015. *Scalp Psoriasis Treatment With a Fiber Optic Comb*: NCT00007293. Studiennummer des Sponsors: NIAMS-049 R44 AR44449. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00007293>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

31d. WHO ICTRP 2015. *Study Evaluating Etanercept and Methotrexate in Plaque Psoriasis: NCT00161655*. Studiennummer des Sponsors: 0881A-101696. Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00161655>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

32d. WHO ICTRP 2015. *The Effectiveness of Lower Cyclosporine Doses for Psoriasis: NCT00377325*. Studiennummer des Sponsors: R01AR050100. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00377325>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

33d. WHO ICTRP 2015. The efficacy of isotretinoin plus NB-UVB in the treatment of psoriasis vulgaris: IRCT138812213543N1. Behestan Darou (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138812213543N1>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

34d. WHO ICTRP 2015. The Influence of Adalimumab on Cardiovascular and Metabolic Risk in Psoriasis: NCT01088165. Studiennummer des Sponsors: CASTIP1. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088165>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

35d. WHO ICTRP 2015. *This study will compare how well adalimumab works versus methotrexate (MTX) in children with moderate to severe psoriasis in the short term. It will also study how safe and how well adalimumab works in the long term and how long disease response can be maintained after stopping therapy: 2009-013072-52*. Studiennummer des Sponsors: M04-717. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013072-52-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

36d. WHO ICTRP 2015. To Study the Effects of CD25 and Low Dose Cyclosporin in the Treatment of Active Psoriasis Vulgaris: NCT00050648. Studiennummer des Sponsors: JKR-0336. Rockefeller University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00050648>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

37d. WHO ICTRP 2015. To Study the Use of Humanized CD25 in Preventing the Relapse of Psoriasis Vulgaris: NCT00050661. Studiennummer des Sponsors: JKR-0337. Rockefeller University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00050661>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A2.

38d. WHO ICTRP 2015. Transitioning From Cyclosporine to Alefacept in Psoriasis: NCT00143806. Studiennummer des Sponsors: 4513. University of Medicine and Dentistry of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00143806>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

39d. WHO ICTRP 2015. Ultraviolet (UVA and UVB) Light Therapy in the Treatment of Inflammatory Skin Conditions: NCT00129415. Studiennummer des Sponsors: Derm 446. University of Michigan (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00129415>, abgerufen am:

05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

40d. WHO ICTRP 2015. *Utilization of Narrow Band Ultraviolet B (UVB) Light Therapy and Etanercept for the Treatment of Psoriasis: NCT00110981*. Studiennummer des Sponsors: 20040171. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00110981>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

41d. WHO ICTRP 2016. A study of pre-clinical joint disease in psoriasis and the imaging response to ustekinumab: ISRCTN18043449. Studiennummer des Sponsors: RR12-10234. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18043449>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

42d. WHO ICTRP 2016. Analysis of pathogenesis and therapeutic effect in psoriasis: JPRN-UMIN000003144. Yokohama city university (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003144>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4

43d. WHO ICTRP 2016. *Comparison Study of Psoriasis Severity Assessment Tools: NCT02655705*. Studiennummer des Sponsors: OPASI1403. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655705>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

44d. WHO ICTRP 2016. *Efficacy Study of Two Choices of Phototherapy on Itching Skin Diseases: NCT01254240*. Studiennummer des Sponsors: DER-USZ-AAN-005. University of Zurich (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01254240>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

45d. WHO ICTRP 2016. *Efficacy Study on Dimethyl Fumarate to Treat Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 2012-005685-35 / NCT01815723*. Studiennummer des Sponsors: FP187-301. Forward-Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815723>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

46d. WHO ICTRP 2016. *Multicenter Randomized Double Blind Controlled-study to Assess the Potential of Methotrexate Versus Placebo to Improve and Maintain Response to Anti TNF- Alpha Agents in Adult Patients With Moderate to Severe Psoriasis: 2015-003891-54 / NCT02829424*. Studiennummer des Sponsors: 2014-50. Assistance Publique Hopitaux De Marseille (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02829424>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

47d. WHO ICTRP 2016. Pharmacogenomics Study on Treatment of Psoriasis Vulgaris by Methotrexate: NCT02715947. Studiennummer des Sponsors: 2016 MTX/CSU/PS. Central South University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02715947>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

- 48d. WHO ICTRP 2016. Psoriasis Microbiome and Phototherapy: NCT02552316. Studiennummer des Sponsors: 821876. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02552316>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 49d. WHO ICTRP 2016. *Study in patients with moderate to severe plaque psoriasis to assess efficacy of secukinumab compared to Fumaderm®: 2014-005258-20*. Studiennummer des Sponsors: CAIN457ADE06. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005258-20-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 50d) identifiziert).
- 50d. WHO ICTRP 2016. Study of Secukinumab Compared to Fumaderm® in Adults With Moderate to Severe Psoriasis: NCT02474082. Studiennummer des Sponsors: CAIN457ADE06. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02474082>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 51d. WHO ICTRP 2016. Vascular Inflammation in Psoriasis Trial (The VIP Trial): NCT01553058. Studiennummer des Sponsors: 814278. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01553058>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3, A4, A5.
- 52d. WHO ICTRP 2017. *A clinical study to find out the efficacy of two newly developed formulation of Cyclosporin A: CTRI/2011/12/002240*. UGC Center with Potential for Excellence in Biomedical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002240>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 53d. WHO ICTRP 2017. *A clinical trial to find out the efficacy and safety of novel topical formulation of Cyclosporin A, in comparison to placebo and marketed formulation, in patients with stable plaque psoriasis: CTRI/2011/12/002307*. UGC Center with Potential for Excellence in Biomedical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002307>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 54d. WHO ICTRP 2017. A Safety and Efficacy Study of Ustekinumab in Patients With Plaque Psoriasis Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate: NCT01059773. Studiennummer des Sponsors: CNTO1275PSO4004 CR016639. Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059773>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 55d. WHO ICTRP 2017. *A study to investigate whether a drug called Januvia, that is licensed to lower blood glucose in diabetic patients, has an effect on psoriasis: 2012-005483-10*. Studiennummer des Sponsors: DPIP-2012-02. University College Dublin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005483-10-IE>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 56d. WHO ICTRP 2017. *An Observational Study of Infliximab Injection in Ankylosing Spondylitis, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Psoriasis Participants: NCT00760669*. Studiennummer des Sponsors: CR100768 REMICADEAKS4004. Janssen Korea, Ltd., Korea (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00760669>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

57d. WHO ICTRP 2017. *Assess the Efficacy and Safety of Alefacept With Narrow Band Ultraviolet B Phototherapy (nbUVB) vs. Alefacept Alone in Chronic Plaque Psoriasis* Subjects: NCT00658606. Studiennummer des Sponsors: AME-001. Astellas Pharma Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00658606>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

58d. WHO ICTRP 2017. Clinical efficacy and safety of a standard allopathic treatment and a Unani regime in the treatment of a skin disorder called psoriasis: CTRI/2010/091/001253. Studiennummer des Sponsors: [Titelzusätze fehlt!]. Dr. Neena Khanna (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001253>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

59d. WHO ICTRP 2017. *"Clinical trial of some Ayurvedic drugs and special diets in the management of Psoriasis": CTRI/2015/01/005426*. Central Council for Research in Ayurvedic Sciences CCRAS (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/01/005426>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

60d. WHO ICTRP 2017. *Comparative assessment of effectiveness and safety of methotrexate, pioglitazone and their combination therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: CTRI/2013/08/003904*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/08/003904>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

61d. WHO ICTRP 2017. *Comparison of the bacterial microbiota in the skin and gut of psoriasis patients before and after systemic treatment with adalimumab and ustekinumab or cyclosporin: 2014-003022-40*. Studiennummer des Sponsors: U1111-1159-2065. Universitätsklinikum Münster (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007147>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

62d. WHO ICTRP 2017. *Concomitant Longitudinal Evaluation of Adalimumab With Methotrexate in the Real World: the CLEAR Study: NCT02196701*. Studiennummer des Sponsors: W14-406. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02196701>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

63d. WHO ICTRP 2017. Effectiveness of a combination of isotretinoin and phototherapy in treatment of psoriasis: CTRI/2012/10/003046. Studiennummer des Sponsors: SRMSIMS/DERMA/2012/PG/01. Sri Ram Murti Smarak Institute of Medical Sciences Bareilly (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/10/003046>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

64d. WHO ICTRP 2017. Efficacy and Safety of Cyclosporine A Microemulsion in Maintenance Patients With Chronic Plaque Psoriasis: NCT00438360. Studiennummer des Sponsors: COLO400CIT04. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00438360>, abgerufen am:

05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

65d. WHO ICTRP 2017. Evaluate Whether Combination Therapy With Methotrexate and Raptiva in Psoriasis Patients is Safe and Increases Efficacy: NCT00368654. Studiennummer des Sponsors: 200513613-1. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368654>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

66d. WHO ICTRP 2017. *Evaluation of the efficacy of NBUVB (narrow band UVB) phototherapy plus pioglitazone versus NBUVB phototherapy alone in the treatment of plaque type psoriasis: IRCT2016091918607N2*. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016091918607N2>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

67d. WHO ICTRP 2017. *Home UVB phototherapy in psoriasis: Effectiveness, Quality of life and Cost-effectiveness: NTR30*. University Medical Center Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR30>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

68d. WHO ICTRP 2017. Mechanism of Action Study for Psoriasis: NCT00932113. Studiennummer des Sponsors: ABT 08-030 MOA. Tufts Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932113>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

69d. WHO ICTRP 2017. Narrow-band ultraviolet B monotherapy plus calcipotriol in the treatment of vulgaris psoriasis: ChiCTR-TRC-11001654. Department of Dermatology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001654>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

70d. WHO ICTRP 2017. PET based study for early detection of inflammation and effect of treatment in psoriasis: CTRI/2014/08/004842. PGIMER (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004842>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

71d. WHO ICTRP 2017. Role of oral methotrexate, cyclosporine and acitretin in treatment of palmoplantar psoriasis (*red coloured, painful, itchy, fissured lesions on hands and feet*) and psoriasis vulgaris (*red coloured, scaly, itchy, elevated lesions on skin over body*): CTRI/2015/05/005830. Krishna Institute of Medical Sciences Deemed University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/05/005830>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

72d. WHO ICTRP 2017. *Safety and Efficacy of Combining nbUVB to Etanercept in Patients: NCT00640393*. Studiennummer des Sponsors: Inno-6007. Innovaderm Research Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00640393>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

73d. WHO ICTRP 2017. *Study of the efficacy of early intervention with secukinumab 300 mg s.c. compared to narrow-band UVB in patients with new-onset moderate to severe plaque psoriasis: 2015-002423-26*. Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2322. Novartis Farmacéutica S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002423-26-ES>, abgerufen

- am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3 (Studie war in weiterem Eintrag (Nr. 74d) identifiziert).
- 74d. WHO ICTRP 2017. *Study of the Efficacy of Early Intervention With Secukinumab 300 mg s.c. Compared to Narrow-band UVB in Patients With New-onset Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT03020199*. Studiennummer des Sponsors: CAIN457A2322. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03020199>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3.
- 75d. WHO ICTRP 2017. *Study of Therapeutic Options for Subjects Discontinuing Efalizumab and Experiencing Disease Recurrence: NCT01079988*. Studiennummer des Sponsors: 25180. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01079988>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 76d. WHO ICTRP 2017. *Study to compare effectiveness of methotrexate-pioglitazone combination against methotrexate alone in patients of psoriasis, a skin disorder: CTRI/2013/03/003505*. School of Tropical Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/03/003505>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 77d. WHO ICTRP 2017. *Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Oral Apremilast (CC-10004) in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT01232283*. Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSOR-009. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01232283>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 78d. WHO ICTRP 2017. *Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Oral Apremilast (CC-10004) in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT01194219*. Studiennummer des Sponsors: CC-10004-PSOR-008. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01194219>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 79d. WHO ICTRP 2017. *The Effects of Infliximab Versus Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis (Study P04271AM2)(COMPLETED): NCT00251641*. Studiennummer des Sponsors: P04271. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00251641>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.
- 80d. WHO ICTRP 2017. *The Efficacy and Safety of Adding Methotrexate to Etanercept in Psoriasis: NCT01001208*. Studiennummer des Sponsors: 20070559. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001208>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2.
- 81d. WHO ICTRP 2017. *Use of Localized NB-UVB (Levia®) in the Treatment of Plaque-psoriasis: NCT02107482*. Studiennummer des Sponsors: Levia. Tufts Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02107482>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3.

Nicht bereits in der Recherche vom 06.06.2017 in WHO ICTRP identifizierte Studien (Registereinträge), die in anderen Registern identifiziert wurden

82d. WHO ICTRP 2012. *A multicenter double blind, placebo-controlled randomized pilot study evaluating efficacy and safety of ETN in patients with moderate to severe plaque psoriasis after cessation of ciclosporin therapy: 2006-004454-25.* Studiennummer des Sponsors: 0881A6-410. Wyeth Pharmaceuticals France (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004454-25-ES>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2 (war in den Registern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).

83d. WHO ICTRP 2012. *A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including ciclosporine, methotrexate and PUVA. - efalizumab physician experience study: 2004-001236-23.* Studiennummer des Sponsors: IMP 25300. Serono International S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001236-23-HU>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1 (war in den Registern EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).

84d. WHO ICTRP 2012. *A Phase IV multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, trial to evaluate the safety and efficacy of Raptiva® in the treatment of subjects with moderate to severe plaque psoriasis involving hands and/or feet, with or without pustules. - TRUST study: Raptiva® in hands & foot psoriasis: 2007-004227-37.* Studiennummer des Sponsors: 27808. Merck Serono S.A. - Geneva (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004227-37-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2 (war in den Registern EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).

85d. WHO ICTRP 2012. *A Phase IV open label study in moderate to severe chronic plaque psoriasis subjects transitioning from previous systemic antipsoriasis therapies (methotrexate, cyclosporine, retinoids or PUVA, NBUVB) to Raptiva 1mg/kg/week therapy. - Open label trial investigating transition from systemic agents to Raptiva: 2007-004243-29.* Studiennummer des Sponsors: 27809. Merck Serono International SA. An Affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004243-29-NL>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3 (war in den Registern ClinicalTrials.gov und EU-CTR identifiziert).

86d. WHO ICTRP 2012. *A randomised, double blind, placebo controlled efficacy and safety trial of different doses/dose regimens of FP187 compared to placebo in moderate to severe plaque psoriasis: 2010-020168-39.* Studiennummer des Sponsors: FP187-201. Forward Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020168-39-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4 (war in den Registern EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).

87d. WHO ICTRP 2012. *An independent prospective randomised controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis - PIECE: 2008-007492-24.* Studiennummer des Sponsors: 80-82500-98-01006. Academic Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007492-24>

NL, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2 (war im Register EU-CTR identifiziert).

88d. WHO ICTRP 2012. Efficacy and safety of 0,1%, 0,5% and 1% TAZAROTENE nail lacquer formulation versus vehicle in nail psoriasis: 2004-004825-87. Studiennummer des Sponsors: R00002VE201. Pierre Fabre Dermatologie represented by Institut de Recherche Pierre Fabre (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004825-87-HU>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1 (war im Register EU-CTR identifiziert).

89d. WHO ICTRP 2012. ENSAYO CLÍNICO PILOTO, FASE IV, UNICÉNTRICO, CONTROLADO, ABIERTO CON EVALUACIÓN CIEGA POR TERCEROS, DE 12 SEMANAS DE DURACIÓN PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE EXTRACTO DE CÚRCUMA CENTRUM® ESTANDARIZADA AL 12% EN CURCUMINA y FOTOTERAPIA CON LUZ VISIBLE AZUL FRENTE A OXSORALEN® y UVA EN PACIENTES ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE PSORIASIS EN PLACAS MODERADA-GRAVE DE AL MENOS 6 MESES DE EVOLUCIÓN: 2010-024158-13. Studiennummer des Sponsors: ASAC-CUPPS-1-10. Especialidades Farmacéuticas Centrum S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024158-13-ES>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3, A6 (war im Register EU-CTR identifiziert).

90d. WHO ICTRP 2012. Fibrose hépatique sous Méthotrexate: Etude de la fréquence et facteurs associés: 2008-001149-24. Studiennummer des Sponsors: P/2008/70. Centre Hospitalier Universitaire de Besançon (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001149-24-FR>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3 (war im Register EU-CTR identifiziert).

91d. WHO ICTRP 2012. Monozentrische, offene Therapiestudie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Fumaderm® in Kombination mit einer UVB-Therapie (311 nm) im intraindividuellen Halbseitenvergleich: 2006-000501-37. Studiennummer des Sponsors: TUD-Fuma-311. Technical University Carl-Gustav-Carus (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000501-37-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3 (war in den Registern EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).

92d. WHO ICTRP 2012. Multicenter, dose response, randomized, double blind, parallel, 3 arms, placebo controlled clinical trial to evaluate the efficacy and the safety of subcutaneous CDP870 (certolizumab pegol) at 2 different 12 weeks dose regimens followed by a minimum of 12 wks of follow-up without treatment (or until relapse) in subjects suffering from moderate- to-severe chronic plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy and/or phototherapy and/or photochemotherapy. - CDP870-040: 2005-002141-39. Studiennummer des Sponsors: CDP870-040. UCB Pharma S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002141-39-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2 (war in den Registern EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).

93d. WHO ICTRP 2012. Phase IV study to investigate neutrophil downregulation of Thy-1 by Raptiva® (Efalizumab) as a potential responder predictor in patients with moderate to severe plaque psoriasis - Responder Prediction Study: 2006-004547-35. Studiennummer des Sponsors: IMP27330.1. Serono GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004547-35-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2 (war in den Registern EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).

- 94d. WHO ICTRP 2012. Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEAREST™) - CLEAREST™-TRAIL: 2007-001377-28. Studiennummer des Sponsors: 27577. Merck Serono International S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001377-28-FR>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1 (war in den Registern EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).
- 95d. WHO ICTRP 2012. Safety and efficacy of efalizumab in combination with methotrexate in patients with severe psoriasis: a comparative study: 2007-001630-14. Studiennummer des Sponsors: DRN0307. University Medical Centre St. Radboud, Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001630-14-NL>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2 (war im Register EU-CTR identifiziert).
- 96d. WHO ICTRP 2012. Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment: 2010-018279-99. Studiennummer des Sponsors: HUM07-066. Faculty of Medicine, Otto-von-Guericke-University Magdeburg (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018279-99-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2 (war in den Registern EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).
- 97d. WHO ICTRP 2012. Studies on the combined treatment using etanercept and ultraviolet B for patients with moderate to severe psoriasis vulgaris: 2008-000106-37. Studiennummer des Sponsors: 37.07.-92906. Klinik für Dermatologie und Allergologie der RUB, St. Josef Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000106-37-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A4 war in den Registern EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).
- 98d. WHO ICTRP 2012. The additive effect of short contact tar-derivates to UVB therapy in "en plaque" psoriasis: a prospective single blind unicenter randomized clinical trial - The additive effect of short contact tar-derivates to UVB therapy in "en plaque" psoriasis: 2009-010863-18. Studiennummer des Sponsors: NL26548.101.09. Amphia ziekenhuis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010863-18-NL>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1 (war im Register EU-CTR identifiziert).
- 99d. WHO ICTRP 2012. The induction of apoptosis by anti-psoriatic treatments: 2005-000707-34. Studiennummer des Sponsors: 2316. The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000707-34-GB>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A4 (war im Register EU-CTR identifiziert).
- 100d. WHO ICTRP 2013. A randomized, double blind, placebo controlled, parallel groups, pilot study to assess the effects of two new nail lacquers, cyclosporine 5% and calcipotriol 0.005%, in the treatment of nail psoriasis - ND: 2010-019706-16. Studiennummer des Sponsors: PM0812. POLICHEM (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019706-16-IT>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1, A2 (war im Register EU-CTR identifiziert).
- 101d. WHO ICTRP 2013. A Study Comparing SB4 to Enbrel® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: 2012-005026-30.

Studiennummer des Sponsors: SB4-G31-RA. Samsung Bioepis Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005026-30-HU>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1 (war im Register EU-CTR identifiziert).

102d. WHO ICTRP 2013. Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study) - as an interventional observation study (phase IV) within approved label and indication and with minimal invasive taking of skin biopsies - as an investigator originated proposal (IOP) / investigator initiated study/trial (IIS/T) according to AMG and GCP regulations - PIROUETTE-Study: 2010-023901-36. Studiennummer des Sponsors: UHK-GMD-LOA-04. Faculty of Medicine, Otto-von-Guericke-University, Magdeburg (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023901-36-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2 (war in den Registern EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).

103d. WHO ICTRP 2013. Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment: 2010-018517-29. Studiennummer des Sponsors: DMD-UHK-B1. Medical Faculty, Otto-von-Guericke-University Magdeburg (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018517-29-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3 (war in den Registern EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).

104d. WHO ICTRP 2014. Comparative study on the bioavailability (rate and extent of absorption) between soft capsules of 100 mg of ciclosporine from two different pharmaceutical laboratories: 2013-001542-34. Studiennummer des Sponsors: CFC/289/13. AIBILI - Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001542-34-PT>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3 (war im Register EU-CTR identifiziert).

105d. WHO ICTRP 2014. Enumeration and Functional Evaluation of Regulatory T-cells in Psoriasis Patients Before and After Treatment with: Calcipotriol/Betamethasone, Acitretin, Narrow-Band UVB and Anti-TNF a Therapy (Etanercept, Adalimumab and Infliximab) - Regulatory T-cells in Psoriasis Patients as Targets for Therapy: 2010-019129-32. Studiennummer des Sponsors: PRGF/009/10. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019129-32-GB>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4 (war im Register EU-CTR identifiziert).

106d. WHO ICTRP 2014. Fumaric acid ester versus fumaric acid esters plus narrow band UVB in patients with severe plaque psoriasis: 2010-019151-22. Studiennummer des Sponsors: FPUVB004. Medizinische Universität Wien, Univ.Klinik f.Dermatologie (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019151-22-AT>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3 (war im Register EU-CTR identifiziert).

107d. WHO ICTRP 2014. Optimising adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate: 2013-004918-18. Studiennummer des Sponsors: OPTIMAP. Academic Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004918-18-NL>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2 (war im Register EU-CTR identifiziert).

108d. WHO ICTRP 2015. A Study Comparing SB5 to Humira® in Subjects with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: 2013-005013-13. Studiennummer des Sponsors: SB5-G31-RA. Samsung Bioepis Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005013-13-LT>,

- abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1 (war im Register EU-CTR identifiziert).
- 109d. WHO ICTRP 2015. Der Einfluss von Adalimumab auf kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren in der Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris im Vergleich zu einer Standardtherapie (Fumarsäureester) - CASTIP(Comorbidities and systemic therapies in psoriasis): 2010-018369-48. Studiennummer des Sponsors: CASTIP3. Medizinische Universität Wien (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018369-48-AT>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3 (war im Register EU-CTR identifiziert).
- 110d. WHO ICTRP 2015. Moderate Weight Loss Makes Obese Patients With Severe Chronic Plaque Psoriasis Responsive to Sub-Optimal Dose of Cyclosporine: an Investigator Blinded, Controlled, Randomized Clinical Trial: NCT00512187. Studiennummer des Sponsors: GISONDI1. Università di Verona (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00512187>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1 (war im Register ClinicalTrials.gov identifiziert).
- 111d. WHO ICTRP 2015. National Psoriasis Foundation - Dendritic Cell-Specific Transmembrane Protein (DC-Stamp) Biomarker Study: NCT01123265. Studiennummer des Sponsors: RSRB-32368. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01123265>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1 (war im Register ClinicalTrials.gov identifiziert).
- 112d. WHO ICTRP 2015. Regulatory T-cells in Psoriasis Patients as Targets for Therapy: NCT01233583. Studiennummer des Sponsors: PRGF/009/10. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233583>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A4 (war im Register EU-CTR identifiziert).
- 113d. WHO ICTRP 2015. Steroids Added to Dithranol and Narrow Band UVB(Ultraviolet B) (UVBnb) in Psoriasis: NCT01429870. Studiennummer des Sponsors: DIPSO KEK-ZH 2010-0171-5. University of Zurich (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01429870>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2 (war im Register ClinicalTrials.gov identifiziert).
- 114d. WHO ICTRP 2015. Study of the Effect of Diet in Overweight or Obese Patients With Psoriasis on Light Therapy: NCT00537212. Studiennummer des Sponsors: P0-001. Bagel, Jerry, M.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537212>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1, A2 (war im Register ClinicalTrials.gov identifiziert).
- 115d. WHO ICTRP 2015. The Effect of Algae Dunaliella Bardawil on Psoriasis (2): NCT01121081. Studiennummer des Sponsors: SHEBA-09-7464-FP-CTIL. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01121081>, abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2 (war im Register ClinicalTrials.gov identifiziert).
- 116d. WHO ICTRP 2016. A clinical study to evaluate the efficacy and safety of Fumaderm® in young patients aged 10 to 17 years with moderate to severe psoriasis vulgaris (KIFUderm study): 2012-000035-82. Studiennummer des Sponsors: 027-008. Biogen GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000035-82-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1 (war in den Registern EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).

117d. WHO ICTRP 2016. A pilot trial of noninvasive assessment of methotrexate hepatotoxicity in the course of pharmacokinetically guided pharmacotherapy of psoriasis with methotrexate and folic acid: 2009-015403-95. Studiennummer des Sponsors: NS10364-3. Faculty Hospital Hradec Králové (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015403-95-CZ>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3 (war im Register EU-CTR identifiziert).

118d. WHO ICTRP 2016. A Study of Efalizumab in Patients With Moderate to Severe Chronic Psoriasis Who Have Failed, Have a Contraindication to, or Are Intolerant of Other Systemic Therapies: NCT00249808. Studiennummer des Sponsors: 25300 Control II Study. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00249808>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A2 (war im Register ClinicalTrials.gov identifiziert).

119d. WHO ICTRP 2016. Apremilast 30mg Bid With Narrowband UVB in the Treatment of Plaque Psoriasis: NCT02412644. Studiennummer des Sponsors: AP-CL-PSOR-PI-004893. Psoriasis Treatment Center of Central New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412644>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2 (war im Register ClinicalTrials.gov identifiziert).

120d. WHO ICTRP 2016. BOSTRIP: 2011-000815-15. Studiennummer des Sponsors: BOS-1168-WEI-0080-I. Medizinische Fakultät der technischen Universität Muenchen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000815-15-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3 (war in den Registern EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).

121d. WHO ICTRP 2017. A study of guselkumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: 2016-002135-15. Studiennummer des Sponsors: CNTO1959PSO3008. Janssen-Cilag GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002135-15-DE>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3 (war in den Registern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).

122d. WHO ICTRP 2017. Change From Any Systemic psoriasis therapY to Raptiva: NCT00697593. Studiennummer des Sponsors: 27809. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00697593>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3 (war in den Registern ClinicalTrials.gov und EU-CTR identifiziert).

123d. WHO ICTRP 2017. Evaluating the benefits of using secukinumab rather than standard treatments as the first systemic treatment in moderate to severe psoriasis: 2016-003592-21. Studiennummer des Sponsors: CAIN457AGB02. Novartis Pharmaceuticals UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003592-21-GB>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3 (war im EU-CTR identifiziert).

124d. WHO ICTRP 2017. Evaluation of Etanercept in Patients With Plaque Psoriasis After Stopping Ciclosporin Therapy: NCT00581555. Studiennummer des Sponsors: 0881A6-410. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00581555>, abgerufen am:

05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2 (war in den Registern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und Pharmnet.Bund identifiziert).

125d. WHO ICTRP 2017. Impact of Concomitant MTX on Efficacy, Safety and Adherence of Ustekinumab-treatment in Patients With Active PsA: NCT03148860. Studiennummer des Sponsors: TMP-1115_01. Dr. Frank Behrens (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03148860>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1 (war in den Registern ClinicalTrials.gov und EU-CTR identifiziert).

126d. WHO ICTRP 2017. Open Label Study of Adalimumab in Subjects Who Have a Sub-optimal Response to Systemic Therapy or Phototherapy: NCT00566722. Studiennummer des Sponsors: M10-238. Abbott (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00566722>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1 (war im Register ClinicalTrials.gov identifiziert).

127d. WHO ICTRP 2017. Open-label Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Response to Cyclosporine A: NCT02547714. Studiennummer des Sponsors: CAIN457AJP01. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547714>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2 (war im Register ClinicalTrials.gov identifiziert).

128d. WHO ICTRP 2017. Raptiva in Palm and Sole Psoriasis: NCT00972543. Studiennummer des Sponsors: 28861. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972543>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A2 (war im Register ClinicalTrials.gov identifiziert).

129d. WHO ICTRP 2017. This Study is Being Conducted to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of KD025 Administered Orally for 16 Weeks to Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy or Phototherapy: NCT02852967. Studiennummer des Sponsors: KD025-211. Kadmon Corporation L. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02852967>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2 (war im Register ClinicalTrials.gov identifiziert).

Nicht bereits in der Recherche vom 06.06.2017 identifizierte Studien (Registereinträge), die auch in anderen Registern nicht identifiziert wurden

130d. WHO ICTRP 2012. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de deux stratégies de prescription du Méthotrexate dans le traitement du psoriasis - METHO-PSO: 2007-007678-43. Studiennummer des Sponsors: P070602. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007678-43-FR>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

131d. WHO ICTRP 2013. The Effects of Narrow Band Ultraviolet B (UVB) Phototherapy on Vitamin D levels in patients with Psoriasis and Broad band Ultraviolet B and A used for dermatitis: ACTRN12611001130954. Individual Professor Kurt Gebauer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001130954>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A4.

132d. WHO ICTRP 2015. A randomised comparison of narrow-band (TL01) and broad-band (UV6) phototherapy for psoriasis: ISRCTN61943529. Studiennummer des Sponsors: N0503120745. Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN61943529>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

133d. WHO ICTRP 2015. A Single-Center, Prospective, Pilot Study to Compare the Effect of Diet in Overweight or Obese Patients With Psoriasis on Light Therapy: NCT02193919. Studiennummer des Sponsors: PO-001. Bagel, Jerry, M.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02193919>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

134d. WHO ICTRP 2015. Alefacept (Amevive) With or Without Narrowband UVB Treatment in Patients With Psoriasis: NCT00407342. Studiennummer des Sponsors: 14-075ex03/04. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00407342>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

135d. WHO ICTRP 2015. Bioavailability in Patient With Psoriasis: Metoject Prefilled Pen: NCT02097173. Studiennummer des Sponsors: PPD (CRO). medac GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097173>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

136d. WHO ICTRP 2015. Effects of Vit D3 and ultraviolet on the treatment of psoriasis: IRCT138903294207N1. Vice chancellor for research, Tabriz University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138903294207N1>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

137d. WHO ICTRP 2015. Etanercept Plus UVB-311nm Phototherapy in Psoriasis: NCT00550030. Studiennummer des Sponsors: 17-257 ex 05/06. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00550030>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

138d. WHO ICTRP 2015. Evaluation of Vitamin D Levels in Psoriasis Patients: NCT01903317. Studiennummer des Sponsors: 2013-9554. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903317>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

139d. WHO ICTRP 2015. Golimumab Plus UVB-311nm in Psoriasis: NCT01088698. Studiennummer des Sponsors: 21-110 ex 09/10. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088698>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

140d. WHO ICTRP 2015. Luma Light System Proof of Concept Study in Subjects With Mild to Moderate Psoriasis: NCT02447068. Studiennummer des Sponsors: L-001. Illumicure Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447068>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

141d. WHO ICTRP 2015. Methotrexate Polyglutamates as a Marker of Clinical Response and Toxicity in the Treatment of Psoriasis: NCT02174354. Studiennummer des Sponsors:

11/H0802/7. King's College London (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02174354>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

142d. WHO ICTRP 2015. Narrowband UVB Light Therapy to Patients With Dark Skin Types Who Have 10% of Their Body Involved With Psoriasis Vulgaris: NCT00220025. Studiennummer des Sponsors: JKR-0338. Mary Sullivan-Whalen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00220025>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

143d. WHO ICTRP 2015. Narrowband UVB Phototherapy in the Treatment of Psoriasis Vulgaris: NCT00844363. Studiennummer des Sponsors: MLO-0651. Rockefeller University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00844363>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

144d. WHO ICTRP 2015. Primary UVB-311nm and Adalimumab in Psoriasis Patients: NCT00638261. Studiennummer des Sponsors: 19-134 ex 07/08. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00638261>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

145d. WHO ICTRP 2015. Regulatory T Cells (Tregs) in Polymorphic Light Eruption: NCT00555178. Studiennummer des Sponsors: 18-116 ex 06/07. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00555178>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A4.

146d. WHO ICTRP 2015. Rituxan With or Without Methotrexate in Psoriatic Arthritis: NCT00509678. Studiennummer des Sponsors: U3081n. Swedish Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509678>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

147d. WHO ICTRP 2015. Starting dose of ultraviolet B to treat psoriasis: ISRCTN84614024. Studiennummer des Sponsors: NRR N0405128578. NHS Tayside (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN84614024>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

148d. WHO ICTRP 2015. Study to Compare Different Light Therapies (Narrowband Ultraviolet B vs PUVA) for Hand and Foot Skin Diseases: NCT00217009. Studiennummer des Sponsors: 2435-04. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00217009>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3.

149d. WHO ICTRP 2015. Swiss Dermatology Network of Targeted Therapies (SDNTT): NCT01706692. Studiennummer des Sponsors: CNT01275PSO4028; AG110401-IIR IMM 10-0138; P21007224R. Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01706692>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

150d. WHO ICTRP 2015. The effect of pioglitazone in psoriasis: IRCT201202279149N1. Tehran University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201202279149N1>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

151d. WHO ICTRP 2015. The Efficacy Of A Dead Sea Mineral Enriched Body Cream vs Its Carrier as an Adjuvant Treatment For Psoriatic Patients: NCT01651559. Studiennummer des Sponsors: P7BH. Ahava Dead Sea Laboratories (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01651559>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

152d. WHO ICTRP 2015. Ustekinumab Plus UVB-311nm in Psoriasis: NCT00870285. Studiennummer des Sponsors: Graz IRB 20-253 ex 08/09. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00870285>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

153d. WHO ICTRP 2015. UVB-311nm After Initial Slow Response to Adalimumab in Psoriasis: NCT00638469. Studiennummer des Sponsors: 19-133 ex 07/08. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00638469>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3.

154d. WHO ICTRP 2016. Anti-psoriatic Effect of TL01 Light Therapy: NCT02599415. Studiennummer des Sponsors: 2/044/14. University of Aberdeen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599415>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

155d. WHO ICTRP 2016. BE Study in Patients - Methotrexate Tablets: NCT02940561. Studiennummer des Sponsors: 15-VIN-515. Amneal Pharmaceuticals L. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02940561>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

156d. WHO ICTRP 2016. Effectiveness of Artificial Balneotherapy, Phototherapy and Artificial Balneophototherapy in the Treatment of Psoriasis: NCT02713711. Studiennummer des Sponsors: 11/2012 TUCM/1261/N822c/2014. Universidad Católica del Maule (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713711>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

157d. WHO ICTRP 2016. Efficacy and Safety of Blue Light (453 nm) Treatment for Mild Psoriasis Vulgaris Over Three Months Compared to Vitamin D: NCT02735187. Studiennummer des Sponsors: Psoriasis-CT03. Light and Health Venture (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735187>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

158d. WHO ICTRP 2016. Excimer Laser Phototherapy Outcomes in the Treatment of Psoriasis: NCT02294981. Studiennummer des Sponsors: 14-15201. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294981>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A5.

159d. WHO ICTRP 2016. Investigation of the effects and mechanisms of action of different wavelengths of ultraviolet B (UVB) radiation in the treatment of psoriasis: ISRCTN43688684. Studiennummer des Sponsors: 5623. Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN43688684>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

160d. WHO ICTRP 2016. Lowering of blood pressure and improvement of endothelial dysfunction by UVB therapy: JPRN-UMIN000015422. Kobe University Graduate School of Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015422>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

161d. WHO ICTRP 2016. Narrow band ultraviolet B (UVB) phototherapy in amyotrophic lateral sclerosis: ACTRN12615000802505. Western Sydney Local Health District (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000802505>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

162d. WHO ICTRP 2016. The effect of photodynamic therapy on nail psoriasis: IRCT2015112825271N1. Skin Research Center Of Shohadaye Tajrish Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015112825271N1>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A4.

163d. WHO ICTRP 2016. The effect of phototherapy on serum folic acid level: IRCT2015111525026N2. Vice chancellor for research, Babol University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015111525026N2>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

164d. WHO ICTRP 2017. A clinical trial intended to compare two formulations of Methotrexate tablets 2.5 mg, in patients with mild to severe psoriasis or Rheumatoid Arthritis: CTRI/2014/04/004522. Studiennummer des Sponsors: CRL121318. Cadila Healthcare limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/04/004522>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

165d. WHO ICTRP 2017. A clinical trial to study the effects of two drugs, Methotrexate tablets USP 2.5 mg / Rheumatrex® in Patients with suffering from psoriasis: CTRI/2015/02/005506. Studiennummer des Sponsors: RLS/1113/052. Zhejiang Hisun Pharma Co Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/02/005506>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

166d. WHO ICTRP 2017. A clinical trial to study the effect of Apremilast Tablets in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for phototherapy or systemic therapy: CTRI/2016/10/007345. Studiennummer des Sponsors: GPL/CT/2014/022/III. Glenmark Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/10/007345>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

167d. WHO ICTRP 2017. A clinical trial to study the effects of two drugs, Methotrexate tablets USP 15 mg / Trexall® in Patients with suffering from psoriasis: CTRI/2015/01/005427. Studiennummer des Sponsors: RLS/1113/051. Zhejiang Hisun Pharma Co Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/01/005427>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

168d. WHO ICTRP 2017. A Clinical Trial to study the clinical bioequivalence of of Methotrexate Tablets USP 2.5 mg (Test) of Eugia Pharma Specialities Limited, India with Methotrexate Tablets USP 2.5 mg (Reference) of Dava Pharmaceuticals Inc USA in patients with mild to severe Psoriasis or Rheumatoid arthritis: CTRI/2016/01/006508. Eugia Pharma Specialities Limited A JV of Aurobindo Pharma Limited and Celon Laboratories Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/01/006508>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3.

169d. WHO ICTRP 2017. A comparison of the efficacy of oral fumarate and methotrexate therapy in the treatment of severe psoriasis: NTR743. Erasmus Medical Center, Department of Dermatology and Venereology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR743>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

170d. WHO ICTRP 2017. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group phase III study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of a generic calcipotriol-betamethasone ointment formulation compared to Daivobet® and vehicle in the treatment of adult patients with chronic stable plaque psoriasis. - Trial on Efficacy, Safety and Tolerability of Calcipotriol-Betamethasone: 2016-001568-12. Studiennummer des Sponsors: 16-02 / CalciBet-S CDD16001. Dermapharm AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001568-12-BG>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

171d. WHO ICTRP 2017. A pilot study of optimization treatment combined Traditional Chinese medicine and western medicine on psoriasis: ChiCTR-IOR-17012238. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-17012238>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

172d. WHO ICTRP 2017. A Study Comparing the Safety and Efficacy of Risankizumab to Methotrexate in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: NCT03219437. Studiennummer des Sponsors: M16-177. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219437>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

173d. WHO ICTRP 2017. A Study to Assess the Efficacy of Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy: 2016-003718-28 / NCT03255382. Studiennummer des Sponsors: M16-178. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255382>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

174d. WHO ICTRP 2017. Acitretin plus methotrexate in the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: ChiCTR-INR-16009710. the Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16009710>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

175d. WHO ICTRP 2017. Bio equivalent study of Methotrexate tablet 2.5 mg of Eugia Pharma specialites Limited, India with Methotrexate tablets 2.5 mg of Dava Pharmaceuticals Inc, USA in adult patients with mild to severe Psoriasis or Rheumatoid Arthritis: CTRI/2016/08/007152. Studiennummer des Sponsors: CR143-16. Eugia Pharma Specialities Limited A JV of Aurobindo Pharma Limited Celon Laboratories Limited (Hrsg.). Verfügbar

unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007152>, abgerufen
am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A3.

176d. WHO ICTRP 2017. Blue Light for Treating Psoriasis Vulgaris: NCT02004847. Studiennummer des Sponsors: PsoriasisCT02. Philips Light and Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004847>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

177d. WHO ICTRP 2017. Cardiovascular Risk Evaluation in Psoriasis Treated With Photochemotherapy: NCT02990624. Studiennummer des Sponsors: CVR in UV phototherapy. Cairo University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990624>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

178d. WHO ICTRP 2017. Clinical research of oxymatrine on psoriasis: ChiCTR-TRC-14004301. General Hospital of Ningxia Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004301>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

179d. WHO ICTRP 2017. Clinical study to evaluate the efficacy and safety of dimethyl fumarate in adults with moderate to severe chronic plaque psoriasis in real practice (DIMESKIN 1 Trial): 2017-001368-40. Studiennummer des Sponsors: M-41008-41. Almirall S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001368-40-ES>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3, A4.

180d. WHO ICTRP 2017. Comparative Effectiveness of Psoriasis Treatments on Systemic Inflammation: NCT02330380. Studiennummer des Sponsors: 04-13-21. University Hospitals Cleveland Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02330380>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

181d. WHO ICTRP 2017. comparison between methotrexate versus methotrexate plus leflunomide treatment in arthritis associated with psoriasis: CTRI/2017/06/008888. Studiennummer des Sponsors: JIP/IEC/2016/1075. JIPMER intramural fund (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008888>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

182d. WHO ICTRP 2017. Economic Evaluation of Systemic Treatments for Moderate-to-severe Psoriasis: NCT01812954. Studiennummer des Sponsors: 50310 PSO-GOE. Jochen Schmitt. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01812954>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

183d. WHO ICTRP 2017. Effect of treatment and mechanism with Chinese medicine PSORI-CM01, balneotherapy and coal tar on psoriasis vulgaris: ChiCTR-IOR-15007615. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-15007615>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2.

184d. WHO ICTRP 2017. Efficacy study of long-wave ultraviolet light therapy with LED for the skin disease: JPRN-UMIN000018462. Department of Dermatology, Tokushima University

Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018462>,
abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1.

185d. WHO ICTRP 2017. Evaluation of Efficacy, Duration of Remission and Safety of a Light and Occlusive Patch Therapy for Plaque Psoriasis: NCT03180866. Studiennummer des Sponsors: L-003. Illumicure Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180866>,
abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A4.

186d. WHO ICTRP 2017. Excimer Laser, Serum Markers & Psoriasis: NCT02165657. Studiennummer des Sponsors: 06-13-33. University Hospitals Cleveland Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02165657>,
abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2.

187d. WHO ICTRP 2017. MAP Study: Methotrexate and Adalimumab in Psoriasis: NCT03217734. Studiennummer des Sponsors: A16-241. Jeffrey J Crowley MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217734>,
abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2, A3.

188d. WHO ICTRP 2017. Mechanisms of Action of Photo(Chemo)Therapy in Skin Diseases: NCT03340155. Studiennummer des Sponsors: Graz IRB# 29-609 ex 16/17. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340155>,
abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1, A4.

189d. WHO ICTRP 2017. Mechanistically-based Optimization of UV Radiation Therapy in Psoriasis: NCT00470392. Studiennummer des Sponsors: IMMB-004-06S. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00470392>,
abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A2, A3.

190d. WHO ICTRP 2017. Nb-UVB Combined with 'Zhongyu 1' Traditional Medicated Bath in the Treatment of Psoriasis Vulgaris: ChiCTR-OOC-16009812. Shanghai Dermatology Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OOC-16009812>,
abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A4.

191d. WHO ICTRP 2017. NB-UVB Phototherapy With and Without Topical LCD Treatment: a Bilateral Pilot Study: NCT00708851. Studiennummer des Sponsors: 07-LCDUVB. NeoStrata Company I. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00708851>,
abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A3.

192d. WHO ICTRP 2017. Onderzoek naar de samenstelling van afweercellen in Psoriasis Arthritis en Psoriasis: NTR1956. Studiennummer des Sponsors: MEC-2009-353. Erasmus Medical Center, Department of Dermatology and Venereology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1956>,
abgerufen am: 05.12.2017.
Ausschlussgrund: A1, A4.

193d. WHO ICTRP 2017. Open Label Study Etanercept's Maintenance Dose in Obese Patients With Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis: NCT00800982. Studiennummer des Sponsors: H5939-31693-01 KOO - ENBREL-2008. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00800982>,
abgerufen am:

05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

194d. WHO ICTRP 2017. Optimising adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate: NTR4499. Studiennummer des Sponsors: Project 2013_346. Academic Medical Center, Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4499>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

195d. WHO ICTRP 2017. Predicting remission of psoriasis after phototherapy: ISRCTN51510007. Studiennummer des Sponsors: 15935. Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN51510007>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

196d. WHO ICTRP 2017. Quality of life and treatment satisfaction with conventional systemic therapy in patients with psoriasis vulgaris - an observational study: DRKS00008721. Studiennummer des Sponsors: S-298/2015 U1111-1172-6860. Universitätsklinikum Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008721>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

197d. WHO ICTRP 2017. Reduction of adverse effects by systemic antihistamines during therapy with fumarates in severe chronic plaque psoriasis: NTR744 / ISRCTN12758639. Erasmus Medical Center, Department of Dermatology and Venereology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR744>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

198d. WHO ICTRP 2017. Regulatory T-cell function in psoriasis vulgaris: DRKS00000716. Studiennummer des Sponsors: Studie52/08. Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000716>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A3.

199d. WHO ICTRP 2017. Study of the Effects of the Organism on Monomethyl Fumarate (MMF) After the Administration of LAS41008: 2016-002314-50 / NCT02955693. Studiennummer des Sponsors: M-41008-08. Almirall S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955693>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

200d. WHO ICTRP 2017. Study to Assess the Long-Term Safety of Brodalumab Compared With Other Therapies in the Treatment of Adults With Moderate-to-Severe Psoriasis: NCT03254667. Studiennummer des Sponsors: V01-BROA-402. Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03254667>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

201d. WHO ICTRP 2017. The effect of phototherapy on serum homocystein level: IRCT2017060134286N1. Vice chancellor for research, Babol University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017060134286N1>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

202d. WHO ICTRP 2017. The efficacy of ultraviolet A1 phototherapy in psoriasis: A pilot study: TCTR20170602001. Department of dermatology, Siriraj Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170602001>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A4.

203d. WHO ICTRP 2017. Therapeutic Effect And Plasma Concentration Of Cyclosporin A Combined Acitretin For The Treatment Of Psoriasis: ChiCTR-OPN-17013383. Hospital for Skin Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-17013383>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

204d. WHO ICTRP 2017. To compare bioavailability of Methotrexate Tablets 2.5 mg (Amneal pharmaceuticals) with Methotrexate: CTRI/2016/06/007034. Studiennummer des Sponsors: 15-VIN-515. Amneal Pharmaceuticals USA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/06/007034>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

205d. WHO ICTRP 2017. To compare bioavailability of Methotrexate Tablets 2.5 mg (Actavis LLC) with Methotrexate Tablets USP 2.5 mg (DAVA Pharmaceuticals, Inc.USA) in patients with mild to severe psoriasis or rheumatoid arthritis, who are already on established: CTRI/2015/05/005737. Studiennummer des Sponsors: 14-VIN-721. Actavis LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/05/005737>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A2, A3.

206d. WHO ICTRP 2017. Treatment of palmar psoriasis by methotrexate solution: CTRI/2017/09/009803. Hassan institute of medical sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009803>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1.

207d. WHO ICTRP 2017. Treatment of palmoplantar psoriasis with topical methotrexate: CTRI/2016/10/007349. dr haseena k (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/10/007349>, abgerufen am: 05.12.2017.

Ausschlussgrund: A1, A2.

Nachreichung zur Anhörung Brodalumab

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3		All AEs by SOC.				
		Treatment				
		AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab		
population	Body System or Organ Class	any AE	No. of subjects SOC level	any AE	No. of subjects SOC level	
popA1	Blood and lymphatic system disorders	Sum	4	4	11	10
	Cardiac disorders	Sum	3	3	5	5
	Congenital, familial and genetic disorders	Sum	3	3	.	.
	Ear and labyrinth disorders	Sum	2	2	3	3
	Endocrine disorders	Sum	5	5	3	3
	Eye disorders	Sum	7	7	5	4
	Gastrointestinal disorders	Sum	38	25	55	38
	General disorders and administration site conditions	Sum	39	21	43	29
	Hepatobiliary disorders	Sum	4	4	3	3
	Immune system disorders	Sum	3	3	6	6
	Infections and infestations	Sum	184	93	263	147
	Injury, poisoning and procedural complications	Sum	38	27	57	44
	Investigations	Sum	34	21	49	28
	Metabolism and nutrition disorders	Sum	14	12	22	20
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Sum	54	36	87	62
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polyps)	Sum	7	6	11	8
	Nervous system disorders	Sum	40	28	57	41
	Psychiatric disorders	Sum	10	6	16	14
	Renal and urinary disorders	Sum	6	6	10	9
	Reproductive system and breast disorders	Sum	3	3	4	4
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Sum	22	15	51	35
Skin and subcutaneous tissue disorders	Sum	33	25	67	47	
Social circumstances	Sum	1	1	.	.	
Surgical and medical procedures	Sum	.	.	8	8	
Vascular disorders	Sum	12	9	26	25	
All	Sum	566		863		
popA2	Blood and lymphatic system disorders	Sum	8	7	11	7
	Cardiac disorders	Sum	8	6	13	11
	Ear and labyrinth disorders	Sum	2	2	5	3
	Eye disorders	Sum	12	11	18	14
	Gastrointestinal disorders	Sum	63	34	83	62
	General disorders and administration site conditions	Sum	40	26	70	55
	Hepatobiliary disorders	Sum	1	1	8	6
	Immune system disorders	Sum	7	5	12	8
	Infections and infestations	Sum	207	110	311	176
	Injury, poisoning and procedural complications	Sum	33	27	55	41
	Investigations	Sum	43	16	36	26
	Metabolism and nutrition disorders	Sum	25	18	41	32
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Sum	89	54	106	66
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polyps)	Sum	8	7	11	9
	Nervous system disorders	Sum	39	29	60	43
	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Sum	1	1	1	1
	Psychiatric disorders	Sum	15	13	28	19
	Renal and urinary disorders	Sum	15	10	17	11
	Reproductive system and breast disorders	Sum	2	2	13	12
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Sum	36	26	51	42
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Sum	49	33	76	48
Surgical and medical procedures	Sum	6	5	7	7	
Vascular disorders	Sum	13	9	25	25	
All	Sum	722		1058		
popTot	Blood and lymphatic system disorders	Sum	12	11	22	17
	Cardiac disorders	Sum	11	9	18	16
	Congenital, familial and genetic disorders	Sum	3	3	.	.
	Ear and labyrinth disorders	Sum	4	4	8	6
	Endocrine disorders	Sum	5	5	3	3
	Eye disorders	Sum	19	18	23	18
	Gastrointestinal disorders	Sum	101	59	139	100
	General disorders and administration site conditions	Sum	79	47	113	84
	Hepatobiliary disorders	Sum	5	5	11	9
	Immune system disorders	Sum	10	8	18	14
	Infections and infestations	Sum	391	203	574	323
	Injury, poisoning and procedural complications	Sum	71	54	112	85
	Investigations	Sum	77	37	85	54
	Metabolism and nutrition disorders	Sum	39	30	63	52
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Sum	143	90	193	128
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polype)	Sum	15	13	22	17
	Nervous system disorders	Sum	79	57	117	84
	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Sum	1	1	1	1
	Psychiatric disorders	Sum	25	19	44	33
	Renal and urinary disorders	Sum	21	16	27	20
	Reproductive system and breast disorders	Sum	5	5	17	16
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Sum	58	41	102	77	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Sum	82	58	143	95	
Social circumstances	Sum	1	1	.	.	
Surgical and medical procedures	Sum	6	5	15	15	
Vascular disorders	Sum	25	18	51	50	
All	Sum	1288		1921		

Serious AEs by SOC.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3			Treatment			
			AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
			SAE	No. of subjects SOC level	SAE	No. of subjects SOC level
population	Body System or Organ Class					
popA1	Cardiac disorders	Sum	1	1	1	1
	General disorders and administration site conditions	Sum	.	.	1	1
	Hepatobiliary disorders	Sum	1	1	.	.
	Infections and infestations	Sum	4	3	4	1
	Injury, poisoning and procedural complications	Sum	1	1	2	1
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Sum	2	1	1	1
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polype)	Sum	.	.	2	2
	Nervous system disorders	Sum	2	1	.	.
	Psychiatric disorders	Sum	3	0	1	1
	All	Sum	14		12	
popA2	Body System or Organ Class					
	Blood and lymphatic system disorders	Sum	2	2	.	.
	Cardiac disorders	Sum	4	2	2	1
	Ear and labyrinth disorders	Sum	.	.	1	1
	Gastrointestinal disorders	Sum	4	1	1	1
	General disorders and administration site conditions	Sum	1	1	2	2
	Hepatobiliary disorders	Sum	.	.	2	1
	Infections and infestations	Sum	2	2	.	.
	Injury, poisoning and procedural complications	Sum	.	.	4	3
	Metabolism and nutrition disorders	Sum	.	.	2	1
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Sum	.	.	1	1
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polype)	Sum	1	1	1	1
	Nervous system disorders	Sum	2	1	.	.
	Psychiatric disorders	Sum	.	.	4	1
	Renal and urinary disorders	Sum	.	.	1	0
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Sum	1		4	
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Sum	.	.	1	1
	Vascular disorders	Sum	2	2	2	2
	All	Sum	19		28	
	popTot	Body System or Organ Class				
Blood and lymphatic system disorders		Sum	2	2	.	.
Cardiac disorders		Sum	5	3	3	2
Ear and labyrinth disorders		Sum	.	.	1	1
Gastrointestinal disorders		Sum	4	1	1	1
General disorders and administration site conditions		Sum	1	1	3	3
Hepatobiliary disorders		Sum	1	1	2	1
Infections and infestations		Sum	6	5	4	1
Injury, poisoning and procedural complications		Sum	1	1	6	4
Metabolism and nutrition disorders		Sum	.	.	2	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Sum	2	1	2	2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polype)		Sum	1	1	3	3
Nervous system disorders		Sum	4	2	.	.
Psychiatric disorders		Sum	3	0	5	2
Renal and urinary disorders		Sum	.	.	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Sum	1	1	4	2
Skin and subcutaneous tissue disorders		Sum	.	.	1	1
Vascular disorders		Sum	2	2	2	2
All		Sum	33		40	

AEs leading to IP discontinuation by SOC.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3		Treatment				
		AMG627 210 mg Q2W		Ustekinumab		
		AEs leading to IP discontinuation	No. of subjects SOC level	AEs leading to IP discontinuation	No. Of subjects SOC level	
population	Body System or Organ Class					
popA1	Cardiac disorders	Sum	1	1	.	
	General disorders and administration site conditions	Sum	.	.	2	
	Investigations	Sum	1	1	2	
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polyps)	Sum	.	.	.	
	Nervous system disorders	Sum	1	1	.	
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Sum	2	1	.	
		Sum	1	1	.	
	All	Sum	5		4	
popA2	Body System or Organ Class					
	Blood and lymphatic system disorders	Sum	1	1	.	
	Cardiac disorders	Sum	1	0	1	
	General disorders and administration site conditions	Sum	.	.	1	
	Immune system disorders	Sum	.	.	1	
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polyps)	Sum	1	1	1	
	Psychiatric disorders	Sum	2	1	3	
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Sum	.	.	1	
	Surgical and medical procedures	Sum	.	.	1	
	Vascular disorders	Sum	2	2	.	
		Sum	7		9	
	popTot	Body System or Organ Class				
		Blood and lymphatic system disorders	Sum	1	1	.
Cardiac disorders		Sum	2	1	1	
General disorders and administration site conditions		Sum	.	.	3	
Immune system disorders		Sum	.	.	1	
Investigations		Sum	1	1	2	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polyps)		Sum	2	2	1	
Nervous system disorders		Sum	2		.	
Psychiatric disorders		Sum	2	1	3	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Sum	1	1	1	
Surgical and medical procedures		Sum	.	.	1	
Vascular disorders		Sum	2	2	.	
		Sum	13		13	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3			Treatment			
			AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
			any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
population	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term				
popA1	Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	Sum	1	1	2
		Iron deficiency anaemia	Sum	1	1	.
		Leukocytosis	Sum	.	.	2
		Leukopenia	Sum	.	.	2
		Lymphadenitis	Sum	.	.	1
		Neutropenia	Sum	1	1	3
		Thrombocytopenia	Sum	.	.	1
		Thrombocytosis	Sum	1	1	.
		All	Sum	4	.	11
	Cardiac disorders	Dictionary-Derived Term				
		Atrioventricular block first degree	Sum	.	.	2
		Cardiac failure	Sum	1	1	.
		Cardiomyopathy	Sum	.	.	1
		Myocardial infarction	Sum	.	.	1
		Palpitations	Sum	1	1	1
		Tachycardia	Sum	1	1	.
		All	Sum	3	.	5
	Congenital, familial and genetic disorders	Dictionary-Derived Term				
		Dermoid cyst	Sum	1	1	.
		Gilbert's syndrome	Sum	1	1	.
		Ichthyosis	Sum	1	1	.
		All	Sum	3	.	.
	Ear and labyrinth disorders	Dictionary-Derived Term				
		Ear discomfort	Sum	1	1	.
		Ear pain	Sum	1	1	.
		Hearing impaired	Sum	.	.	1
		Motion sickness	Sum	.	.	1
		Vertigo	Sum	.	.	1
		All	Sum	2	.	3
	Endocrine disorders	Dictionary-Derived Term				
		Hyperparathyroidism	Sum	1	1	.
		Hyperthyroidism	Sum	.	.	1
		Hypogonadism	Sum	1	1	.
		Hypothyroidism	Sum	3	3	2
		All	Sum	5	.	3
	Eye disorders	Dictionary-Derived Term				
		Blepharitis	Sum	1	1	.
		Cataract	Sum	.	.	1
		Chalazion	Sum	.	.	1
		Dry eye	Sum	1	1	.
		Eye allergy	Sum	1	1	.
		Eye inflammation	Sum	.	.	1
		Eye irritation	Sum	.	.	1
		Eye pruritus	Sum	1	1	.
		Eye swelling	Sum	1	1	.
		Keratitis	Sum	1	1	.
		Lacrimation increased	Sum	1	1	1
		All	Sum	7	.	5
	Gastrointestinal disorders	Dictionary-Derived Term				
		Abdominal distension	Sum	1	1	.
		Abdominal pain	Sum	1	1	2
		Abdominal pain upper	Sum	.	.	3
		Anal fissure	Sum	.	.	1
		Constipation	Sum	1	1	4
		Dental caries	Sum	.	.	1
		Diarrhoea	Sum	11	9	6
		Diverticulum intestinal	Sum	.	.	1
		Dyspepsia	Sum	1	1	2
		Dysphagia	Sum	.	.	1
		Food poisoning	Sum	3	3	2
		Frequent bowel movements	Sum	.	.	1
		Gastric polyps	Sum	.	.	1
		Gastritis	Sum	.	.	4
		Gastroesophageal reflux disease	Sum	2	2	2
		Glossitis	Sum	3	1	.
		Glossodynia	Sum	1	1	.
		Haemorrhoids	Sum	1	1	2
		Melanosis coli	Sum	.	.	1
		Nausea	Sum	7	6	10
		Oral pain	Sum	1	1	.
		Stomatitis	Sum	1	1	.
		Toothache	Sum	4	4	6
		Vomiting	Sum	.	.	6
		All	Sum	38	.	56
	General disorders and administration site conditions	Dictionary-Derived Term				
		Asthenia	Sum	1	1	.

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Chest pain	Sum	.	.	3	3	
	Chills	Sum	1	1	3	2	
	Cyst	Sum	2	2	.	.	
	Cyst rupture	Sum	.	.	1	1	
	Exercise tolerance decreased	Sum	.	.	1	1	
	Fatigue	Sum	15	7	11	9	
	Influenza like illness	Sum	4	3	2	2	
	Injection site bruising	Sum	.	.	1	1	
	Injection site erythema	Sum	6	1	3	3	
	Injection site haematoma	Sum	.	.	1	1	
	Injection site haemorrhage	Sum	.	.	1	1	
	Injection site pain	Sum	1	1	4	4	
	Injection site pruritus	Sum	.	.	1	1	
	Injection site reaction	Sum	.	.	1	1	
	Nodule	Sum	.	.	1	1	
	Non-cardiac chest pain	Sum	.	.	1	1	
	Oedema	Sum	.	.	1	1	
	Oedema peripheral	Sum	1	1	2	2	
	Peripheral swelling	Sum	2	2	.	.	
	Puncture site pain	Sum	.	.	1	1	
	Pyrexia	Sum	6	6	4	4	
	All	Sum	39		43		
	Dictionary-Derived Term						
	Alcoholic liver disease	Sum	.	.	1	1	
	Cholelithiasis	Sum	1	1	.	.	
	Hepatic steatosis	Sum	3	3	2	2	
	All	Sum	4		3		
	Dictionary-Derived Term						
	Allergy to arthropod bite	Sum	.	.	1	1	
	Hypersensitivity	Sum	.	.	1	1	
	Seasonal allergy	Sum	3	3	4	4	
	All	Sum	3		6		
	Dictionary-Derived Term						
	Abscess limb	Sum	1	1	.	.	
	Acarodermatitis	Sum	.	.	1	1	
	Bacterial infection	Sum	.	.	1	1	
	Bacterial vaginosis	Sum	.	.	1	1	
	Bronchitis	Sum	4	4	6	6	
	Bursitis infective	Sum	1	1	.	.	
	Candida infection	Sum	1	1	.	.	
	Cellulitis	Sum	4	4	1	1	
	Cholecystitis infective	Sum	1	1	.	.	
	Conjunctivitis	Sum	3	3	6	6	
	Conjunctivitis bacterial	Sum	1	1	1	1	
	Cystitis	Sum	1	1	.	.	
	Diarrhoea infectious	Sum	1	1	.	.	
	Diverticulitis	Sum	.	.	2	2	
	Ear infection	Sum	2	2	3	3	
	Enteritis infectious	Sum	.	.	1	1	
	Eye infection	Sum	2	1	.	.	
	Folliculitis	Sum	.	.	7	5	
	Fungal skin infection	Sum	.	.	4	2	
	Furuncle	Sum	2	2	2	2	
	Gastroenteritis	Sum	4	4	3	2	
	Gastroenteritis viral	Sum	3	3	4	4	
	Gastrointestinal infection	Sum	.	.	1	1	
	Genital herpes	Sum	.	.	1	1	
	Gingivitis	Sum	1	1	1	1	
	Herpes simplex	Sum	1	1	3	2	
	Herpes zoster	Sum	1	1	.	.	
	Hordeolum	Sum	1	1	1	1	
	Impetigo	Sum	1	1	1	1	
	Influenza	Sum	6	6	9	9	
	Localised infection	Sum	1	1	2	1	
	Lower respiratory tract infection	Sum	1	1	2	2	
	Mastitis	Sum	1	1	.	.	
	Nasopharyngitis	Sum	24	23	57	43	
	Oral candidiasis	Sum	4	4	.	.	
	Oral herpes	Sum	2	2	6	6	
	Oral infection	Sum	.	.	1	1	
	Otitis externa	Sum	.	.	1	1	
	Otitis media	Sum	1	1	1	1	
	Otitis media acute	Sum	2	1	1	1	
	Perichondritis	Sum	.	.	1	1	
	Pharyngitis	Sum	8	6	6	6	
	Pharyngitis bacterial	Sum	.	.	1	1	
	Pharyngitis streptococcal	Sum	2	2	1	1	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3			Treatment			
			AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
			any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Respiratory tract Infection	Sum	4	2	5	5
	Respiratory tract infection viral	Sum	5	3	1	1
	Rhinitis	Sum	6	6	6	5
	Sepsis	Sum	1	1	.	.
	Sinusitis	Sum	5	5	10	10
	Staphylococcal skin Infection	Sum	1	1	2	1
	Subcutaneous abscess	Sum	2	2	.	.
	Tick-borne viral encephalitis	Sum	.	.	1	1
	Tinea cruris	Sum	1	1	.	.
	Tinea pedis	Sum	3	2	1	1
	Tinea versicolour	Sum	1	1	.	.
	Tonsillitis	Sum	1	1	2	2
	Tooth abscess	Sum	.	.	2	2
	Tooth infection	Sum	1	1	.	.
	Tubo-ovarian abscess	Sum	.	.	1	1
	Upper respiratory tract Infection	Sum	40	30	63	46
	Upper respiratory tract infection bacterial	Sum	2	2	.	.
	Urinary tract Infection	Sum	10	8	17	13
	Viral diarrhoea	Sum	1	1	.	.
	Viral infection	Sum	2	2	.	.
	Viral rash	Sum	.	.	1	1
	Viral sinusitis	Sum	1	1	.	.
	Viral upper respiratory tract Infection	Sum	6	4	9	9
	Vulvovaginal candidiasis	Sum	2	1	1	1
	Vulvovaginal mycotic Infection	Sum	1	1	1	1
	All	Sum	184		263	
Injury, poisoning and procedural complications	Dictionary-Derived Term					
	Animal bite	Sum	1	1	.	.
	Ankle fracture	Sum	.	.	1	1
	Arthropod bite	Sum	3	3	3	2
	Burns second degree	Sum	.	.	1	1
	Carbon monoxide poisoning	Sum	1	1	.	.
	Concussion	Sum	.	.	1	1
	Contusion	Sum	7	6	3	3
	Eplcondylitis	Sum	.	.	1	1
	Fall	Sum	.	.	2	2
	Femoral neck fracture	Sum	.	.	1	1
	Fibula fracture	Sum	.	.	1	1
	Foot fracture	Sum	1	1	1	1
	Hand fracture	Sum	1	1	.	.
	Heat exhaustion	Sum	1	1	.	.
	Injury	Sum	1	1	1	1
	Joint injury	Sum	2	2	2	2
	Laceration	Sum	.	.	3	2
	Ligament sprain	Sum	3	3	2	2
	Limb injury	Sum	2	2	5	5
	Meniscus injury	Sum	.	.	1	1
	Muscle rupture	Sum	.	.	2	2
	Muscle strain	Sum	7	5	7	7
	Periorbital contusion	Sum	.	.	1	1
	Post procedural inflammation	Sum	.	.	1	1
	Post-traumatic neck syndrome	Sum	1	1	.	.
	Procedural pain	Sum	.	.	1	1
	Radius fracture	Sum	.	.	1	1
	Road traffic accident	Sum	.	.	2	2
	Scratch	Sum	1	1	.	.
	Skeletal Injury	Sum	.	.	1	1
	Skin abrasion	Sum	.	.	3	3
	Soft tissue injury	Sum	1	1	.	.
	Sunburn	Sum	1	1	2	2
	Thermal burn	Sum	1	1	3	3
	Tooth fracture	Sum	1	1	1	1
	Tooth injury	Sum	1	1	.	.
	Wound	Sum	.	.	1	1
	Wound complication	Sum	.	.	1	1
	Wrist fracture	Sum	1	1	1	1
All	Sum	38		57		
Investigations	Dictionary-Derived Term					
	Alanine aminotransferase Increased	Sum	5	4	10	10
	Aortic bruit	Sum	.	.	1	1
	Aspartate aminotransferase Increased	Sum	6	5	7	5
	Blood alkaline phosphatase Increased	Sum	.	.	1	1
	Blood bilirubin Increased	Sum	2	2	2	1

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Blood cholesterol increased	Sum	.	.	2	2	
	Blood glucose increased	Sum	.	.	2	2	
	Blood potassium decreased	Sum	.	.	1	1	
	Blood pressure increased	Sum	4	4	3	3	
	Blood triglycerides increased	Sum	.	.	1	1	
	Blood uric acid increased	Sum	1	1	1	1	
	Cardiac murmur	Sum	.	.	1	1	
	Gamma-glutamyltransferase increased	Sum	.	.	2	1	
	Hepatic enzyme increased	Sum	6	4	1	1	
	High density lipoprotein decreased	Sum	.	.	1	1	
	Neutrophil count abnormal	Sum	3	2	.	.	
	Neutrophil count decreased	Sum	.	.	2	2	
	Neutrophil count increased	Sum	1	1	.	.	
	Platelet count abnormal	Sum	.	.	1	1	
	Platelet count decreased	Sum	.	.	2	2	
	Protein total increased	Sum	.	.	1	1	
	Transaminase increased	Sum	2	2	2	2	
	Weight increased	Sum	2	2	3	3	
	White blood cell count abnormal	Sum	2	1	.	.	
	White blood cell count decreased	Sum	.	.	2	2	
	All	Sum	34	.	49	.	
Metabolism and nutrition disorders	Dictionary-Derived Term						
	Diabetes mellitus	Sum	3	2	2	2	
	Diabetes mellitus inadequate control	Sum	.	.	1	1	
	Dyslipidaemia	Sum	.	.	1	1	
	Glucose tolerance impaired	Sum	.	.	1	1	
	Gout	Sum	3	2	2	2	
	Hypercholesterolaemia	Sum	2	2	2	2	
	Hyperglycaemia	Sum	.	.	2	2	
	Hyperkalaemia	Sum	.	.	1	1	
	Hyperlipidaemia	Sum	1	1	3	3	
	Hyperproteinaemia	Sum	.	.	1	1	
	Hypertriglyceridaemia	Sum	1	1	.	.	
	Hyperuricaemia	Sum	3	3	2	2	
	Hypoglycaemia	Sum	.	.	1	1	
	Hypokalaemia	Sum	1	1	.	.	
	Hypophosphataemia	Sum	.	.	1	1	
	Type 2 diabetes mellitus	Sum	.	.	1	1	
	Vitamin D deficiency	Sum	.	.	1	1	
All	Sum	14	.	22	.		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Dictionary-Derived Term						
	Arthralgia	Sum	15	12	29	22	
	Arthritis	Sum	2	2	4	3	
	Back pain	Sum	4	4	14	12	
	Bursitis	Sum	1	1	2	2	
	Chondropathy	Sum	.	.	1	1	
	Costochondritis	Sum	.	.	1	1	
	Exostosis	Sum	1	1	.	.	
	Joint range of motion decreased	Sum	1	1	.	.	
	Joint stiffness	Sum	.	.	2	2	
	Joint swelling	Sum	2	2	2	2	
	Muscle spasms	Sum	1	1	9	8	
	Muscular weakness	Sum	1	1	1	1	
	Musculoskeletal pain	Sum	5	5	2	2	
	Musculoskeletal stiffness	Sum	1	1	.	.	
	Myalgia	Sum	5	5	3	3	
	Neck pain	Sum	1	1	1	1	
	Osteoarthritis	Sum	1	1	3	3	
	Pain in extremity	Sum	5	5	4	4	
	Plantar fasciitis	Sum	.	.	1	1	
	Psoriatic arthropathy	Sum	5	4	1	1	
	Rotator cuff syndrome	Sum	.	.	1	1	
	Sacroiliitis	Sum	1	1	.	.	
	Spinal pain	Sum	.	.	2	2	
	Synovial cyst	Sum	1	1	.	.	
	Tendonitis	Sum	1	1	1	1	
	Tenosynovitis	Sum	.	.	3	1	
	All	Sum	54	.	87	.	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Dictionary-Derived Term						
	Angiolipoma	Sum	1	1	.	.	
	Basal cell carcinoma	Sum	.	.	6	5	
	Benign breast neoplasm	Sum	.	.	1	1	
	Breast cancer	Sum	1	1	.	.	
	Infected naevus	Sum	1	1	.	.	
Keratoacanthoma	Sum	.	.	1	1		

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Melanocytic naevus	Sum	1	1	.	.	
	Neurofibroma	Sum	1	1	.	.	
	Seborrhoeic keratosis	Sum	2	2	.	.	
	Skin papilloma	Sum	.	.	1	1	
	Squamous cell carcinoma	Sum	.	.	2	1	
	All	Sum	7	.	11	.	
	Nervous system disorders	Dictionary-Derived Term					
		Carotid artery stenosis	Sum	1	1	.	.
		Cerebrovascular accident	Sum	1	1	.	.
		Cluster headache	Sum	1	1	1	1
Delayed sleep phase		Sum	.	.	1	1	
Diabetic neuropathy		Sum	1	1	.	.	
Dizziness		Sum	5	4	2	2	
Dizziness postural		Sum	.	.	1	1	
Headache		Sum	18	14	26	21	
Hypertonia		Sum	1	1	1	1	
Hypoaesthesia		Sum	1	1	2	2	
Hypokinesia		Sum	.	.	1	1	
Lethargy		Sum	.	.	1	1	
Migraine		Sum	5	2	8	4	
Neuralgia		Sum	1	1	.	.	
Parosmia		Sum	3	3	3	3	
Sciatica		Sum	.	.	7	6	
Syncope		Sum	1	1	1	1	
Tension headache		Sum	.	.	1	1	
Tremor		Sum	1	1	1	1	
All	Sum	40	.	57	.		
Psychiatric disorders	Dictionary-Derived Term						
	Alcoholism	Sum	1	1	.	.	
	Anxiety	Sum	.	.	3	3	
	Depressed mood	Sum	.	.	3	3	
	Depression	Sum	1	1	7	7	
	Insomnia	Sum	4	4	3	3	
	Stress	Sum	1	1	.	.	
	Suicide attempt	Sum	3	1	.	.	
	All	Sum	10	.	16	.	
	Renal and urinary disorders	Dictionary-Derived Term					
Dysuria		Sum	1	1	.	.	
Glycosuria		Sum	.	.	3	2	
Haematuria		Sum	.	.	3	3	
Nephrolithiasis		Sum	1	1	1	1	
Polakiuria		Sum	1	1	.	.	
Proteinuria		Sum	2	2	2	2	
Renal colic		Sum	.	.	1	1	
Renal cyst		Sum	1	1	.	.	
All		Sum	6	.	10	.	
Reproductive system and breast disorders	Dictionary-Derived Term						
	Breast cyst	Sum	1	1	.	.	
	Dysmenorrhoea	Sum	.	.	1	1	
	Genital haemorrhage	Sum	.	.	1	1	
	Genital pain	Sum	1	1	.	.	
	Menstrual disorder	Sum	.	.	1	1	
	Menstruation irregular	Sum	1	1	.	.	
	Testis discomfort	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	3	.	4	.	
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dictionary-Derived Term					
Allergic cough		Sum	.	.	1	1	
Allergic respiratory symptom		Sum	.	.	1	1	
Asthma		Sum	.	.	3	1	
Catarrh		Sum	.	.	2	1	
Chronic obstructive pulmonary disease		Sum	.	.	1	1	
Cough		Sum	7	6	12	10	
Dysphonia		Sum	1	1	.	.	
Dyspnoea		Sum	.	.	1	1	
Dyspnoea exertional		Sum	.	.	1	1	
Epistaxis		Sum	.	.	4	4	
Nasal congestion		Sum	.	.	5	4	
Oropharyngeal pain		Sum	5	5	10	8	
Pharyngeal oedema		Sum	2	1	.	.	
Pleuritic pain		Sum	.	.	1	1	
Productive cough		Sum	.	.	1	1	
Respiratory disorder		Sum	1	1	.	.	
Respiratory tract congestion		Sum	.	.	1	1	
Rhinitis allergic		Sum	1	1	1	1	
Sinus congestion		Sum	4	3	3	3	
Sleep apnoea syndrome	Sum	.	.	1	1		

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3			Treatment			
			AMG827 210 mg Q2W		Uafekinumab	
			any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Throat irritation	Sum	1	1	1	1
	Upper respiratory tract congestion	Sum	.	.	1	1
	All	Sum	22		51	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dictionary-Derived Term					
	Acne	Sum	2	2	2	2
	Actinic keratosis	Sum	.	.	3	3
	Alopecia	Sum	2	2	.	.
	Bilster	Sum	.	.	2	2
	Dermatitis	Sum	4	3	2	2
	Dermatitis allergic	Sum	.	.	1	1
	Dermatitis atopic	Sum	1	1	.	.
	Dermatitis contact	Sum	2	2	3	3
	Dry skin	Sum	3	3	2	2
	Dyshidrotic eczema	Sum	1	1	.	.
	Ecchymosis	Sum	.	.	1	1
	Eczema	Sum	.	.	3	3
	Erythema	Sum	1	1	.	.
	Guttate psoriasis	Sum	.	.	1	1
	Hand dermatitis	Sum	.	.	1	1
	Hidradenitis	Sum	1	1	1	1
	Hyperkeratosis	Sum	2	2	1	1
	Intertrigo	Sum	.	.	1	1
	Lichen sclerosus	Sum	1	1	.	.
	Mechanical urticaria	Sum	.	.	1	1
	Miliaria	Sum	.	.	2	1
	Nail discoloration	Sum	1	1	.	.
	Onychalgia	Sum	.	.	1	1
	Papule	Sum	.	.	1	1
	Pruritus	Sum	4	4	15	11
	Pruritus generalised	Sum	.	.	3	3
	Psoriasis	Sum	1	1	4	4
	Rash	Sum	1	1	3	3
	Rash maculo-papular	Sum	1	1	.	.
	Rash papular	Sum	.	.	1	1
	Seborrhoeic dermatitis	Sum	3	2	2	2
	Skin hyperpigmentation	Sum	.	.	1	1
Skin lesion	Sum	1	1	4	3	
Solar lentigo	Sum	.	.	1	1	
Urticaria	Sum	1	1	3	3	
Urticaria chronic	Sum	.	.	1	1	
All	Sum	33		67		
Social circumstances	Dictionary-Derived Term					
	Pregnancy of partner	Sum	1	1	.	.
	All	Sum	1		.	.
Surgical and medical procedures	Dictionary-Derived Term					
	Metacarpal excision	Sum	.	.	1	1
	Ovarian cystectomy	Sum	.	.	1	1
	Retinopexy	Sum	.	.	1	1
	Skin lesion excision	Sum	.	.	1	1
	Tenotomy	Sum	.	.	1	1
	Tooth extraction	Sum	.	.	3	3
	All	Sum	.	.	8	
Vascular disorders	Dictionary-Derived Term					
	Flushing	Sum	.	.	1	1
	Haematoma	Sum	.	.	2	2
	Hypertension	Sum	10	8	18	17
	Hypotension	Sum	.	.	1	1
	Orthostatic hypotension	Sum	1	1	.	.
	Peripheral arterial occlusive disease	Sum	.	.	1	1
	Peripheral artery thrombosis	Sum	.	.	1	1
	Peripheral venous disease	Sum	.	.	1	1
	Thrombophlebitis superficial	Sum	1	1	.	.
	Varicose vein	Sum	.	.	1	1
	All	Sum	12		26	
	All	Sum	566		863	
pop42 Body System or Organ Class Blood and lymphatic system disorders	Dictionary-Derived Term					
	Anaemia	Sum	1	1	4	2
	Increased tendency to bruise	Sum	.	.	1	1
	Leukocytosis	Sum	1	1	1	1
	Leukopenia	Sum	.	.	1	1
	Lymphadenopathy	Sum	2	2	1	1
	Lymphadenopathy mediastinal	Sum	.	.	1	1
	Monocytosis	Sum	1	1	.	.
	Neutropenia	Sum	1	1	1	1
	Normochromic normocytic anaemia	Sum	.	.	1	1

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Stress polycythaemia	Sum	1	1	.	.	
	Thrombocytopenia	Sum	1	1	.	.	
	All	Sum	8		11		
Cardiac disorders	Dictionary-Derived Term						
	Acute coronary syndrome	Sum	.	.	1	1	
	Angina pectoris	Sum	2	2	1	1	
	Angina unstable	Sum	3	2	1	1	
	Arrhythmia	Sum	1	1	.	.	
	Atrioventricular block first degree	Sum	.	.	2	2	
	Bundle branch block left	Sum	.	.	2	2	
	Bundle branch block right	Sum	.	.	1	1	
	Conduction disorder	Sum	1	1	.	.	
	Coronary artery thrombosis	Sum	.	.	1	1	
	Defect conduction intraventricular	Sum	.	.	1	1	
	Extrasystoles	Sum	.	.	1	1	
	Palpitations	Sum	1	1	1	1	
	Sinus bradycardia	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	8		13		
Ear and labyrinth disorders	Dictionary-Derived Term						
	Ear swelling	Sum	1	1	.	.	
	Inner ear disorder	Sum	.	.	2	1	
	Vertigo	Sum	1	1	3	2	
	All	Sum	2		5		
Eye disorders	Dictionary-Derived Term						
	Abnormal sensation in eye	Sum	.	.	1	1	
	Blepharitis	Sum	2	2	1	1	
	Cataract	Sum	.	.	1	1	
	Conjunctivitis allergic	Sum	1	1	.	.	
	Diplopia	Sum	.	.	1	1	
	Dry eye	Sum	3	3	1	1	
	Eye allergy	Sum	1	1	.	.	
	Eye haemorrhage	Sum	1	1	.	.	
	Eye irritation	Sum	2	2	2	1	
	Eye pruritus	Sum	.	.	1	1	
	Eyelid oedema	Sum	.	.	2	1	
	Keratitis	Sum	.	.	1	1	
	Myopia	Sum	1	1	.	.	
	Ocular hyperaemia	Sum	.	.	1	1	
	Photophobia	Sum	.	.	1	1	
	Presbyopia	Sum	.	.	2	2	
	Retinal detachment	Sum	.	.	1	1	
	Scleritis	Sum	1	1	.	.	
	Vision blurred	Sum	.	.	1	1	
Vitreous detachment	Sum	.	.	1	1		
All	Sum	12		18			
Gastrointestinal disorders	Dictionary-Derived Term						
	Abdominal discomfort	Sum	1	1	1	1	
	Abdominal distension	Sum	1	1	3	3	
	Abdominal hernia	Sum	.	.	1	1	
	Abdominal pain	Sum	7	4	5	5	
	Abdominal pain upper	Sum	2	2	1	1	
	Anal fissure	Sum	1	1	.	.	
	Aphthous stomatitis	Sum	.	.	2	2	
	Barrett's oesophagus	Sum	1	1	.	.	
	Chellitis	Sum	1	1	.	.	
	Constipation	Sum	2	2	1	1	
	Dental caries	Sum	1	1	1	1	
	Diarrhoea	Sum	6	5	15	14	
	Diverticulum intestinal	Sum	1	1	.	.	
	Duodenogastric reflux	Sum	1	1	.	.	
	Dyspepsia	Sum	.	.	3	3	
	Dysphagia	Sum	1	1	.	.	
	Enteritis	Sum	1	1	.	.	
	Eplgastric discomfort	Sum	.	.	1	1	
	Flatulence	Sum	2	1	2	2	
	Food poisoning	Sum	1	1	2	2	
	Gastric ulcer	Sum	2	2	.	.	
	Gastritis	Sum	2	2	1	1	
	Gastritis alcoholic	Sum	.	.	1	1	
	Gastrooesophageal reflux disease	Sum	5	5	3	3	
	Gingival hypertrophy	Sum	.	.	1	1	
	Gingival recession	Sum	.	.	1	1	
	Gingival swelling	Sum	1	1	.	.	
	Haemorrhoids	Sum	4	4	1	1	
	Hiatus hernia	Sum	1	1	1	1	
	Lip swelling	Sum	.	.	1	1	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Lower gastrointestinal haemorrhage	Sum	1	1	.	.	
	Mouth ulceration	Sum	.	.	1	1	
	Nausea	Sum	5	4	8	8	
	Oesophagitis	Sum	.	.	1	1	
	Oral mucosa erosion	Sum	.	.	1	1	
	Paraesthesia oral	Sum	.	.	1	1	
	Proctitis	Sum	1	1	.	.	
	Stomatitis	Sum	.	.	4	1	
	Swollen tongue	Sum	1	1	.	.	
	Tongue geographic	Sum	1	1	.	.	
	Toothache	Sum	5	5	7	6	
	Upper gastrointestinal haemorrhage	Sum	.	.	1	1	
	Vomiting	Sum	4	4	11	11	
	All	Sum	63		83		
	General disorders and administration site conditions	Dictionary-Derived Term					
		Administration site reaction	Sum	1	1	.	.
		Asthenia	Sum	1	1	7	7
		Chest discomfort	Sum	.	.	1	1
		Chest pain	Sum	1	1	2	2
		Chills	Sum	1	1	.	.
		Cyst rupture	Sum	1	1	.	.
		Death	Sum	.	.	1	1
		Fatigue	Sum	13	13	19	17
		Feeling abnormal	Sum	.	.	1	1
		Hernia	Sum	.	.	1	1
		Hypothermia	Sum	.	.	1	1
		Impaired healing	Sum	1	1	.	.
		Influenza like illness	Sum	1	1	3	3
Injection site bruising		Sum	.	.	2	2	
Injection site discomfort		Sum	.	.	1	1	
Injection site erythema		Sum	.	.	2	1	
Injection site haemorrhage		Sum	.	.	1	1	
Injection site pain		Sum	.	.	3	3	
Injection site reaction		Sum	4	1	3	3	
Injection site urticaria		Sum	.	.	1	1	
Malaise		Sum	2	1	2	2	
Mucoasal dryness		Sum	.	.	1	1	
Non-cardiac chest pain		Sum	2	2	5	4	
Obstruction		Sum	.	.	1	1	
Oedema peripheral		Sum	4	4	1	1	
Pain		Sum	5	5	1	1	
Peripheral swelling		Sum	.	.	1	1	
Polyp		Sum	.	.	1	1	
Pyrexia		Sum	2	2	4	4	
Vessel puncture site bruise		Sum	.	.	1	1	
Xerosis		Sum	1	1	3	3	
All		Sum	40		70		
Hepatobiliary disorders	Dictionary-Derived Term						
	Acute hepatic failure	Sum	.	.	1	1	
	Biliary colic	Sum	.	.	1	1	
	Cholelithiasis	Sum	.	.	3	2	
	Hepatic steatosis	Sum	1	1	2	2	
	Hepatorenal syndrome	Sum	.	.	1	1	
All	Sum	1		8			
Immune system disorders	Dictionary-Derived Term						
	Allergy to animal	Sum	.	.	1	1	
	Food allergy	Sum	2	2	.	.	
	House dust allergy	Sum	.	.	1	1	
	Hypersensitivity	Sum	2	2	1	1	
	Mycotic allergy	Sum	.	.	2	1	
	Seasonal allergy	Sum	3	2	7	7	
All	Sum	7		12			
Infections and infestations	Dictionary-Derived Term						
	Abscess	Sum	.	.	1	1	
	Abscess limb	Sum	.	.	1	1	
	Adenoviral upper respiratory infection	Sum	.	.	3	2	
	Anal abscess	Sum	1	1	.	.	
	Arthritis infective	Sum	1	1	.	.	
	Bacterial vaginosis	Sum	.	.	2	2	
	Bronchitis	Sum	10	9	18	14	
	Cellulitis	Sum	4	3	2	2	
	Conjunctivitis	Sum	1	1	3	3	
	Cystitis	Sum	3	2	3	3	
	Diverticulitis	Sum	1	1	.	.	
	Dysentery	Sum	.	.	1	1	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
Ear Infection	Sum	2	2	1	1		
Enterocolitis Infectious	Sum	.	.	1	1		
Folliculitis	Sum	3	2	4	4		
Fungal Infection	Sum	.	.	2	2		
Fungal skin Infection	Sum	1	1	.	.		
Furuncle	Sum	3	3	2	2		
Gastric Infection	Sum	1	1	.	.		
Gastroenteritis	Sum	5	5	9	8		
Gastroenteritis viral	Sum	1	1	9	9		
Genital herpes	Sum	.	.	1	1		
Haemorrhoid Infection	Sum	.	.	1	1		
Helicobacter Infection	Sum	.	.	1	1		
Herpes simplex	Sum	1	1	3	3		
Herpes virus Infection	Sum	1	1	.	.		
Herpes zoster	Sum	1	1	.	.		
Hordeolum	Sum	1	1	.	.		
Impetigo	Sum	2	2	1	1		
Infected bites	Sum	.	.	1	1		
Infected dermal cyst	Sum	.	.	1	1		
Influenza	Sum	9	7	16	14		
Intertrigo candida	Sum	2	1	.	.		
Laryngitis	Sum	3	3	2	2		
Lice Infestation	Sum	1	1	.	.		
Localised Infection	Sum	.	.	1	1		
Lower respiratory tract Infection	Sum	.	.	1	1		
Nasopharyngitis	Sum	46	35	57	44		
Oesophagitis bacterial	Sum	.	.	1	1		
Oral candidiasis	Sum	2	2	2	1		
Oral herpes	Sum	1	1	8	3		
Otitis externa	Sum	2	1	.	.		
Otitis media	Sum	1	1	1	1		
Otitis media bacterial	Sum	.	.	1	1		
Paronychia	Sum	1	1	1	1		
Penile Infection	Sum	1	1	.	.		
Perichondritis	Sum	.	.	1	1		
Perirectal abscess	Sum	1	1	.	.		
Pharyngitis	Sum	12	12	7	6		
Pharyngitis bacterial	Sum	1	1	1	1		
Pharyngitis streptococcal	Sum	4	4	1	1		
Pneumonia	Sum	1	1	2	2		
Pneumonia bacterial	Sum	.	.	1	1		
Pulpitis dental	Sum	.	.	2	2		
Pyuria	Sum	.	.	1	1		
Respiratory tract Infection	Sum	.	.	1	1		
Respiratory tract Infection viral	Sum	1	1	1	1		
Rhinitis	Sum	5	5	8	8		
Scrotal abscess	Sum	.	.	1	1		
Sinusitis	Sum	5	5	10	9		
Skin candida	Sum	.	.	1	1		
Skin Infection	Sum	8	6	3	3		
Staphylococcal Infection	Sum	1	1	.	.		
Staphylococcal skin Infection	Sum	1	1	.	.		
Streptococcal Infection	Sum	.	.	1	1		
Subcutaneous abscess	Sum	2	2	1	1		
Tinea cruris	Sum	.	.	1	1		
Tinea pedis	Sum	3	3	3	3		
Tinea versicolor	Sum	1	1	2	2		
Tonsillitis	Sum	1	1	2	2		
Tooth abscess	Sum	2	2	2	2		
Tooth Infection	Sum	1	1	2	2		
Tracheitis	Sum	.	.	2	2		
Upper respiratory tract Infection	Sum	30	22	60	45		
Upper respiratory tract Infection bacterial	Sum	.	.	1	1		
Urinary tract Infection	Sum	10	8	16	10		
Urinary tract Infection bacterial	Sum	.	.	2	2		
Varicella	Sum	1	1	.	.		
Vestibular neuronitis	Sum	.	.	1	1		
Viral Infection	Sum	2	2	3	3		
Viral pharyngitis	Sum	1	1	1	1		
Viral upper respiratory tract Infection	Sum	.	.	5	3		
Vulvovaginal candidiasis	Sum	1	1	.	.		
Vulvovaginal mycotic Infection	Sum	.	.	3	3		
All	Sum	207		311			
Injury, poisoning and procedural complications	Dictionary-Derived Term						
	Arthropod bite	Sum	1	1	4		

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3			Treatment			
			AMG827 210 mg Q2W		Utektinumab	
			any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Chilblains	Sum	1	1	.	.
	Clavicle fracture	Sum	2	2	1	1
	Contusion	Sum	3	3	4	3
	Epicondylitis	Sum	.	.	1	1
	Fall	Sum	2	2	2	2
	Foot fracture	Sum	.	.	1	1
	Fracture	Sum	1	1	.	.
	Hand fracture	Sum	1	1	.	.
	Humerus fracture	Sum	1	1	.	.
	Incision site haemorrhage	Sum	.	.	1	1
	Joint injury	Sum	.	.	2	2
	Laceration	Sum	1	1	5	4
	Ligament sprain	Sum	1	1	7	7
	Limb injury	Sum	2	2	3	3
	Lip injury	Sum	1	1	.	.
	Lumbar vertebral fracture	Sum	.	.	1	1
	Muscle rupture	Sum	1	1	.	.
	Muscle strain	Sum	4	3	2	2
	Nail injury	Sum	.	.	1	1
	Neck injury	Sum	.	.	1	1
	Overdose	Sum	.	.	1	1
	Post-traumatic pain	Sum	1	1	.	.
	Procedural pain	Sum	1	1	3	3
	Rib fracture	Sum	.	.	1	1
	Road traffic accident	Sum	2	2	1	1
	Skeletal injury	Sum	1	1	.	.
	Skin abrasion	Sum	1	1	1	1
	Skin injury	Sum	.	.	1	1
	Stab wound	Sum	.	.	1	1
	Sunburn	Sum	1	1	.	.
	Tendon injury	Sum	.	.	1	1
	Tendon rupture	Sum	.	.	3	2
	Thermal burn	Sum	.	.	1	1
	Tooth avulsion	Sum	1	1	.	.
	Tooth fracture	Sum	1	1	1	1
	Tooth injury	Sum	.	.	1	1
	Traumatic haematoma	Sum	.	.	1	1
	Wound	Sum	2	2	2	1
	All	Sum	33		55	
Investigations	Dictionary-Derived Term					
	Alanine aminotransferase abnormal	Sum	1	1	.	.
	Alanine aminotransferase Increased	Sum	2	2	1	1
	Aspartate aminotransferase abnormal	Sum	1	1	.	.
	Aspartate aminotransferase Increased	Sum	3	2	.	.
	Blood bilirubin abnormal	Sum	1	1	.	.
	Blood cholesterol Increased	Sum	.	.	1	1
	Blood follicle stimulating hormone decreased	Sum	1	1	.	.
	Blood glucose Increased	Sum	2	2	2	2
	Blood potassium Increased	Sum	.	.	1	1
	Blood pressure Increased	Sum	2	2	4	4
	Blood urea Increased	Sum	.	.	1	1
	Blood uric acid Increased	Sum	.	.	1	1
	Body temperature Increased	Sum	.	.	2	2
	Eosinophil count Increased	Sum	1	1	.	.
	Epidermal growth factor receptor decreased	Sum	.	.	2	1
	Glomerular filtration rate decreased	Sum	.	.	1	1
	Haemoglobin urine present	Sum	1	1	.	.
	Hepatic enzyme Increased	Sum	1	1	2	2
	Neutrophil count abnormal	Sum	1	1	.	.
	Neutrophil count decreased	Sum	11	1	.	.
	Neutrophil count increased	Sum	4	3	3	2
	Platelet count increased	Sum	.	.	1	1
	Prostatic specific antigen Increased	Sum	1	1	.	.
	Protein urine present	Sum	3	2	.	.
	Red blood cells urine positive	Sum	1	1	.	.
	Transaminases Increased	Sum	1	1	1	1
	Weight decreased	Sum	2	2	6	3
	Weight increased	Sum	1	1	6	4
	White blood cell count decreased	Sum	1	1	.	.
	White blood cell count increased	Sum	1	1	1	1
	All	Sum	43		36	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3			Treatment			
			AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
			any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
Metabolism and nutrition disorders	Dictionary-Derived Term					
	Carbohydrate intolerance	Sum	.	1	1	
	Decreased appetite	Sum	.	3	2	
	Diabetes mellitus	Sum	.	7	6	
	Glucose tolerance impaired	Sum	1	1	1	
	Gout	Sum	5	3	5	
	Hypercholesterolaemia	Sum	1	1	.	
	Hypercreatininaemia	Sum	.	.	1	
	Hyperglycaemia	Sum	.	6	5	
	Hyperkalaemia	Sum	1	1	1	
	Hyperlipidaemia	Sum	2	2	.	
	Hyperphosphataemia	Sum	.	.	1	
	Hyperuricaemia	Sum	3	3	5	
	Hypoglycaemia	Sum	1	1	.	
	Hypokalaemia	Sum	1	1	1	
	Hypophosphataemia	Sum	1	1	.	
	Hypovolaemia	Sum	.	.	1	
	Impaired fasting glucose	Sum	.	2	2	
	Iron deficiency	Sum	1	1	1	
	Lipid metabolism disorder	Sum	1	1	.	
	Metabolic syndrome	Sum	.	.	1	
	Obesity	Sum	.	.	1	
	Tetany	Sum	.	.	1	
	Type 2 diabetes mellitus	Sum	5	5	1	
	Vitamin D deficiency	Sum	2	2	1	
	All	Sum	25		41	
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Dictionary-Derived Term				
		Arthralgia	Sum	29	22	19
		Arthritis	Sum	3	3	2
		Articular calcification	Sum	.	.	1
		Back pain	Sum	15	13	17
		Bone cyst	Sum	.	.	1
		Flank pain	Sum	.	.	1
Groin pain		Sum	2	2	2	
Intervertebral disc degeneration		Sum	.	.	1	
Joint crepitation		Sum	1	1	.	
Joint effusion		Sum	1	1	.	
Joint stiffness		Sum	.	.	1	
Joint swelling		Sum	2	2	1	
Muscle contracture		Sum	.	.	1	
Muscle fatigue		Sum	.	.	1	
Muscle spasms		Sum	1	1	2	
Muscle tightness		Sum	1	1	.	
Muscular weakness		Sum	1	1	1	
Musculoskeletal chest pain		Sum	3	3	.	
Musculoskeletal discomfort		Sum	4	4	.	
Musculoskeletal pain		Sum	4	3	4	
Myalgia		Sum	4	4	9	
Myopathy		Sum	1	1	.	
Neck pain		Sum	1	1	1	
Osteoarthritis		Sum	4	4	3	
Pain in extremity		Sum	4	4	7	
Psoriatic arthropathy		Sum	4	4	6	
Rhabdomyolysis		Sum	.	.	1	
Spinal osteoarthritis		Sum	1	1	.	
Spinal pain		Sum	.	.	3	
Synovial cyst		Sum	.	.	1	
Synovitis		Sum	1	1	.	
Tendonitis		Sum	1	1	6	
Tenosynovitis		Sum	1	1	.	
Tenosynovitis stenosans		Sum	.	.	1	
Trigger finger		Sum	.	.	1	
All		Sum	89		106	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polype)		Dictionary-Derived Term				
		Adenocarcinoma pancreas	Sum	1	1	.
		Adenoma benign	Sum	1	1	.
		Basal cell carcinoma	Sum	1	1	2
		Bowen's disease	Sum	.	.	1
		Keratoacanthoma	Sum	1	1	.
	Lipoma	Sum	.	.	1	
	Melanocytic naevus	Sum	1	1	1	
	Pancreatic carcinoma	Sum	.	.	1	
	Prostatic adenoma	Sum	1	1	1	
	Skin papilloma	Sum	1	1	3	
	Squamous cell carcinoma	Sum	1	1	.	
	Uterine leiomyoma	Sum	.	.	1	
	All	Sum	8		11	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3			Treatment			
			AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
			any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
Nervous system disorders	Dictionary-Derived Term					
	Altered state of consciousness	Sum	1	1	.	
	Amnesia	Sum	.	.	1	
	Carpal tunnel syndrome	Sum	1	1	1	
	Cubital tunnel syndrome	Sum	1	1	.	
	Dizziness	Sum	1	1	5	
	Dysgeusia	Sum	1	1	.	
	Dyskinesia	Sum	1	1	.	
	Headache	Sum	13	11	28	
	Hypoesthesia	Sum	2	2	1	
	Intention tremor	Sum	.	.	1	
	Intercostal neuralgia	Sum	1	1	2	
	Lethargy	Sum	1	1	1	
	Loss of consciousness	Sum	.	.	1	
	Memory impairment	Sum	.	.	1	
	Migraine	Sum	4	3	7	
	Neuritis	Sum	1	1	.	
	Neuropathy peripheral	Sum	.	.	1	
	Paraesthesia	Sum	3	3	2	
	Parosmia	Sum	.	.	1	
	Radial nerve palsy	Sum	.	.	1	
	Radiculitis	Sum	.	.	1	
	Sciatica	Sum	5	5	2	
	Sinus headache	Sum	1	1	.	
	Syncope	Sum	1	1	1	
	Tension headache	Sum	.	.	1	
	Transient ischaemic attack	Sum	.	.	1	
	Visual field defect	Sum	1	1	.	
	All	Sum	39		60	
	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Dictionary-Derived Term				
		Abortion spontaneous complete	Sum	.	.	1
		Vomiting in pregnancy	Sum	1	1	.
		All	Sum	1		1
Psychiatric disorders	Dictionary-Derived Term					
	Alcohol abuse	Sum	.	.	1	
	Anhedonia	Sum	.	.	1	
	Anxiety	Sum	2	2	4	
	Anxiety disorder	Sum	.	.	1	
	Depressed mood	Sum	.	.	2	
	Depression	Sum	.	.	3	
	Drug abuse	Sum	.	.	1	
	Dysphoria	Sum	1	1	.	
	Insomnia	Sum	5	5	9	
	Irritability	Sum	3	3	.	
	Libido decreased	Sum	1	1	.	
	Major depression	Sum	.	.	1	
	Mental status changes	Sum	.	.	1	
	Mood swings	Sum	1	1	.	
	Panic attack	Sum	1	1	.	
	Schizophrenia, disorganised type	Sum	.	.	1	
	Stress	Sum	.	.	1	
	Suicidal ideation	Sum	1	1	1	
	Suicide attempt	Sum	.	.	1	
All	Sum	15		28		
Renal and urinary disorders	Dictionary-Derived Term					
	Calculus urinary	Sum	.	.	1	
	Dysuria	Sum	1	1	.	
	Glycosuria	Sum	1	1	.	
	Haematuria	Sum	3	3	3	
	Leukocyturia	Sum	4	3	1	
	Micturition urgency	Sum	.	.	1	
	Myoglobinuria	Sum	.	.	1	
	Nephrothiasis	Sum	2	2	1	
	Poliakuria	Sum	.	.	2	
	Polyuria	Sum	1	1	.	
	Proteinuria	Sum	2	1	5	
	Renal failure acute	Sum	.	.	2	
	Urethral haemorrhage	Sum	1	1	.	
	All	Sum	15		17	
	Reproductive system and breast disorders	Dictionary-Derived Term				
Amenorrhoea		Sum	.	.	1	
Benign prostatic hyperplasia		Sum	.	.	1	
Erectile dysfunction		Sum	.	.	2	
Menstrual disorder		Sum	1	1	.	
Menstruation delayed		Sum	.	.	1	
Metrorrhagia		Sum	.	.	1	
Ovarian cyst	Sum	.	.	1		

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3		Treatment				
		AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab		
		any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level	
	Pruritus genital	Sum	.	1	1	
	Uterine cervical erosion	Sum	.	1	1	
	Vaginal haemorrhage	Sum	1	2	2	
	Vulvovaginal dryness	Sum	.	1	1	
	Vulvovaginal pruritus	Sum	.	1	1	
	All	Sum	2	13		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dictionary-Derived Term					
	Allergic respiratory symptom	Sum	.	1	1	
	Asthma	Sum	1	4	4	
	Catarrh	Sum	.	2	1	
	Chronic obstructive pulmonary disease	Sum	1	1	.	
	Cough	Sum	7	6	14	13
	Dry throat	Sum	1	1	.	.
	Dysphonia	Sum	.	.	1	1
	Dyspnoea	Sum	1	1	1	1
	Dyspnoea exertional	Sum	1	1	.	.
	Epietaxits	Sum	2	2	.	.
	Increased upper airway secretion	Sum	1	1	.	.
	Nasal congestion	Sum	3	3	4	4
	Nasal ulcer	Sum	.	.	1	1
	Oropharyngeal pain	Sum	7	7	12	12
	Pharyngeal Inflammation	Sum	.	.	1	1
	Pleural effusion	Sum	.	.	1	1
	Pneumothorax	Sum	.	.	1	1
	Pulmonary embolism	Sum	.	.	1	1
	Respiratory tract congestion	Sum	1	1	.	.
	Rhinitis allergic	Sum	4	4	2	2
	Rhinorrhoea	Sum	2	2	1	1
	Sinus congestion	Sum	3	3	1	1
	Sleep apnoea syndrome	Sum	.	.	1	1
	Tonsillar hypertrophy	Sum	.	.	1	1
	Upper respiratory tract Inflammation	Sum	1	1	.	.
	Wheezing	Sum	.	.	1	1
All	Sum	36		51		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dictionary-Derived Term					
	Acne	Sum	2	2	2	
	Actinic keratosis	Sum	.	.	8	6
	Alopecia	Sum	1	1	3	3
	Bilateral	Sum	1	1	.	.
	Decubitus ulcer	Sum	.	.	1	1
	Dermatitis allergic	Sum	.	.	1	1
	Dermatitis contact	Sum	2	2	5	4
	Diffuse alopecia	Sum	.	.	1	1
	Drug eruption	Sum	.	.	1	1
	Dry skin	Sum	1	1	1	1
	Ecchymosis	Sum	1	1	.	.
	Eczema	Sum	3	2	2	1
	Eczema asteatotic	Sum	1	1	3	3
	Guttate psoriasis	Sum	1	1	.	.
	Hyperhidrosis	Sum	.	.	1	1
	Hyperkeratosis	Sum	.	.	1	1
	Hypertrichosis	Sum	.	.	1	1
	Ingrowing nail	Sum	.	.	2	1
	Intertrigo	Sum	2	2	3	3
	Mechanical urticaria	Sum	.	.	1	1
	Millaria	Sum	2	1	.	.
	Neurodermatitis	Sum	.	.	2	2
	Night sweats	Sum	.	.	1	1
	Onychomadesis	Sum	1	1	.	.
	Palmoplantar keratoderma	Sum	1	1	.	.
	Papule	Sum	.	.	1	1
	Precancerous skin lesion	Sum	.	.	1	1
	Pruritus	Sum	5	4	11	9
	Pruritus generalised	Sum	3	3	2	1
	Psoriasis	Sum	6	6	.	.
	Pustular psoriasis	Sum	1	1	1	1
	Rash	Sum	4	4	4	4
Rash erythematous	Sum	1	1	.	.	
Rosacea	Sum	.	.	3	3	
Seborrhoea	Sum	.	.	1	1	
Seborrhoeic dermatitis	Sum	1	1	6	4	
Skin discolouration	Sum	.	.	1	1	
Skin disorder	Sum	1	1	.	.	
Skin exfoliation	Sum	1	1	.	.	
Skin fissures	Sum	.	.	1	1	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment				
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab		
				any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level	
popTot	Surgical and medical procedures	Skin irritation	Sum	.	.	1	1	
		Skin ulcer	Sum	1	1	.	.	
		Transient acantholytic dermatosis	Sum	.	.	1	1	
		Umbilical erythema	Sum	1	1	.	.	
		Urticaria	Sum	4	3	2	2	
		Vitiligo	Sum	1	1	.	.	
		All	Sum	49	.	76	.	
		Surgical and medical procedures	Dictionary-Derived Term	Sum	.	.	1	1
			Cataract operation	Sum	.	.	1	1
			Corneal transplant	Sum	.	.	1	1
			Dental Implantation	Sum	.	.	1	1
			Hysterectomy	Sum	1	1	.	.
			Liposuction	Sum	1	1	.	.
			Skin neoplasm excision	Sum	.	.	1	1
			Tooth extraction	Sum	2	1	3	3
	Wisdom teeth removal		Sum	2	2	.	.	
	All		Sum	6	.	7	.	
	Vascular disorders	Dictionary-Derived Term	Sum	.	.	1	1	
		Aortic aneurysm	Sum	.	.	1	1	
		Aortic stenosis	Sum	1	1	.	.	
		Arteriosclerosis	Sum	.	.	2	2	
		Deep vein thrombosis	Sum	1	1	.	.	
		Diastolic hypertension	Sum	.	.	1	1	
		Flushing	Sum	1	1	1	1	
		Hot flush	Sum	.	.	1	1	
		Hypertension	Sum	9	8	16	16	
		Hypotension	Sum	.	.	1	1	
		Orthostatic hypotension	Sum	.	.	1	1	
		Prehypertension	Sum	1	1	.	.	
		Varicose vein	Sum	.	.	1	1	
		All	Sum	13	.	25	.	
	All	Sum	722	.	1058	.		
	popTot	Blood and lymphatic system disorders	Dictionary-Derived Term	Sum	.	.	6	4
			Anaemia	Sum	2	2	1	1
			Increased tendency to bruise	Sum	.	.	1	1
			Iron deficiency anaemia	Sum	1	1	.	.
			Leukocytosis	Sum	1	1	3	3
			Leukopenia	Sum	.	.	3	3
			Lymphadenitis	Sum	.	.	1	1
			Lymphadenopathy	Sum	2	2	1	1
			Lymphadenopathy mediastinal	Sum	.	.	1	1
			Monocytosis	Sum	1	1	.	.
			Neutropenia	Sum	2	2	4	4
			Normochromic normocytic anaemia	Sum	.	.	1	1
			Stress polycythaemia	Sum	1	1	.	.
Thrombocytopenia			Sum	1	1	1	1	
Thrombocytosis			Sum	1	1	.	.	
All		Sum	12	.	22	.		
Cardiac disorders		Dictionary-Derived Term	Sum	.	.	1	1	
		Acute coronary syndrome	Sum	.	.	1	1	
		Angina pectoris	Sum	2	2	1	1	
		Angina unstable	Sum	3	2	1	1	
		Arrhythmia	Sum	1	1	.	.	
		Atrioventricular block first degree	Sum	.	.	4	4	
		Bundle branch block left	Sum	.	.	2	2	
		Bundle branch block right	Sum	.	.	1	1	
		Cardiac failure	Sum	1	1	.	.	
		Cardiomyopathy	Sum	.	.	1	1	
		Conduction disorder	Sum	1	1	.	.	
		Coronary artery thrombosis	Sum	.	.	1	1	
		Defect conduction Intraventricular	Sum	.	.	1	1	
		Extrasystoles	Sum	.	.	1	1	
		Myocardial infarction	Sum	.	.	1	1	
		Palpitations	Sum	2	2	2	2	
		Sinus bradycardia	Sum	.	.	1	1	
Tachycardia		Sum	1	1	.	.		
All		Sum	11	.	18	.		
Congenital, familial and genetic disorders		Dictionary-Derived Term	Sum	1	1	.	.	
		Dermoid cyst	Sum	1	1	.	.	
		Gilbert's syndrome	Sum	1	1	.	.	
		Ichthyosis	Sum	1	1	.	.	
		All	Sum	3	.	.	.	
Ear and labyrinth disorders		Dictionary-Derived Term	Sum	1	1	.	.	
		Ear discomfort	Sum	1	1	.	.	
		Ear pain	Sum	1	1	.	.	
		Ear swelling	Sum	1	1	.	.	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Hearing impaired	Sum	.	.	1	1	
	Inner ear disorder	Sum	.	.	2	1	
	Motion sickness	Sum	.	.	1	1	
	Vertigo	Sum	1	1	4	3	
	All	Sum	4		8		
Endocrine disorders	Dictionary-Derived Term						
	Hyperparathyroidism	Sum	1	1	.	.	
	Hyperthyroidism	Sum	.	.	1	1	
	Hypogonadism	Sum	1	1	.	.	
	Hypothyroidism	Sum	3	3	2	2	
	All	Sum	5		3		
Eye disorders	Dictionary-Derived Term						
	Abnormal sensation in eye	Sum	.	.	1	1	
	Blepharitis	Sum	3	3	1	1	
	Cataract	Sum	.	.	2	2	
	Chalazion	Sum	.	.	1	1	
	Conjunctivitis allergic	Sum	1	1	.	.	
	Diplopia	Sum	.	.	1	1	
	Dry eye	Sum	4	4	1	1	
	Eye allergy	Sum	2	2	.	.	
	Eye haemorrhage	Sum	1	1	.	.	
	Eye inflammation	Sum	.	.	1	1	
	Eye irritation	Sum	2	2	3	2	
	Eye pruritus	Sum	1	1	1	1	
	Eye swelling	Sum	1	1	.	.	
	Eyelid oedema	Sum	.	.	2	1	
	Keratitis	Sum	1	1	1	1	
	Lacrimation increased	Sum	1	1	1	1	
	Myopia	Sum	1	1	.	.	
	Ocular hyperaemia	Sum	.	.	1	1	
	Photophobia	Sum	.	.	1	1	
	Presbyopia	Sum	.	.	2	2	
	Retinal detachment	Sum	.	.	1	1	
	Scleritis	Sum	1	1	.	.	
	Vision blurred	Sum	.	.	1	1	
	Vitreous detachment	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	19		23		
	Gastrointestinal disorders	Dictionary-Derived Term					
Abdominal discomfort		Sum	1	1	1	1	
Abdominal distension		Sum	2	2	3	3	
Abdominal hernia		Sum	.	.	1	1	
Abdominal pain		Sum	8	5	7	7	
Abdominal pain upper		Sum	2	2	4	4	
Anal fissure		Sum	1	1	1	1	
Aphthous stomatitis		Sum	.	.	2	2	
Barrett's oesophagus		Sum	1	1	.	.	
Cheritis		Sum	1	1	.	.	
Constipation		Sum	3	3	5	4	
Dental caries		Sum	1	1	2	2	
Diarrhoea		Sum	17	14	21	20	
Diverticulum intestinal		Sum	1	1	1	1	
Duodenogastric reflux		Sum	1	1	.	.	
Dyspepsia		Sum	1	1	5	5	
Dysphagia		Sum	1	1	1	1	
Enteritis		Sum	1	1	.	.	
Epigastric discomfort		Sum	.	.	1	1	
Fatulence		Sum	2	1	2	2	
Food poisoning		Sum	4	4	4	4	
Frequent bowel movements		Sum	.	.	1	1	
Gastric polyps		Sum	.	.	1	1	
Gastric ulcer		Sum	2	2	.	.	
Gastritis		Sum	2	2	5	5	
Gastritis alcoholic		Sum	.	.	1	1	
Gastrooesophageal reflux disease		Sum	7	7	5	5	
Gingival hypertrophy		Sum	.	.	1	1	
Gingival recession		Sum	.	.	1	1	
Gingival swelling		Sum	1	1	.	.	
Glossitis		Sum	3	1	.	.	
Glossodynia		Sum	1	1	.	.	
Haemorrhoids		Sum	5	5	3	3	
Hiatus hernia		Sum	1	1	1	1	
Lip swelling		Sum	.	.	1	1	
Lower gastrointestinal haemorrhage		Sum	1	1	.	.	
Melanoels coli		Sum	.	.	1	1	
Mouth ulceration		Sum	.	.	1	1	
Nausea		Sum	12	10	18	18	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Oesophagitis	Sum	.	.	1	1	
	Oral mucosa erosion	Sum	.	.	1	1	
	Oral pain	Sum	1	1	.	.	
	Paraesthesia oral	Sum	.	.	1	1	
	Proctitis	Sum	1	1	.	.	
	Stomatitis	Sum	1	1	4	1	
	Swollen tongue	Sum	1	1	.	.	
	Tongue geographic	Sum	1	1	.	.	
	Toothache	Sum	9	9	13	12	
	Upper gastrointestinal haemorrhage	Sum	.	.	1	1	
	Vomiting	Sum	4	4	17	17	
	All	Sum	101		139		
General disorders and administration site conditions	Dictionary-Derived Term						
	Administration site reaction	Sum	1	1	.	.	
	Asthenia	Sum	2	2	7	7	
	Chest discomfort	Sum	.	.	1	1	
	Chest pain	Sum	1	1	5	5	
	Chills	Sum	2	2	3	2	
	Cyst	Sum	2	2	.	.	
	Cyst rupture	Sum	1	1	1	1	
	Death	Sum	.	.	1	1	
	Exercise tolerance decreased	Sum	.	.	1	1	
	Fatigue	Sum	28	20	30	26	
	Feeling abnormal	Sum	.	.	1	1	
	Hernia	Sum	.	.	1	1	
	Hypothermia	Sum	.	.	1	1	
	Impaired healing	Sum	1	1	.	.	
	Influenza like illness	Sum	5	4	5	5	
	Injection site bruising	Sum	.	.	3	3	
	Injection site discomfort	Sum	.	.	1	1	
	Injection site erythema	Sum	6	1	5	4	
	Injection site haematoma	Sum	.	.	1	1	
	Injection site haemorrhage	Sum	.	.	2	2	
	Injection site pain	Sum	1	1	7	7	
	Injection site pruritus	Sum	.	.	1	1	
	Injection site reaction	Sum	4	1	4	4	
	Injection site urticaria	Sum	.	.	1	1	
	Malaise	Sum	2	1	2	2	
	Mucosal dryness	Sum	.	.	1	1	
	Nodule	Sum	.	.	1	1	
	Non-cardiac chest pain	Sum	2	2	6	5	
	Obstruction	Sum	.	.	1	1	
	Oedema	Sum	.	.	1	1	
	Oedema peripheral	Sum	5	5	3	3	
	Pain	Sum	5	5	1	1	
Peripheral swelling	Sum	2	2	1	1		
Polyp	Sum	.	.	1	1		
Puncture site pain	Sum	.	.	1	1		
Pyrexia	Sum	8	8	8	8		
Vessel puncture site bruise	Sum	.	.	1	1		
Xerosis	Sum	1	1	3	3		
All	Sum	79		113			
Hepatobiliary disorders	Dictionary-Derived Term						
	Acute hepatic failure	Sum	.	.	1	1	
	Alcoholic liver disease	Sum	.	.	1	1	
	Biliary colic	Sum	.	.	1	1	
	Cholelithiasis	Sum	1	1	3	2	
	Hepatic steatosis	Sum	4	4	4	4	
	Hepatorenal syndrome	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	5		11		
Immune system disorders	Dictionary-Derived Term						
	Allergy to animal	Sum	.	.	1	1	
	Allergy to arthropod bite	Sum	.	.	1	1	
	Food allergy	Sum	2	2	.	.	
	House dust allergy	Sum	.	.	1	1	
	Hypersensitivity	Sum	2	2	2	2	
	Mycotic allergy	Sum	.	.	2	1	
	Seasonal allergy	Sum	6	5	11	11	
	All	Sum	10		18		
Infections and infestations	Dictionary-Derived Term						
	Abscess	Sum	.	.	1	1	
	Abscess limb	Sum	1	1	1	1	
	Acarodermatitis	Sum	.	.	1	1	
	Adenoviral upper respiratory infection	Sum	.	.	3	2	
	Anal abscess	Sum	1	1	.	.	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3		Treatment			
		AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
		any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
Arthritis infective	Sum	1	1	.	.
Bacterial infection	Sum	.	.	1	1
Bacterial vaginosis	Sum	.	.	3	3
Bronchitis	Sum	14	13	24	20
Bursitis infective	Sum	1	1	.	.
Candida infection	Sum	1	1	.	.
Cellulitis	Sum	8	7	3	3
Cholecystitis infective	Sum	1	1	.	.
Conjunctivitis	Sum	4	4	9	9
Conjunctivitis bacterial	Sum	1	1	1	1
Cystitis	Sum	4	3	3	3
Diarrhoea infectious	Sum	1	1	.	.
Diverticulitis	Sum	1	1	2	2
Dysentery	Sum	.	.	1	1
Ear infection	Sum	4	4	4	4
Enteritis Infectious	Sum	.	.	1	1
Enterocolitis Infectious	Sum	.	.	1	1
Eye infection	Sum	2	1	.	.
Folliculitis	Sum	3	2	11	9
Fungal infection	Sum	.	.	2	2
Fungal skin infection	Sum	1	1	4	2
Furuncle	Sum	5	5	4	4
Gastric infection	Sum	1	1	.	.
Gastroenteritis	Sum	9	9	12	10
Gastroenteritis viral	Sum	4	4	13	13
Gastrointestinal infection	Sum	.	.	1	1
Genital herpes	Sum	.	.	2	2
Gingivitis	Sum	1	1	1	1
Haemorrhoid infection	Sum	.	.	1	1
Helicobacter infection	Sum	.	.	1	1
Herpes simplex	Sum	2	2	6	5
Herpes virus infection	Sum	1	1	.	.
Herpes zoster	Sum	2	2	.	.
Hordeolum	Sum	2	2	1	1
Impetigo	Sum	3	3	2	2
Infected bites	Sum	.	.	1	1
Infected dermal cyst	Sum	.	.	1	1
Influenza	Sum	15	13	25	23
Intertrigo candida	Sum	2	1	.	.
Laryngitis	Sum	3	3	2	2
Lice infestation	Sum	1	1	.	.
Localised infection	Sum	1	1	3	2
Lower respiratory tract infection	Sum	1	1	3	3
Mastitis	Sum	1	1	.	.
Nasopharyngitis	Sum	70	58	114	87
Oesophagitis bacterial	Sum	.	.	1	1
Oral candidiasis	Sum	6	6	2	1
Oral herpes	Sum	3	3	14	9
Oral infection	Sum	.	.	1	1
Otitis externa	Sum	2	1	1	1
Otitis media	Sum	2	2	2	2
Otitis media acute	Sum	2	1	1	1
Otitis media bacterial	Sum	.	.	1	1
Paronychia	Sum	1	1	1	1
Penile infection	Sum	1	1	.	.
Perichondritis	Sum	.	.	2	2
Perirectal abscess	Sum	1	1	.	.
Pharyngitis	Sum	20	18	13	12
Pharyngitis bacterial	Sum	1	1	2	2
Pharyngitis streptococcal	Sum	6	6	2	2
Pneumonia	Sum	1	1	2	2
Pneumonia bacterial	Sum	.	.	1	1
Pulpitis dental	Sum	.	.	2	2
Pyuria	Sum	.	.	1	1
Respiratory tract infection	Sum	4	2	6	6
Respiratory tract infection viral	Sum	6	4	2	2
Rhinitis	Sum	11	11	14	13
Scrotal abscess	Sum	.	.	1	1
Sepsis	Sum	1	1	.	.
Sinusitis	Sum	10	10	20	19
Skin candida	Sum	.	.	1	1
Skin infection	Sum	8	6	3	3
Staphylococcal infection	Sum	1	1	.	.
Staphylococcal skin infection	Sum	2	2	2	1
Streptococcal infection	Sum	.	.	1	1
Subcutaneous abscess	Sum	4	4	1	1
Tick-borne viral encephalitis	Sum	.	.	1	1

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3			Treatment			
			AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
			any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Tinea cruris	Sum	1	1	1	1
	Tinea pedis	Sum	6	5	4	4
	Tinea versicolor	Sum	2	2	2	2
	Tonsillitis	Sum	2	2	4	4
	Tooth abscess	Sum	2	2	4	4
	Tooth infection	Sum	2	2	2	2
	Tracheitis	Sum	.	.	2	2
	Tubo-ovarian abscess	Sum	.	.	1	1
	Upper respiratory tract infection	Sum	70	52	123	91
	Upper respiratory tract infection bacterial	Sum	2	2	1	1
	Urinary tract infection	Sum	20	16	33	23
	Urinary tract infection bacterial	Sum	.	.	2	2
	Varicella	Sum	1	1	.	.
	Vestibular neuritis	Sum	.	.	1	1
	Viral diarrhoea	Sum	1	1	.	.
	Viral infection	Sum	4	4	3	3
	Viral pharyngitis	Sum	1	1	1	1
	Viral rash	Sum	.	.	1	1
	Viral sinusitis	Sum	1	1	.	.
	Viral upper respiratory tract infection	Sum	6	4	14	12
	Vulvovaginal candidiasis	Sum	3	2	1	1
	Vulvovaginal mycotic infection	Sum	1	1	4	4
	All	Sum	391		574	
Injury, poisoning and procedural complications	Dictionary-Derived Term					
	Animal bite	Sum	1	1	.	.
	Ankle fracture	Sum	.	.	1	1
	Arthropod bite	Sum	4	4	7	6
	Burns second degree	Sum	.	.	1	1
	Carbon monoxide poisoning	Sum	1	1	.	.
	Chilblains	Sum	1	1	.	.
	Clavicle fracture	Sum	2	2	1	1
	Concussion	Sum	.	.	1	1
	Contusion	Sum	10	9	7	6
	Epicondylitis	Sum	.	.	2	2
	Fall	Sum	2	2	4	4
	Femoral neck fracture	Sum	.	.	1	1
	Fibula fracture	Sum	.	.	1	1
	Foot fracture	Sum	1	1	2	2
	Fracture	Sum	1	1	.	.
	Hand fracture	Sum	2	2	.	.
	Heat exhaustion	Sum	1	1	.	.
	Humerus fracture	Sum	1	1	.	.
	Incision site haemorrhage	Sum	.	.	1	1
	Injury	Sum	1	1	1	1
	Joint injury	Sum	2	2	4	4
	Laceration	Sum	1	1	8	6
	Ligament sprain	Sum	4	4	9	9
	Limb injury	Sum	4	4	8	8
	Lip injury	Sum	1	1	.	.
	Lumbar vertebral fracture	Sum	.	.	1	1
	Meniscus injury	Sum	.	.	1	1
	Muscle rupture	Sum	1	1	2	2
	Muscle strain	Sum	11	8	9	9
	Nail injury	Sum	.	.	1	1
	Neck injury	Sum	.	.	1	1
	Overdose	Sum	.	.	1	1
	Periorbital contusion	Sum	.	.	1	1
	Post procedural inflammation	Sum	.	.	1	1
	Post-traumatic neck syndrome	Sum	1	1	.	.
	Post-traumatic pain	Sum	1	1	.	.
	Procedural pain	Sum	1	1	4	4
	Radius fracture	Sum	.	.	1	1
	Rib fracture	Sum	.	.	1	1
Road traffic accident	Sum	2	2	3	3	
Scratch	Sum	1	1	.	.	
Skeletal injury	Sum	1	1	1	1	
Skin abrasion	Sum	1	1	4	4	
Skin injury	Sum	.	.	1	1	
Soft tissue injury	Sum	1	1	.	.	
Stab wound	Sum	.	.	1	1	
Sunburn	Sum	2	2	2	2	
Tendon injury	Sum	.	.	1	1	
Tendon rupture	Sum	.	.	3	2	
Thermal burn	Sum	1	1	4	4	
Tooth avulsion	Sum	1	1	.	.	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3			Treatment			
			AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
			any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
Investigations	Tooth fracture	Sum	2	2	2	2
	Tooth Injury	Sum	1	1	1	1
	Traumatic haematoma	Sum	.	.	1	1
	Wound	Sum	2	2	3	2
	Wound complication	Sum	.	.	1	1
	Wrist fracture	Sum	1	1	1	1
	All	Sum	71		112	
	Dictionary-Derived Term					
	Alanine aminotransferase abnormal	Sum	1	1	.	.
	Alanine aminotransferase Increased	Sum	7	6	11	11
	Aortic bruit	Sum	.	.	1	1
	Aspartate aminotransferase abnormal	Sum	1	1	.	.
	Aspartate aminotransferase Increased	Sum	9	7	7	5
	Blood alkaline phosphatase Increased	Sum	.	.	1	1
	Blood bilirubin abnormal	Sum	1	1	.	.
	Blood bilirubin Increased	Sum	2	2	2	1
	Blood cholesterol Increased	Sum	.	.	3	3
	Blood follicle stimulating hormone decreased	Sum	1	1	.	.
	Blood glucose Increased	Sum	2	2	4	4
	Blood potassium decreased	Sum	.	.	1	1
	Blood potassium Increased	Sum	.	.	1	1
	Blood pressure Increased	Sum	6	6	7	7
	Blood triglycerides Increased	Sum	.	.	1	1
	Blood urea Increased	Sum	.	.	1	1
	Blood uric acid Increased	Sum	1	1	2	2
	Body temperature Increased	Sum	.	.	2	2
	Cardiac murmur	Sum	.	.	1	1
	Eosinophil count Increased	Sum	1	1	.	.
	Epidermal growth factor receptor decreased	Sum	.	.	2	1
	Gamma-glutamyltransferase Increased	Sum	.	.	2	1
	Glomerular filtration rate decreased	Sum	.	.	1	1
	Haemoglobin urine present	Sum	1	1	.	.
	Hepatic enzyme Increased	Sum	7	5	3	3
	High density lipoprotein decreased	Sum	.	.	1	1
	Neutrophil count abnormal	Sum	4	3	.	.
	Neutrophil count decreased	Sum	11	1	2	2
	Neutrophil count increased	Sum	5	4	3	2
	Platelet count abnormal	Sum	.	.	1	1
	Platelet count decreased	Sum	.	.	2	2
	Platelet count Increased	Sum	.	.	1	1
	Prostatic specific antigen Increased	Sum	1	1	.	.
	Protein total Increased	Sum	.	.	1	1
	Protein urine present	Sum	3	2	.	.
	Red blood cells urine positive	Sum	1	1	.	.
	Transaminases Increased	Sum	3	3	3	3
	Weight decreased	Sum	2	2	6	3
	Weight increased	Sum	3	3	9	7
White blood cell count abnormal	Sum	2	1	.	.	
White blood cell count decreased	Sum	1	1	2	2	
White blood cell count increased	Sum	1	1	1	1	
All	Sum	77		85		
Dictionary-Derived Term						
Carbohydrate intolerance	Sum	.	.	1	1	
Decreased appetite	Sum	.	.	3	2	
Diabetes mellitus	Sum	3	2	9	8	
Diabetes mellitus inadequate control	Sum	.	.	1	1	
Dyslipidaemia	Sum	.	.	1	1	
Glucose tolerance Impaired	Sum	1	1	2	2	
Gout	Sum	8	5	7	7	
Hypercholesterolaemia	Sum	3	3	2	2	
Hypercreatininaemia	Sum	.	.	1	1	
Hyperglycaemia	Sum	.	.	8	7	
Hyperkalaemia	Sum	1	1	2	2	
Hyperlipidaemia	Sum	3	3	3	3	
Hyperphosphataemia	Sum	.	.	1	1	
Hyperproteinaemia	Sum	.	.	1	1	
Hypertriglyceridaemia	Sum	1	1	.	.	
Hyperuricaemia	Sum	6	6	7	7	
Hypoglycaemia	Sum	1	1	1	1	
Metabolism and nutrition disorders						

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Hypokalaemia	Sum	2	2	1	1	
	Hypophosphataemia	Sum	1	1	1	1	
	Hypovolaemia	Sum	.	.	1	1	
	Impaired fasting glucose	Sum	.	.	2	2	
	Iron deficiency	Sum	1	1	1	1	
	Lipid metabolism disorder	Sum	1	1	.	.	
	Metabolic syndrome	Sum	.	.	1	1	
	Obesity	Sum	.	.	1	1	
	Tetany	Sum	.	.	1	1	
	Type 2 diabetes mellitus	Sum	5	5	2	2	
	Vitamin D deficiency	Sum	2	2	2	2	
	All	Sum	39		63		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Dictionary-Derived Term						
	Arthralgia	Sum	44	34	57	41	
	Arthritis	Sum	5	5	6	5	
	Articular calcification	Sum	.	.	1	1	
	Back pain	Sum	19	17	32	29	
	Bone cyst	Sum	.	.	1	1	
	Bursitis	Sum	1	1	2	2	
	Chondropathy	Sum	.	.	1	1	
	Costochondritis	Sum	.	.	1	1	
	Exostosis	Sum	1	1	.	.	
	Flank pain	Sum	.	.	1	1	
	Groin pain	Sum	2	2	2	2	
	Intervertebral disc degeneration	Sum	.	.	1	1	
	Joint crepitation	Sum	1	1	.	.	
	Joint effusion	Sum	1	1	.	.	
	Joint range of motion decreased	Sum	1	1	.	.	
	Joint stiffness	Sum	.	.	3	3	
	Joint swelling	Sum	4	4	4	3	
	Muscle contracture	Sum	.	.	1	1	
	Muscle fatigue	Sum	.	.	1	1	
	Muscle spasms	Sum	2	2	11	10	
	Muscle tightness	Sum	1	1	.	.	
	Muscular weakness	Sum	2	2	2	2	
	Musculoskeletal chest pain	Sum	3	3	.	.	
	Musculoskeletal discomfort	Sum	4	4	.	.	
	Musculoskeletal pain	Sum	9	8	6	6	
	Musculoskeletal stiffness	Sum	1	1	.	.	
	Myalgia	Sum	9	9	12	12	
	Myopathy	Sum	1	1	.	.	
	Neck pain	Sum	2	2	2	2	
	Osteoarthritis	Sum	5	5	7	6	
	Pain in extremity	Sum	9	9	11	11	
	Plantar fasciitis	Sum	.	.	1	1	
	Psoriatic arthropathy	Sum	9	8	7	5	
	Rhabdomyolysis	Sum	.	.	1	1	
	Rotator cuff syndrome	Sum	.	.	1	1	
	Sacroiliitis	Sum	1	1	.	.	
	Spinal osteoarthritis	Sum	1	1	.	.	
	Spinal pain	Sum	.	.	5	4	
	Synovial cyst	Sum	1	1	1	1	
	Synovitis	Sum	1	1	.	.	
	Tendonitis	Sum	2	2	7	6	
	Tenosynovitis	Sum	1	1	3	1	
	Tenosynovitis stenansans	Sum	.	.	1	1	
	Trigger finger	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	143		193		
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polyps)	Dictionary-Derived Term					
Adenocarcinoma pancreas		Sum	1	1	.	.	
Adenoma benign		Sum	1	1	.	.	
Angiolipoma		Sum	1	1	.	.	
Basal cell carcinoma		Sum	1	1	8	6	
Benign breast neoplasm		Sum	.	.	1	1	
Bowen's disease		Sum	.	.	1	1	
Breast cancer		Sum	1	1	.	.	
Infected naevus		Sum	1	1	.	.	
Keratoacanthoma		Sum	1	1	1	1	
Lipoma		Sum	.	.	1	1	
Melanocytic naevus		Sum	2	2	1	1	
Neurofibroma		Sum	1	1	.	.	
Pancreatic carcinoma		Sum	.	.	1	1	
Prostatic adenoma		Sum	1	1	1	1	
Seborrhoeic keratosis		Sum	2	2	.	.	
Skin papilloma		Sum	1	1	4	4	
Squamous cell carcinoma		Sum	1	1	2	1	
Uterine leiomyoma		Sum	.	.	1	1	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3			Treatment			
			AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
			any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	All	Sum	15		22	
Nervous system disorders	Dictionary-Derived Term					
	Altered state of consciousness	Sum	1	1	.	.
	Amnesia	Sum	.	.	1	1
	Carotid artery stenosis	Sum	1	1	.	.
	Carpal tunnel syndrome	Sum	1	1	1	1
	Cerebrovascular accident	Sum	1	1	.	.
	Cluster headache	Sum	1	1	1	1
	Cubital tunnel syndrome	Sum	1	1	.	.
	Delayed sleep phase	Sum	.	.	1	1
	Diabetic neuropathy	Sum	1	1	.	.
	Dizziness	Sum	6	5	7	6
	Dizziness postural	Sum	.	.	1	1
	Dysgeusia	Sum	1	1	.	.
	Dyskinesia	Sum	1	1	.	.
	Headache	Sum	31	25	54	42
	Hypertonia	Sum	1	1	1	1
	Hypoaesthesia	Sum	3	3	3	3
	Hypokinesia	Sum	.	.	1	1
	Intention tremor	Sum	.	.	1	1
	Intercostal neuralgia	Sum	1	1	2	2
	Lethargy	Sum	1	1	2	2
	Loss of consciousness	Sum	.	.	1	1
	Memory impairment	Sum	.	.	1	1
	Migraine	Sum	9	5	15	8
	Neuralgia	Sum	1	1	.	.
	Neuritis	Sum	1	1	.	.
	Neuropathy peripheral	Sum	.	.	1	1
	Paraesthesia	Sum	6	6	5	5
	Parosmia	Sum	.	.	1	1
	Radial nerve palsy	Sum	.	.	1	1
	Radiculitis	Sum	.	.	1	1
	Sciatica	Sum	5	5	9	8
Sinus headache	Sum	1	1	.	.	
Syncope	Sum	2	2	2	2	
Tension headache	Sum	.	.	2	2	
Transient ischaemic attack	Sum	.	.	1	1	
Tremor	Sum	1	1	1	1	
Visual field defect	Sum	1	1	.	.	
All	Sum		79		117	
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Dictionary-Derived Term					
	Abortion spontaneous complete	Sum	.	.	1	1
	Vomiting in pregnancy	Sum	1	1	.	.
All	Sum		1		1	
Psychiatric disorders	Dictionary-Derived Term					
	Alcohol abuse	Sum	.	.	1	1
	Alcoholism	Sum	1	1	.	.
	Anhedonia	Sum	.	.	1	1
	Anxiety	Sum	2	2	7	6
	Anxiety disorder	Sum	.	.	1	1
	Depressed mood	Sum	.	.	5	5
	Depression	Sum	1	1	10	10
	Drug abuse	Sum	.	.	1	1
	Dysphoria	Sum	1	1	.	.
	Insomnia	Sum	9	9	12	11
	Irritability	Sum	3	3	.	.
	Libido decreased	Sum	1	1	.	.
	Major depression	Sum	.	.	1	1
	Mental status changes	Sum	.	.	1	1
	Mood swings	Sum	1	1	.	.
	Panic attack	Sum	1	1	.	.
	Schizophrenia, disorganised type	Sum	.	.	1	1
	Stress	Sum	1	1	1	1
	Suicidal ideation	Sum	1	1	1	1
Suicide attempt	Sum	3	1	1	1	
All	Sum		25		44	
Renal and urinary disorders	Dictionary-Derived Term					
	Calculus urinary	Sum	.	.	1	1
	Dysuria	Sum	2	2	.	.
	Glycosuria	Sum	1	1	3	2
	Haematuria	Sum	3	3	6	6
	Leukocyturia	Sum	4	3	1	1
	Micturition urgency	Sum	.	.	1	1
	Myoglobinuria	Sum	.	.	1	1
	Nephrotithiasis	Sum	3	3	2	2
	Poliakuria	Sum	1	1	2	2
Polyuria	Sum	1	1	.	.	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Proteinuria	Sum	4	3	7	6	
	Renal colic	Sum	.	.	1	1	
	Renal cyst	Sum	1	1	.	.	
	Renal failure acute	Sum	.	.	2	2	
	Urethral haemorrhage	Sum	1	1	.	.	
	All	Sum	21		27		
Reproductive system and breast disorders	Dictionary-Derived Term						
	Amenorrhoea	Sum	.	.	1	1	
	Benign prostatic hyperplasia	Sum	.	.	1	1	
	Breast cyst	Sum	1	1	.	.	
	Dysmenorrhoea	Sum	.	.	1	1	
	Erectile dysfunction	Sum	.	.	2	2	
	Genital haemorrhage	Sum	.	.	1	1	
	Genital pain	Sum	1	1	.	.	
	Menstrual disorder	Sum	1	1	1	1	
	Menstruation delayed	Sum	.	.	1	1	
	Menstruation Irregular	Sum	1	1	.	.	
	Metrorrhagia	Sum	.	.	1	1	
	Ovarian cyst	Sum	.	.	1	1	
	Pruritus genital	Sum	.	.	1	1	
	Testis discomfort	Sum	.	.	1	1	
	Uterine cervical erosion	Sum	.	.	1	1	
	Vaginal haemorrhage	Sum	1	1	2	2	
	Vulvovaginal dryness	Sum	.	.	1	1	
	Vulvovaginal pruritus	Sum	.	.	1	1	
All	Sum	5		17			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dictionary-Derived Term						
	Allergic cough	Sum	.	.	1	1	
	Allergic respiratory symptom	Sum	.	.	2	2	
	Asthma	Sum	1	1	7	5	
	Catarrh	Sum	.	.	4	2	
	Chronic obstructive pulmonary disease	Sum	1	1	1	1	
	Cough	Sum	14	12	26	23	
	Dry throat	Sum	1	1	.	.	
	Dysphonia	Sum	1	1	1	1	
	Dyspnoea	Sum	1	1	2	2	
	Dyspnoea exertional	Sum	1	1	1	1	
	Epietaxis	Sum	2	2	4	4	
	Increased upper airway secretion	Sum	1	1	.	.	
	Nasal congestion	Sum	3	3	9	8	
	Nasal ulcer	Sum	.	.	1	1	
	Oropharyngeal pain	Sum	12	12	22	20	
	Pharyngeal inflammation	Sum	.	.	1	1	
	Pharyngeal oedema	Sum	2	1	.	.	
	Pleural effusion	Sum	.	.	1	1	
	Pleuritic pain	Sum	.	.	1	1	
	Pneumothorax	Sum	.	.	1	1	
	Productive cough	Sum	.	.	1	1	
	Pulmonary embolism	Sum	.	.	1	1	
	Respiratory disorder	Sum	1	1	.	.	
	Respiratory tract congestion	Sum	1	1	1	1	
	Rhinitis allergic	Sum	5	5	3	3	
	Rhinorrhoea	Sum	2	2	1	1	
	Sinus congestion	Sum	7	6	4	4	
	Sleep apnoea syndrome	Sum	.	.	2	2	
	Throat irritation	Sum	1	1	1	1	
	Tonsillar hypertrophy	Sum	.	.	1	1	
	Upper respiratory tract congestion	Sum	.	.	1	1	
	Upper respiratory tract inflammation	Sum	1	1	.	.	
Wheezing	Sum	.	.	1	1		
All	Sum	58		102			
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dictionary-Derived Term						
	Acne	Sum	4	4	4	4	
	Actinic keratoles	Sum	.	.	11	9	
	Alopecia	Sum	3	3	3	3	
	Bilateral	Sum	1	1	2	2	
	Decubitus ulcer	Sum	.	.	1	1	
	Dermatitis	Sum	4	3	2	2	
	Dermatitis allergic	Sum	.	.	2	2	
	Dermatitis atopic	Sum	1	1	.	.	
	Dermatitis contact	Sum	4	4	8	7	
	Diffuse alopecia	Sum	.	.	1	1	
	Drug eruption	Sum	.	.	1	1	
	Dry skin	Sum	4	4	3	3	
	Dyshidrotic eczema	Sum	1	1	.	.	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Ecchymosis	Sum	1	1	1	1	
	Eczema	Sum	3	2	5	4	
	Eczema asteatotif	Sum	1	1	3	3	
	Erythema	Sum	1	1	.	.	
	Guttate psoriasis	Sum	1	1	1	1	
	Hand dermatitis	Sum	.	.	1	1	
	Hidradentis	Sum	1	1	1	1	
	Hyperhidrosis	Sum	.	.	1	1	
	Hyperkeratosis	Sum	2	2	2	2	
	Hypertrichosis	Sum	.	.	1	1	
	Ingrowing nail	Sum	.	.	2	1	
	Intertrigo	Sum	2	2	4	4	
	Lichen sclerosus	Sum	1	1	.	.	
	Mechanical urticaria	Sum	.	.	2	2	
	Millaria	Sum	2	1	2	1	
	Nail discoloration	Sum	1	1	.	.	
	Neurodermatitis	Sum	.	.	2	2	
	Night sweats	Sum	.	.	1	1	
	Onychalgia	Sum	.	.	1	1	
	Onychomadesis	Sum	1	1	.	.	
	Palmoplantar keratoderma	Sum	1	1	.	.	
	Papule	Sum	.	.	2	2	
	Precancerous skin lesion	Sum	.	.	1	1	
	Pruritus	Sum	9	8	26	20	
	Pruritus generalised	Sum	3	3	5	4	
	Psoriasis	Sum	7	7	4	4	
	Pustular psoriasis	Sum	1	1	1	1	
	Rash	Sum	5	5	7	7	
	Rash erythematous	Sum	1	1	.	.	
	Rash maculo-papular	Sum	1	1	.	.	
	Rash papular	Sum	.	.	1	1	
	Rosacea	Sum	.	.	3	3	
	Seborrhoea	Sum	.	.	1	1	
	Seborrhoic dermatitis	Sum	4	3	8	6	
	Skin discoloration	Sum	.	.	1	1	
	Skin disorder	Sum	1	1	.	.	
	Skin exfoliation	Sum	1	1	.	.	
	Skin fissures	Sum	.	.	1	1	
	Skin hyperpigmentation	Sum	.	.	1	1	
	Skin irritation	Sum	.	.	1	1	
	Skin lesion	Sum	1	1	4	3	
	Skin ulcer	Sum	1	1	.	.	
	Solar lentigo	Sum	.	.	1	1	
	Transient acantholytic dermatosis	Sum	.	.	1	1	
	Umbilical erythema	Sum	1	1	.	.	
	Urticaria	Sum	5	4	5	5	
	Urticaria chronic	Sum	.	.	1	1	
	Vitiligo	Sum	1	1	.	.	
	All	Sum	82		143		
Social circumstances	Dictionary-Derived Term						
	Pregnancy of partner	Sum	1	1	.	.	
	All	Sum	1		.	.	
Surgical and medical procedures	Dictionary-Derived Term						
	Cataract operation	Sum	.	.	1	1	
	Corneal transplant	Sum	.	.	1	1	
	Dental implantation	Sum	.	.	1	1	
	Hysterectomy	Sum	1	1	.	.	
	Liposuction	Sum	1	1	.	.	
	Metacarpal excision	Sum	.	.	1	1	
	Ovarian cystectomy	Sum	.	.	1	1	
	Retinopexy	Sum	.	.	1	1	
	Skin lesion excision	Sum	.	.	1	1	
	Skin neoplasm excision	Sum	.	.	1	1	
	Tenotomy	Sum	.	.	1	1	
	Tooth extraction	Sum	2	1	6	6	
	Wisdom teeth removal	Sum	2	2	.	.	
	All	Sum	6		15		
Vascular disorders	Dictionary-Derived Term						
	Aortic aneurysm	Sum	.	.	1	1	
	Aortic stenosis	Sum	1	1	.	.	
	Arterioclerosis	Sum	.	.	2	2	
	Deep vein thrombosis	Sum	1	1	.	.	
	Diastolic hypertension	Sum	.	.	1	1	
	Flushing	Sum	1	1	2	2	
	Haematoma	Sum	.	.	2	2	
	Hot flush	Sum	.	.	1	1	
	Hypertension	Sum	19	16	34	33	

All AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				any AE	No. of subjects PT level	any AE	No. of subjects PT level
	Hypotension	Sum	.	.	2	2	
	Orthostatic hypotension	Sum	1	1	1	1	
	Peripheral arterial occlusive disease	Sum	.	.	1	1	
	Peripheral artery thrombosis	Sum	.	.	1	1	
	Peripheral venous disease	Sum	.	.	1	1	
	Prehypertension	Sum	1	1	.	.	
	Thrombophlebitis superficial	Sum	1	1	.	.	
	Varicose vein	Sum	.	.	2	2	
	All	Sum	25		51		
All		Sum	1268		1921		

Serious AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				SAE	No. of subjects PT level	SAE	No. of subjects PT level
population	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term					
popA1	Cardiac disorders	Cardiac failure	Sum	1	.	.	.
		Myocardial infarction	Sum	.	.	1	1
		All	Sum	1	.	1	.
	General disorders and administration site conditions	Dictionary-Derived Term					
		Non-cardiac chest pain	Sum	.	.	1	1
		All	Sum	.	.	1	.
	Hepatobiliary disorders	Dictionary-Derived Term					
		Cholelithiasis	Sum	1	1	.	.
		All	Sum	1	.	.	.
	Infections and infestations	Dictionary-Derived Term					
		Cellulitis	Sum	1	1	1	1
		Cholecystitis infective	Sum	1	1	.	.
		Furuncle	Sum	1	1	.	.
		Parichondritis	Sum	.	.	1	1
		Sepsis	Sum	1	1	.	.
		Tick-borne viral encephalitis	Sum	.	.	1	1
		All	Sum	4	.	4	.
	Injury, poisoning and procedural complications	Dictionary-Derived Term					
		Carbon monoxide poisoning	Sum	1	1	.	.
		Femoral neck fracture	Sum	.	.	1	1
		All	Sum	1	.	1	.
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Dictionary-Derived Term					
		Arthritis	Sum	1	1	.	.
		Chondropathy	Sum	.	.	1	1
		All	Sum	1	0	.	.
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polyps)	Dictionary-Derived Term					
		Basal cell carcinoma	Sum	.	.	2	2
		All	Sum	.	.	2	2
	Nervous system disorders	Dictionary-Derived Term					
		Carotid artery stenosis	Sum	1	1	.	.
All		Sum	1	1	.	.	
Psychiatric disorders	Dictionary-Derived Term						
	Depression	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	3	1	.	.	
All	Sum	14	.	12	.	.	
	Sum	14	.	12	.	.	
	Sum	14	.	12	.	.	
popA2	Blood and lymphatic system disorders	Stress polycythaemia	Sum	1	1	.	.
		Thrombocytopenia	Sum	1	1	.	.
		All	Sum	2	.	.	.
	Cardiac disorders	Dictionary-Derived Term					
		Acute coronary syndrome	Sum	.	.	1	1
		Angina pectoris	Sum	1	1	.	.
		Angina unstable	Sum	3	2	1	1
		All	Sum	4	.	2	.
	Ear and labyrinth disorders	Dictionary-Derived Term					
		Vertigo	Sum	.	.	1	1
	Gastrointestinal disorders	Dictionary-Derived Term					
		Abdominal pain	Sum	1	1	.	.
		Haemorrhoids	Sum	1	1	.	.
		Lower gastrointestinal haemorrhage	Sum	1	1	.	.
		Upper gastrointestinal haemorrhage	Sum	.	.	1	1
		Vomiting	Sum	1	1	.	.
		All	Sum	4	.	1	.
	General disorders and administration site conditions	Dictionary-Derived Term					
		Death	Sum	.	.	1	1
		Hernia	Sum	.	.	1	1
		All	Sum	1	1	.	.
	Hepatobiliary disorders	Dictionary-Derived Term					
		Acute hepatic failure	Sum	.	.	1	1
		Hepatorenal syndrome	Sum	.	.	1	1
		All	Sum	.	.	2	2
	Infections and infestations	Dictionary-Derived Term					
		Anal abscess	Sum	1	1	.	.
		All	Sum	1	1	.	.
	Injury, poisoning and procedural	Dictionary-Derived Term					
		Urinary tract infection	Sum	1	1	.	.
All	Sum	2	
	Sum	2	

Serious AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3			Treatment				
			AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab		
			SAE	No. of subjects PT level	SAE	No. of subjects PT level	
complications	Joint injury	Sum	.	.	1	1	
	Lumbar vertebral fracture	Sum	.	.	1	1	
	Overdose	Sum	.	.	1	1	
	stab wound	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	.	.	4		
Metabolism and nutrition disorders	Dictionary-Derived Term						
	Diabetes mellitus	Sum	.	.	1	1	
	Hyperphosphataemia	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	.	.	2		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Dictionary-Derived Term						
	Rhabdomyolysis	Sum	.	.	1	1	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Dictionary-Derived Term						
	Adenocarcinoma pancreas	Sum	1	1	.	.	
	Pancreatic carcinoma	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	1	1	1		
Nervous system disorders	Dictionary-Derived Term						
	Altered state of consciousness	Sum	1	1	.	.	
	Syncope	Sum	1	1	.	.	
	All	Sum	2				
Psychiatric disorders	Dictionary-Derived Term						
	Depression	Sum	.	.	1	1	
	Schizophrenia, disorganised type	Sum	.	.	1	1	
	Suicidal ideation	Sum	.	.	1	1	
	Suicide attempt	Sum	.	.	1	1	
All	Sum	.	.	4			
Renal and urinary disorders	Dictionary-Derived Term						
	Renal failure acute	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	.	.	1		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dictionary-Derived Term						
	Chronic obstructive pulmonary disease	Sum	1	1	.	.	
	Pleural effusion	Sum	.	.	1	1	
	Pneumothorax	Sum	.	.	1	1	
	Pulmonary embolism	Sum	.	.	1	1	
	Sleep apnoea syndrome	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	1		4		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dictionary-Derived Term						
	Actinic keratosis	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	.	.	1		
Vascular disorders	Dictionary-Derived Term						
	Aortic stenosis	Sum	1	1	.	.	
	Arteriosclerosis	Sum	.	.	1	1	
	Deep vein thrombosis	Sum	1	1	.	.	
	Hypotension	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	2		2		
All	Sum	19		28			
popTot	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term					
	Blood and lymphatic system disorders	Stress polycythaemia	Sum	1	1	.	.
		Thrombocytopenia	Sum	1	1	.	.
		All	Sum	2			
	Cardiac disorders	Dictionary-Derived Term					
		Acute coronary syndrome	Sum	.	.	1	1
		Angina pectoris	Sum	1	1	.	.
		Angina unstable	Sum	3	2	1	1
		Cardiac failure	Sum	1	1	.	.
		Myocardial infarction	Sum	.	.	1	1
	All	Sum	5		3		
	Ear and labyrinth disorders	Dictionary-Derived Term					
		Vertigo	Sum	.	.	1	1
	All	Sum	.	.	1		
	Gastrointestinal disorders	Dictionary-Derived Term					
		Abdominal pain	Sum	1	1	.	.
		Haemorrhoids	Sum	1	1	.	.
		Lower gastrointestinal haemorrhage	Sum	1	1	.	.
		Upper gastrointestinal haemorrhage	Sum	.	.	1	1
		Vomiting	Sum	1	1	.	.
		All	Sum	4		1	
	General disorders and administration site conditions	Dictionary-Derived Term					
		Death	Sum	.	.	1	1
		Hernia	Sum	.	.	1	1
		Non-cardiac chest pain	Sum	.	.	1	1
		Pyrexia	Sum	1	1	.	.
		All	Sum	1		3	

Serious AEs by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3			Treatment			
			AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
			SAE	No. of subjects PT level	SAE	No. of subjects PT level
Hepatobiliary disorders	Dictionary-Derived Term					
	Acute hepatic failure	Sum	.	1	1	
	Cholelithiasis	Sum	1	1	.	
	Hepatorenal syndrome	Sum	.	1	1	
	All	Sum	1	2	.	
Infections and infestations	Dictionary-Derived Term					
	Anal abscess	Sum	1	1	.	
	Cellulitis	Sum	1	1	1	
	Cholecystitis infective	Sum	1	1	.	
	Furuncle	Sum	1	1	.	
	Perichondritis	Sum	.	.	1	
	Sepsis	Sum	1	1	.	
	Tick-borne viral encephalitis	Sum	.	.	1	
	Tubo-ovarian abscess	Sum	.	.	1	
	Urinary tract infection	Sum	1	1	.	
All	Sum	6	4	.		
Injury, poisoning and procedural complications	Dictionary-Derived Term					
	Carbon monoxide poisoning	Sum	1	1	.	
	Femoral neck fracture	Sum	.	.	1	
	Joint injury	Sum	.	.	1	
	Lumbar vertebral fracture	Sum	.	.	1	
	Muscle strain	Sum	.	.	1	
	Overdose	Sum	.	.	1	
	Stab wound	Sum	.	.	1	
	All	Sum	1	6	.	
Metabolism and nutrition disorders	Dictionary-Derived Term					
	Diabetes mellitus	Sum	.	.	1	
	Hyperphosphataemia	Sum	.	.	1	
	All	Sum	.	.	2	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Dictionary-Derived Term					
	Arthritis	Sum	1	1	.	
	Chondropathy	Sum	.	.	1	
	Psoriatic arthropathy	Sum	1	0	.	
	Rhabdomyolysis	Sum	.	.	1	
All	Sum	2	2	.		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polyps)	Dictionary-Derived Term					
	Adenocarcinoma pancreas	Sum	1	1	.	
	Basal cell carcinoma	Sum	.	.	2	
	Pancreatic carcinoma	Sum	.	.	1	
All	Sum	1	3	.		
Nervous system disorders	Dictionary-Derived Term					
	Altered state of consciousness	Sum	1	1	.	
	Carotid artery stenosis	Sum	1	1	.	
	Cerebrovascular accident	Sum	1	1	.	
	Syncope	Sum	1	1	.	
All	Sum	4	4	.		
Psychiatric disorders	Dictionary-Derived Term					
	Depression	Sum	.	.	2	
	Schizophrenia, disorganised type	Sum	.	.	1	
	Suicidal ideation	Sum	.	.	1	
	Suicide attempt	Sum	3	1	1	
All	Sum	3	5	.		
Renal and urinary disorders	Dictionary-Derived Term					
	Renal failure acute	Sum	.	.	1	
	All	Sum	.	.	1	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dictionary-Derived Term					
	Chronic obstructive pulmonary disease	Sum	1	1	.	
	Pleural effusion	Sum	.	.	1	
	Pneumothorax	Sum	.	.	1	
	Pulmonary embolism	Sum	.	.	1	
	Sleep apnoea syndrome	Sum	.	.	1	
All	Sum	1	4	.		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dictionary-Derived Term					
	Actinic keratosis	Sum	.	.	1	
	All	Sum	.	.	1	
Vascular disorders	Dictionary-Derived Term					
	Aortic stenosis	Sum	1	1	.	
	Arteriosclerosis	Sum	.	.	1	
	Deep vein thrombosis	Sum	1	1	.	
	Hypotension	Sum	.	.	1	
All	Sum	2	2	.		
All	Sum	33	40	.		

AEs leading to IP discontinuation by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment				
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab		
				AEs leading to IP discontinuation	No. of subjects PT level	AEs leading to IP discontinuation	No. of Subjects PT level	
population	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term						
popA1	Cardiac disorders	Cardiac failure	Sum	1	1	.	.	
		All	Sum	1	.	.	.	
	General disorders and administration site conditions	Dictionary-Derived Term						
		Fatigue	Sum	.	.	1	1	
		Non-cardiac chest pain	Sum	.	.	1	1	
	Investigations	All	Sum	.	.	2	.	
		Dictionary-Derived Term						
		Blood glucose Increased	Sum	.	.	1	1	
		Hepatic enzyme Increased	Sum	1	1	1	1	
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polype)	All	Sum	1	1	2	.	
		Dictionary-Derived Term						
		Breast cancer	Sum	1	1	.	.	
	Nervous system disorders	All	Sum	1	1	.	.	
		Dictionary-Derived Term						
		Carotid artery stenosis	Sum	1	1	.	.	
		Cerebrovascular accident	Sum	1	1	.	.	
	Skin and subcutaneous tissue disorders	All	Sum	2	.	.	.	
		Dictionary-Derived Term						
		Psoriasis	Sum	1	1	.	.	
	All	All	Sum	1	1	.	.	
All		Sum	1	.	.	.		
All		Sum	6	.	4	.		
popA2	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term						
	Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia	Sum	1	1	.	.	
		All	Sum	1	.	.	.	
	Cardiac disorders	Dictionary-Derived Term						
		Acute coronary syndrome	Sum	.	.	1	1	
		Angina unstable	Sum	1	1	.	.	
		All	Sum	1	1	1	.	
	General disorders and administration site conditions	Dictionary-Derived Term						
		Death	Sum	.	.	1	1	
		All	Sum	.	.	1	.	
	Immune system disorders	Dictionary-Derived Term						
		Hypersensitivity	Sum	.	.	1	1	
		All	Sum	.	.	1	.	
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polype)	Dictionary-Derived Term						
		Adenocarcinoma pancreas	Sum	1	1	.	.	
		Pancreatic carcinoma	Sum	.	.	1	1	
		All	Sum	1	1	1	.	
	Psychiatric disorders	Dictionary-Derived Term						
		Alcohol abuse	Sum	.	.	1	1	
		Depression	Sum	.	.	1	1	
Insomnia		Sum	1	1	.	.		
Irritability		Sum	1	1	.	.		
Suicidal ideation		Sum	.	.	1	1		
All		Sum	2	.	3	.		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dictionary-Derived Term							
	Eczema	Sum	.	.	1	1		
	All	Sum	.	.	1	.		
Surgical and medical procedures	Dictionary-Derived Term							
	Cataract operation	Sum	.	.	1	1		
Vascular disorders	All	Sum	.	.	1	.		
	Dictionary-Derived Term							
	Aortic stenosis	Sum	1	1	.	.		
	Deep vein thrombosis	Sum	1	1	.	.		
	All	Sum	2	.	.	.		
All	All	Sum	7	.	9	.		
	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term						
	Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia	Sum	1	1	.	.	
All		Sum	1	.	.	.		
Cardiac disorders	Dictionary-Derived Term							
	Acute coronary syndrome	Sum	.	.	1	1		
	Angina unstable	Sum	1	1	.	.		
	Cardiac failure	Sum	1	1	.	.		
	All	Sum	2	1	1	.		
General disorders and administration site conditions	Dictionary-Derived Term							
	Death	Sum	.	.	1	1		
	Fatigue	Sum	.	.	1	1		
	Non-cardiac chest pain	Sum	.	.	1	1		
	All	Sum	.	.	3	.		
Immune system disorders	Dictionary-Derived Term							
	Hypersensitivity	Sum	.	.	1	1		
Investigations	All	Sum	.	.	1	.		
	Dictionary-Derived Term							
	Blood glucose Increased	Sum	.	.	1	1		
	Hepatic enzyme Increased	Sum	1	1	1	1		
	All	Sum	1	1	2	.		
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (Incl cysts and polype)	Dictionary-Derived Term						
Adenocarcinoma pancreas	Sum	1	1	.	.			
	Breast cancer	Sum	1	1	.	.		
All	All	Sum	1	1	.	.		
	All	Sum	1	1	.	.		
popTot	Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term						

AEs leading to IP discontinuation by SOC and Preferred term.

Pooled data from AMAGINE-2 and AMAGINE-3				Treatment			
				AMG827 210 mg Q2W		Ustekinumab	
				AEs leading to IP discontinuation	No. of subjects PT level	AEs leading to IP discontinuation	No. of Subjects PT level
	Pancreatic carcinoma	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	.	.	1	1	
Nervous system disorders	Dictionary-Derived Term						
	Carotid artery stenosis	Sum	1	1	.	.	
	Cerebrovascular accident	Sum	1	1	.	.	
	All	Sum	2	2	.	.	
Psychiatric disorders	Dictionary-Derived Term						
	Alcohol abuse	Sum	.	.	1	1	
	Depression	Sum	.	.	1	1	
	Insomnia	Sum	1	1	.	.	
	Irritability	Sum	1	1	.	.	
	Suicidal ideation	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	2	2	3	3	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dictionary-Derived Term						
	Eczema	Sum	.	.	1	1	
	Psoriasis	Sum	1	1	.	.	
	All	Sum	1	1	1	1	
Surgical and medical procedures	Dictionary-Derived Term						
	Cataract operation	Sum	.	.	1	1	
	All	Sum	.	.	1	1	
Vascular disorders	Dictionary-Derived Term						
	Aortic stenosis	Sum	1	1	.	.	
	Deep vein thrombosis	Sum	1	1	.	.	
	All	Sum	2	2	.	.	
All	All	Sum	13	13	13	13	

Total population (AMAGINE-2 and AMAGINE-3): Start of rescue treatment - by treatment and visit

Study/ID	Start of rescue treatment	Rescued/Total (%)		
		AMG827 140 mg Q2W	AMG827 210 mg Q2W	Ustekinumab
Total population, pooled	WEEK 17	87/339 (25.7%)	34/339 (10.0%)	123/590 (20.8%)
	WEEK 18	14/339 (4.1%)	5/339 (1.5%)	32/590 (5.4%)
	WEEK 20	11/339 (3.2%)	8/339 (2.4%)	13/590 (2.2%)
	WEEK 22	7/339 (2.1%)	4/339 (1.2%)	17/590 (2.9%)
	WEEK 24	8/339 (2.4%)	7/339 (2.1%)	4/590 (0.7%)
	WEEK 26	10/339 (2.9%)	6/339 (1.8%)	7/590 (1.2%)
	WEEK 28	8/339 (2.4%)	9/339 (2.7%)	6/590 (1.0%)
	WEEK 32	7/339 (2.1%)	3/339 (0.9%)	12/590 (2.0%)
	WEEK 36	4/339 (1.2%)	4/339 (1.2%)	12/590 (2.0%)
	WEEK 40	2/339 (0.6%)	3/339 (0.9%)	7/590 (1.2%)
	WEEK 44	4/339 (1.2%)	5/339 (1.5%)	11/590 (1.9%)
	WEEK 48	8/339 (2.4%)	1/339 (0.3%)	10/590 (1.7%)
	WEEK 52	1/339 (0.3%)	2/339 (0.6%)	10/590 (1.7%)

Population A1 (AMAGINE-2 and AMAGINE-3): Start of rescue treatment - by treatment and visit

studyid	Start of rescue treatment	Rescued/Total (%)	
		AMG827 140 mg Q2W	AMG827 210 mg Q2W / Ustekinumab
Population A1, pooled	WEEK 17	11/159 (6.9%)	47/276 (17.0%)
	WEEK 18	3/159 (1.9%)	10/276 (3.6%)
	WEEK 20	3/159 (1.9%)	4/276 (1.4%)
	WEEK 22	1/159 (0.6%)	5/276 (1.8%)
	WEEK 24	3/159 (1.9%)	2/276 (0.7%)
	WEEK 26	5/159 (3.1%)	3/276 (1.1%)
	WEEK 28	2/159 (1.3%)	4/276 (1.4%)
	WEEK 32	2/159 (1.3%)	8/276 (2.9%)
	WEEK 36	1/159 (0.6%)	3/276 (1.1%)
	WEEK 40	1/159 (0.6%)	3/276 (1.1%)
	WEEK 44	1/159 (0.6%)	6/276 (2.2%)
	WEEK 48	1/159 (0.6%)	5/276 (1.8%)
	WEEK 52	2/159 (1.3%)	4/276 (1.4%)

Population A2 (AMAGINE-2 and AMAGINE-3): Start of rescue treatment - by treatment and visit

studyid	Start of rescue treatment	Rescued/Total (%)	
		AMG827 140 mg Q2W	AMG827 210 mg Q2W Ustekinumab
Population A2, pooled	WEEK 17	23/180 (12.8%)	76/314 (24.2%)
	WEEK 18	2/180 (1.1%)	22/314 (7.0%)
	WEEK 20	5/180 (2.8%)	9/314 (2.9%)
	WEEK 22	3/180 (1.7%)	12/314 (3.8%)
	WEEK 24	4/180 (2.2%)	2/314 (0.6%)
	WEEK 26	1/180 (0.6%)	4/314 (1.3%)
	WEEK 28	7/180 (3.9%)	2/314 (0.6%)
	WEEK 32	1/180 (0.6%)	4/314 (1.3%)
	WEEK 36	3/180 (1.7%)	9/314 (2.9%)
	WEEK 40	2/180 (1.1%)	4/314 (1.3%)
	WEEK 44	4/180 (2.2%)	5/314 (1.6%)
	WEEK 48		5/314 (1.6%)
	WEEK 52		6/314 (1.9%)

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Brodalumab (Plaque-Psoriasis), Nr. 565, A17-42, Version 1.1, Stand: 01.12.2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Plaque-Psoriasis ist mit einer Prävalenz von 2 % in der europäischstämmigen Bevölkerung eine häufige Hauterkrankung.</p> <p>Dem Krankheitsverlauf und den Leitlinien entsprechend erfolgt die Behandlung einer Plaque-Psoriasis primär mit topischen Wirkstoffen.</p> <p>Die systemische Therapie bleibt schweren, therapieresistenten Formen der Psoriasis vorbehalten (z. B. chronisch aktive, großflächige Psoriasis, psoriatische Erythrodermie).</p> <ul style="list-style-type: none">• Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, sind grundsätzlich die Wirkstoffe Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat (MTX) zugelassen.• Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, MTX oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, sind grundsätzlich die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab sowie der PDE-Antagonist Apremilast zugelassen (1). <p>Mit dem Interleukin-Antagonisten Brodalumab wurde ein weiteres biologisch hergestelltes Arzneimittel für diese Patientengruppen zugelassen und in den Markt eingeführt (2-4).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4–5, Tab. 2	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat für Fragestellung 1 Fumarsäureester oder Ciclosporin oder MTX oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, Schmalband-UVB-Licht (NB-UVB)) oder Secukinumab als ZVT festgelegt, für die Fragestellung 2 Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab. Secukinumab wurde vom G-BA erst als Erweiterung der ZVT aufgenommen, nachdem der pharmazeutische Unternehmer (pU) das Dossier bereits eingereicht hatte. Direkte Vergleiche von Brodalumab mit Secukinumab liegen aber nicht vor.</p> <p>Für Fragestellung 1 wurde vom pU Fumarsäureester als ZVT gewählt, für Fragestellung 2 Ustekinumab.</p> <table border="1" data-bbox="297 946 1146 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="297 946 412 1002">Fragestellung</th> <th data-bbox="412 946 808 1002">Indikation^a</th> <th data-bbox="808 946 1146 1002">ZVT^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="297 1002 412 1161">1</td> <td data-bbox="412 1002 808 1161">erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt^c</td> <td data-bbox="808 1002 1146 1161">Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab^d</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 1161 412 1390">2</td> <td data-bbox="412 1161 808 1390">erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschl. Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt</td> <td data-bbox="808 1161 1146 1390">Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab^d</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation ^a	ZVT ^b	1	erwachsene 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 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschl. Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^d	
Fragestellung	Indikation ^a	ZVT ^b									
1	erwachsene 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 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschl. Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^d									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist. b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. c: Die Population beinhaltet alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung 2 genannten Patienten. d: Die Dosierung der ZVT sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden. ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; NB-UVB: Schmalband UVB-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen + UVA-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> <p>Die getroffene Auswahl der ZVT sowie die Unterteilung in die beiden Fragestellungen 1 und 2 entsprechen dem Stand der Wissenschaft und den aktuellen Empfehlungen der europäischen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2015, die die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Ustekinumab für die Second-line-Therapie empfiehlt, falls eine Phototherapie oder konventionelle systemische Therapien versagt haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (5).</p> <p>Gemäß der europäischen S3-Leitlinie könnte für die Fragestellung 2 auch Etanercept eine Option als ZVT sein. Die Effektivität von Etanercept bei Plaque-Psoriasis gilt aber in der Second-line-Therapie als begrenzt (ca. 50 % Ansprechrate für PASI(Psoriasis Area and Severity Index)-75) und im Vergleich zu den anderen monoklonalen Antikörpern Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab als geringer (70–80 % Ansprechrate für PASI-75) (6;7).</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 12–13	<p><u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Der pU legt für Fragestellung 1 keine direkten Vergleiche mit der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung,</p>	<p>ZVT vor, sondern einen adjustierten indirekten Vergleich. Als Basis dienen die Studien AMAGINE-1 bis -3, aus denen der pU die Vergleiche von Brodalumab mit Placebo (über zwölf Wochen) verwendet, und die BRIDGE-Studie, die über 16 Wochen ein Fumarsäureester-Gemisch sowie Dimethylfumarat bei mäßiger bis schwerer Plaque-Psoriasis mit Placebo vergleicht. Der pU verwendet Placebo als Brückenkomparator, um einen indirekten Vergleich zwischen Brodalumab und Fumarsäureester als ZVT vorzunehmen.</p> <p>Das IQWiG hält den indirekten Vergleich nicht für aussagekräftig und relevant für die vorliegende Nutzenbewertung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Dauer der einbezogenen Studien (bzw. der Phasen mit Placebo-Vergleich) ist zu kurz und erreicht nicht die Mindestdauer von 24 Wochen für chronische Erkrankungen (1). 2. In der BRIDGE-Studie waren die Patienten teils vorbehandelt; anders als für die Studien AMAGINE-1 bis -3 liegen dem pU aber keine Daten über die Zahl der vorbehandelten Patienten bzw. separate Auswertungen für diese Patienten vor. <p>Außerdem unterscheiden sich die Studien ohnehin noch in ihrer Dauer. Damit trifft die Forderung für valide adjustierte indirekte Vergleiche, dass von einer begründeten „Ähnlichkeitsannahme“ ausgegangen werden kann, nicht zu.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der IQWiG-Bewertung, dass für Fragestellung 1 keine relevanten Daten vorliegen, an.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Der pU legt für Fragestellung 2 zwei doppelblinde, randomisierte,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Modul 4A, Tab. 4-7 bis 4-9, S.88–98</p>	<p>Der pU selektiert diese Patienten aus den Studien AMAGINE-2 und -3 und bildet so die für Frage 2 relevante Teilpopulation. Dabei zeigt sich, dass 8,3 % der Patienten mit Brodalumab (aus AMAGINE-2 und -3) und 11,8 % mit Ustekinumab überhaupt keine systemische Therapie erhalten haben – ob wegen einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit – bleibt unklar. Zudem lag nur bei 66,1 % (109 von 165) bzw. bei 76,5 % (212 von 277) ein Versagen der vorherigen systemischen Therapie vor.</p> <p>Die Selektion der relevanten Teilpopulation für die Fragestellung 2 ist somit nicht ausreichend nachvollziehbar. Das IQWiG thematisiert diesen Punkt ebenfalls und stuft aus diesem Grund die Aussagesicherheit der Ergebnisse herab.</p> <p>Primärer Endpunkt in den Studien war die Reduktion des PASI um 75 % (PASI-75). Vom IQWiG wird der PASI-100 herangezogen, da eine Patientenrelevanz bei kompletten Remissionen am validesten und bei inkompletten Remissionen auch die Lokalisation der Restbefunde relevant ist, die durch den PASI-90 und PASI-75 nicht erfasst werden. Den PASI-90 und PASI-75 stellt das IQWiG deshalb nur ergänzend dar. Des Weiteren berücksichtigt das IQWiG bzgl. Morbidität den Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) und den Psoriasis Symptom Inventory (PSI) und bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität den Dermatology Life Quality Index (DLQI).</p> <p>Der sPGA-Response wird vom pU herangezogen, vom IQWiG aber nicht berücksichtigt, da die erfassten Merkmale schon durch den PASI abgebildet sind.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbe- wertung S. 23–28	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Es werden die Endpunkte jeweils für die gepoolte (Meta-)Analyse aus AMAGINE-2 und -3 angegeben und Brodalumab vs. Ustekinumab dargestellt.</p> <p>Mortalität</p> <p>Es besteht kein signifikanter Unterschied (0 vs. 2 Todesfälle während der Dauer der Studien).</p> <p>Morbidität</p> <p><u>PASI-100</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 51,5 % vs. 22,0 % in AMAGINE-2 - 45,8 % vs. 21,2 % in AMAGINE-3 - RR = 2,26 (95 % Konfidenzintervall (CI) 1,74–2,92), p < 0,001 <p>Sensitivitätsanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 51,5 % vs. 33,1 % in AMAGINE-2 - 45,8 % vs. 32,7 % in AMAGINE-3 - RR = 1,49 (95 % CI 1,18–1,88), p < 0,001 <p><u>PASI-75</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - RR = 1,51 (95 % CI 1,27–1,80), p < 0,001 <p>Sensitivitätsanalyse:</p> <p>RR = 1,11 (95 % CI 0,95–1,30), p = 0,192</p> <p>Auch für den PASI-90 in analoger Weise zeigte sich eine deutliche</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Reduktion der Effektstärke in der Sensitivitätsanalyse (RR von 1,81 auf 1,26).</p> <p>Die Aussagesicherheit bzgl. des Ausmaßes der Verbesserung aller Remissionsraten (PASI-100, -90 und -75) ist dadurch eingeschränkt.</p> <p><u>NAPSI</u></p> <p>Da > 30 % der Patienten mit Nagelpsoriasis für die Auswertung nicht berücksichtigt wurden, liegen keine relevanten Daten vor.</p> <p><u>PSI</u></p> <p>Dieser wurde vom pU bei der Auswertung der relevanten Teilpopulation nicht adressiert. Daher liegen keine relevanten Daten vor.</p> <p><u>DLQI</u></p> <p>Anteil mit DLQI 0 oder 1 nach Woche 52:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RR = 1,52 (95 % CI 1,23–1,87), p < 0,001 <p>Sensitivitätsanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RR = 1,13 (95 % CI 0,93–1,37), p = 0,233 <p>Die Aussagesicherheit für den Endpunkt ist dadurch reduziert.</p> <p>Bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da unklar bleibt, wie mit dem Auftreten dieser Ereignisse in den Rettungsphasen verfahren wird.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>UE</p> <ul style="list-style-type: none"> - AMAGINE-2: 84,5 % vs. 85,7 % - AMAGINE-3: 86,7 % vs. 80,1 % <p>Es liegen keine gepoolten Daten und keine statistischen Analysen vor.</p> <p>SUE</p> <p>Die Ergebnisse aus den beiden Studien sind heterogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AMAGINE-2: 5,2 % vs. 8,3 %; RR 0,62 (95 % CI 0,23–1,66), p = 0,420 - AMAGINE-3: 8,4 % vs. 2,1 %; RR 4,10 (95 % CI 1,09–15,45), p = 0,024 <p>Das IQWiG spezifiziert Candida-Infektionen und parasitäre Infektionen als für Biologika bei Psoriasis besonders relevant.</p> <p>Hierzu – wie auch zu anderen spezifischen UE – sind (auch lt. IQWiG) im Modul 4A keine relevanten Daten auffindbar.</p> <p>In der publizierten Originalarbeit (8;9) lassen sich nachfolgende Ergebnisse eruieren:</p> <p>AMAGINE-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Candida-Infektionen: 5,2 % vs. 4,1 % - Lokalreaktionen: 4,5 % vs. 3,7 % <p>AMAGINE-3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Candida-Infektionen: 5,7 % vs. 1,6 % 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Lokalreaktionen: 5,7 % vs. 7,2 % - Neutropenie: 1,5 % vs. 0,8 % - Depression: 1,8 % vs. 0,8 % <p>Parasitäre Erkrankungen sind nicht dargestellt; Signale für eine gesteigerte Suizidalität liegen nicht vor.</p> <p>Die Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen wegen UE sind ebenfalls heterogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AMAGINE-2: 3,1 % vs. 3,6 %; RR 0,87 (95 % CI 0,22–3,38), p = 0,870 - AMAGINE-3: 2,4 % vs. 0,7 %; RR 3,52 (95 % CI 0,32–38,21), p = 0,328. 	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 32–36, S. 39–40</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Hinsichtlich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens schließt sich die AkdÄ aufgrund der fehlenden bzw. nicht verwertbaren Studiendaten zur Fragestellung 1 der Bewertung des IQWiG an.</p> <p>Zur Fragestellung 2 liegen zwar zwei gleich angelegte RCT mit weitgehend ähnlichen Ergebnissen vor; die für die Bewertung relevanten Patientenkollektive (180 für Brodalumab und 314 für Ustekinumab) sind jedoch begrenzt. Hinzu kommen die beschriebenen Unsicherheiten bzgl. Selektion der relevanten Patientenpopulation und bei der Bestimmung der Remissionsraten (Rettungsphase) sowie v. a. auch bei der Ermittlung der Verträglichkeit (Mangel an verlässlichen Daten). Ein Beleg für einen Zusatznutzen wäre deshalb nicht angemessen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei Betrachtung des PASI-100 – sicherlich für den Zusatznutzen am aussagekräftigsten – sind die kompletten Remissionsraten nach 52 Wochen im besten Fall 29,5 % (AMAGINE-2) bzw. 24,6 % (AMAGINE-3) höher als unter Ustekinumab und im schlechtesten Fall (Sensitivitätsanalysen) um 18,4 % bzw. 13,1 %.</p> <p>Dem steht eine möglicherweise schlechtere Verträglichkeit gegenüber. Das Ausmaß der möglicherweise schlechteren Verträglichkeit ist (unter Betrachtung aller vorliegenden Daten) aber eher als gering einzustufen.</p> <p>Wenn man von einer Verbesserung der Rate an kompletten Remissionen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zwischen 18 % und 13 % ausgeht – ohne Zunahme relevanter Nebenwirkungen – ist das Ausmaß des Zusatznutzen als gering einzustufen.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Für Brodalumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, ergibt sich für die AkdÄ kein Zusatznutzen.</p> <p>Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, MTX oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, sieht die AkdÄ für Brodalumab im Vergleich zu Ustekinumab einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 27. November 2015.
2. European Medicines Agency (EMA): Kyntheum® – Brodalumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003959/WC500232913.pdf (letzter Zugriff: 11. Dezember 2017). London, 3. August 2017, letztes Update: 10. Oktober 2017.
3. European Medicines Agency (EMA): Kyntheum® – Brodalumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003959/WC500232916.pdf (letzter Zugriff: 11. Dezember 2017). EMA/381484/2017, Procedure No. EMEA/H/C/003959/0000, London, 18. Mai 2017.
4. LEO Pharma A/S: Fachinformation "Kyntheum® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Juli 2017.
5. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al.: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2277-2294.
6. Boehncke WH, Schon MP: Psoriasis. *Lancet* 2015; 386: 983-994.
7. Mrowietz U, Reich K: Psoriasis - new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 11-18, quiz 19.
8. Lebwohl M, Strober B, Menter A et al.: Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1318-1328.
9. Lebwohl M, Strober B, Menter A et al.: Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis (supplementary appendix). *N Engl J Med* 2015; 373: 1318-1328.

5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	12.12.2017
Stellungnahme zu	Brodalumab (Kyntheum®) bei Plaque-Psoriasis – Nutzenbewertung A17-39 gemäß § 35a SGB V Verfahren 2017-09-01-D-309
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit 17.07.2017 ist Brodalumab (Kyntheum®) zugelassen zur „Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque- Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt“ [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 01.12.2017 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2]</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Brodalumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Abatacept (Orencia®) ist neben der Behandlung der rheumatoiden Arthritis seit dem 23.06.2017 auch für die Behandlung von Psoriasis Arthritis (PsA) bei Erwachsenen zugelassen [3]. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Brodalumab Bristol-Myers Squibb.</p>	
<p>Zusammenfassung:</p> <p>Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf folgende Punkte der Dossierbewertung des IQWiG im Detail eingegangen:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Anwendungsgebiet und Unterscheidung von 2 Patientengruppen (festgelegt durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA))2) Endpunkte	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3) Epidemiologie: Ableitung aus anderen Verfahren	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 4 ff	<p>1) Anwendungsgebiet und Unterscheidung von 2 Patientengruppen (festgelegt durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA))</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG schreibt: „Es ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in der Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat. [...] Zwecks einfacherer Darstellung und besserer Lesbarkeit werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Bezeichnungen für die beiden Fragestellungen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt</i> • <i>Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen</i> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.“ ([2], S.4-5)</i></p> <p>BMS begrüßt, dass das IQWiG basierend auf der Einteilung des G-BA die Patientengruppen wie bei den anderen bereits bewerteten Substanzen bewertet. Der gemeinsame Bundesausschuss hat im August/September 2017 die Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aktualisiert und hierbei auf der Basis der bisher gefassten Beschlüsse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschluss zu Apremilast vom 06.08.2015 • Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015 • Beschluss zu Secukinumab vom 17.08.2017 • Beschluss zu Ixekizumab vom 17.08.2017 <p>für die Fragestellung 1 und 2 nun jeweils auch Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt [4]. Diese Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Dossierabgabe ist auf der Basis der geänderten Evidenzlage nachvollziehbar. Dennoch kann gerade bei fehlenden vergleichenden Studien wie bei Fragestellung 1 zu Brodalumab eine -nun breitere- zweckmäßige</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichstherapie die Evidenzlage der zu bewertenden Substanz grundsätzlich ändern, beispielsweise bei indirekten Vergleichen. Im vorliegenden Verfahren besteht hierfür jedoch unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz zu Brodalumab aufgrund der beschränkten Studiendauer kein Anhaltspunkt.</p> <p>Um solche nachträgliche Änderungen in der Patienteneinteilung zu vermeiden, wäre es aus Sicht von BMS hilfreich, frühzeitig –d.h. bereits bei den Beratungen durch den G-BA– intensiver wissenschaftliche Fachexpertise einzubinden. Eine solche stärkere Einbindung in die AMNOG Prozesse wurde durch die Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF) wiederholt gefordert, beispielsweise bei der Kommentierung zur Version 5.0 des Methodenpapiers des IQWiGs [5].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine für dieses Verfahren der Nutzenbewertung. Um Änderungen der Patientenpopulationen im Verfahrensverlauf zu vermeiden, könnte eine frühzeitige Einbindung klinischer Fachexpertise, insbesondere der wissenschaftlichen Fachgesellschaften, bei den Beratungen durch den G-BA hilfreich sein.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 23 ff	<p>2) Endpunkte</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG schließt als patientenrelevante Endpunkte in die Bewertung ein: „</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Mortalität</i> <input type="checkbox"/> <i>Gesamtmortalität</i> ▪ <i>Morbidität</i> <input type="checkbox"/> <i>Remission gemessen über PASI100</i> <input type="checkbox"/> <i>Symptomatik der Nagelpsoriasis erhoben über den Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)</i> <input type="checkbox"/> <i>patientenberichtete Symptomatik erhoben über das Psoriasis Symptom Inventory (PSI)</i> ▪ <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> <input type="checkbox"/> <i>erhoben über den DLQI</i> ▪ <i>Nebenwirkungen</i> <input type="checkbox"/> <i>schwerwiegende UEs (SUEs)</i> <input type="checkbox"/> <i>Abbruch wegen UEs</i> 	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><input type="checkbox"/> <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC])</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>gegebenenfalls weitere spezifische UEs“ ([2], S.23)</i></p> <p>Dieses Vorgehen entspricht nach Auffassung von BMS weitgehend den bisherigen Verfahren sowie auch den Empfehlungen der EMA in der noch gültigen Leitlinie von 2004 [6]. Vom IQWiG wird allerdings für den Psoriasis Area and Severity Index (PASI) nur das Kriterium „Remission“, d.h. PASI 100 formal eingeschlossen, während die Operationalisierungen für Ansprechend PASI90 und PASI75 „nicht eingeschlossen“, sondern nur „ergänzend dargestellt“ werden ([2], S. 55). Dieses Vorgehen wird vom IQWiG im Wesentlichen mit möglichen verbleibenden den Patienten beeinträchtigenden Symptomen trotz Erreichen von PASI75 oder PASI90 begründet ([2], S. 55/56). Der fehlende formale Einschluss des Ansprechens im PASI steht sowohl im Widerspruch zu den – älteren- Empfehlungen der EMA [6] und klinischen Experten [7]. als auch der aktuellen Beurteilung dieser Endpunkte im Jahr 2017 durch den G-BA, beispielsweise in der Bewertung von Secukinumab [8] oder auch von Ixekizumab [9].</p> <p>Vom gemeinsamen Bundesausschuss wurde darüber hinaus in anderen Verfahren weitere Operationalisierungen der</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitssymptomatik als patientenrelevant gesehen: Erscheinungsfreiheit Gesicht/Hals, Erscheinungsfreiheit Genitalbereich, Erscheinungsfreiheit Nagelbeteiligung (NAPPA-CLIN Score), Juckreiz (Numeric Rating Scale, NRS), oder Symptomatik Hautschmerz (visuelle Analogskala, VAS) [10]. Für Brodalumab wurden keine dieser Operationalisierungen vom pharmazeutischen Unternehmer als patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Es wurden jedoch die static Physicians's Global Assessment (sPGA) sowie der Nail Psoriasis Area and Severity Index (NAPSI) als patientenrelevant berichtet ([11], S. 59). Das IQWiG schließt hiervon den NAPSI grundsätzlich als patientenrelevant ein ([2], S. 57), es liegt jedoch formal ein zu hoher Anteil an nicht berichteten Daten vor [12]. Die Operationalisierung der Symptomatik über den sPGA wird vom IQWiG aufgrund der Nähe zum PASI nicht eingeschlossen ([2], S. 56) – dieser könnte aber ergänzende Informationen zur Robustheit der Verbesserungen der Morbidität zumindest analog des PASI90 und PASI75 beitragen. Eine Kombination des PASI mit dem PGA wird von der EMA explizit empfohlen ([6], S. 8), da eine ausschließliche Fokussierung auf den PASI inhaltlich als nicht ausreichend gesehen wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung des Erreichens von PASI90 und PASI75</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durch das IQWiG nicht nur ergänzend, sondern auch formal als patientenrelevante Endpunkte für die Morbidität. Aufnahme einer ergänzenden Darstellung zur Morbidität anhand des sPGA.	
IQWiG S.36	<p>3) Epidemiologie: Ableitung aus anderen Verfahren</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG schreibt: „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].“([2], S. 65)</p> <p>Weiterhin: „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,[...]</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.“ ([2], S. 66)</i></p> <p>Für die Ermittlung der Prävalenz der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis wird im Dossier zur Nutzenbewertung hergeleitet, dass keine wesentlichen Änderungen im Zeitverlauf zu erwarten sind [13]. Vor diesem Hintergrund und bereits bestehender Beschlüsse des gemeinsamen Bundesausschusses aus dem Jahr 2015 wird im Dossier auf diese referenziert und auf eine erneute Herleitung verzichtet [13].</p> <p>Hierzu merkt das IQWiG an, dass dennoch eine Suche nach neuen Daten im Anwendungsgebiet sinnvoll wäre. Für BMS ist dieser Kritikpunkt grundsätzlich nachvollziehbar – jedoch ist auch die besondere Situation zu berücksichtigen, dass Brodalumab nicht die einzige neue Therapieoption des Jahres 2017 darstellt, sondern davor bereits Ixekizumab und Secukinumab im selben Jahr die frühe Nutzenbewertung durchlaufen. Insofern ist auch nachvollziehbar, dass aus Effizienzgründen auf erneute Update-Recherchen zur Größe der Zielpopulation verzichtet werden.</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Diese stützen sich auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Keine für dieses Verfahren der Nutzenbewertung.	

Literaturverzeichnis

1. LEO Pharma GmbH. Kyntheum - Fachinformation [online]. 2017. [Aufgerufen am 11.12.2017]. URL: <https://professionalcare.leo-pharma.de/-/media/Leo-Pharma/Downloads/Dermatologie/Fachinformationen/Kyntheum/FI-Kyntheum-210-mg-Injektionsloesung-Fertigspritze.ashx>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Brodalumab (Plaque-Psoriasis) –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017. [Aufgerufen am 05.12.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/310/#tab/nutzenbewertung>.
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation ORENCIA® 250 mg Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2017. [Aufgerufen am 05.12.2017]. URL: <https://fi.b-ms.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: Plaque-Psoriasis [online]. 2017. [Aufgerufen am 05.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2065/2017-09-01_Informationen-zVT_Brodalumab_D-309.pdf.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zum Entwurf des IQWiG–Methodenpapiers: “Allgemeine Methoden - Entwurf für Version 5.0“ vom 07.12.2016 [online]. 2016. [Aufgerufen am 11.12.2017]. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Stellungnahmen/Medizinische_Versorgung/Stn_AWMF_IQWiG_Allgemeine_Methoden5.0f_2017-01-31.pdf.
6. European Medicines Agency (EMA). GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS [online]. 2004. [Aufgerufen am 05.12.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003329.pdf.
7. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Archives of dermatological research. 2011 Jan;303(1):1-10.Epub 2010/09/22.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) [online]. 2017. [Aufgerufen am 05.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_BAnz.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Ixekizumab [online]. 2017. [Aufgerufen am 05.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Ixekizumab [online]. 2017. [Aufgerufen am 05.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf.

11. LEO Pharma GmbH. Brodalumab (Kyntheum®) Modul 4 - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017. [Aufgerufen am 05.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2063/2017-08-31_Modul4A_Brodalumab.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017 [online]. 2017. [Aufgerufen am 05.12.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
13. LEO Pharma GmbH. Brodalumab (Kyntheum®) Modul 3 - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Aufgerufen am 05.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2062/2017-08-31_Modul3A_Brodalumab_Modul3.pdf.

5.4 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	15. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Brodalumab (Kyntheum®)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. Dezember 2017 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V (Sozialgesetzbuch) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Brodalumab (Kyntheum®) im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis [1].</p> <p>Das IQWiG kam zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, kein Zusatznutzen belegt wurde. Für 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 ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vorliegt. [1]</p> <p>Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend „Lilly“ genannt) nimmt als Zulassungsinhaber von Ixekizumab Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Brodalumab.</p>	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nichtberücksichtigung von PASI 75 und PASI 90</p> <p><i>Im IQWiG-Bericht wurden die Daten zu den Endpunkten PASI 75 und PASI 90 in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (wobei das IQWiG anmerkt, dass die Betrachtung der Endpunkte PASI 75 und PASI 90 das Ergebnis der Nutzenbewertung nicht ändern würde).</i></p> <p><i>Die Nichtberücksichtigung des PASI 75 und des PASI 90 begründet das IQWiG mit der Unsicherheit der Interpretierbarkeit dieser Endpunkte im Hinblick auf die Bedeutung dieser Symptomverringerungen für die Patienten bzw. im Hinblick auf die tatsächliche Belastung für die Patienten durch die verbleibenden Symptome.</i></p> <p>Stellungnahme Lilly: Die Nichtbetrachtung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird der Bedeutung, die diese Endpunkte nach Einschätzung der wissenschaftlichen Gemeinschaft haben, nicht gerecht.</p> <p>Generell ist der PASI (insbesondere der PASI 75) in klinischen Studien der am häufigsten verwendete primäre Endpunkt [2]. Er gilt nach wie vor als Goldstandard, da er sowohl die Ausprägung der Symptome Erythem, Infiltration und Schuppung als auch das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine berücksichtigt [3]. Die weitverbreitete Verwendung des PASI ermöglicht unter anderem auch den Vergleich der Ergebnisse diverser klinischer Studien in diesem Anwendungsgebiet [4].</p> <p>Eine Verbesserung des PASI gegenüber Baseline um 75% oder mehr (PASI 75 Ansprechen) wird weithin als nützliches und realistisches klinisches Ergebnis akzeptiert [2], [5]. Die im PASI 75 reflektierte deutliche Symptomverbesserung geht in der Regel auch mit einer</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>relevanten Verbesserung der Lebensqualität einher [5].</p> <p>Der G-BA hat dieser Bedeutung bereits in vorherigen Verfahren zu Secukinumab und Ixekizumab Rechnung getragen und in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Secukinumab und Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab eine Verbesserung des PASI 75 und PASI 90 per se als patientenrelevant gewertet [6, 7].</p> <p>Diese Entscheidung steht im Einklang mit den Empfehlungen der verschiedenen Leitlinien der Fachgesellschaften und der EMA (European Medicines Agency). In diesen Leitlinien werden ab einem Erreichen eines PASI 75 (und damit auch eines PASI 90) Effekte als klinisch relevante Ergebnisse eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none">- Laut deutscher S-3 Leitlinie ist ein PASI 75 Ansprechen das aktuelle Therapieziel für alle Patienten [8].- Laut EMA können in klinischen Studien, die Patienten mit schwerer Psoriasis einschließen, diejenigen Studienteilnehmer als Responder eingestuft werden, die ein PASI 75 Ansprechen erzielen [9].- Auch in der deutschen [5] und internationalen Literatur [10] ist das PASI 75 Ansprechen als Therapieziel in klinischen Studien anerkannt. Augustin et al. beschreiben den Nutzen einer Therapie im Sinne der Wirtschaftlichkeit als das Erreichen von PASI 75 oder 90, ferner einen DLQI von 0 oder 1 [11]. <p>Natürlich sollte eine möglichst erscheinungsfreie Haut das Ziel der Behandlung einer mittelschweren bis schweren Psoriasis sein – auch dies ist in der deutschen Leitlinie verankert. Dies steht dem patientenrelevanten Nutzen einer Verbesserung der Hautsymptomatik um mindestens 75% und 90% jedoch nicht entgegen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Abkürzungen

DLQI	Dermatology Life Quality Index
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
SGB	Sozialgesetzbuch

Literaturverzeichnis

1. IQWiG, *Brodalumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Bericht Nr. 565*. 2017.
2. Puig, L., et al., *Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31**(2): p. 213-220.
3. Leman, J. and A. Burden, *Treatment of severe psoriasis with infliximab*. Ther Clin Risk Manag, 2008. **4**(6): p. 1165-76.
4. Nast, A., et al., *Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Invest Dermatol, 2015. **135**(11): p. 2641-8.
5. von Kiedrowski, R. and e. al., *Psoriasis vulgaris – ein praxisnaher Behandlungspfad*. Der Deutsche Dermatologe, 2011. **9**: p. 1 - 0.
6. G-BA, *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*. 2015.
7. G-BA, *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 - Ixekizumab*. 2017
8. Nast, A., et al., *[S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris--methods report]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2011. **9 Suppl 2**: p. e64-84.
9. EMA, *GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS (CHMP/EWP/2454/02 corr)*. 2004.
10. Boehncke, W.H. and M.P. Schon, *Psoriasis*. Lancet, 2015. **386**(9997): p. 983-94.
11. PsoNet-Magazin, *Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris (Supplemental 1.2017)*. 2017.

5.5 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	15. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Brodalumab/ Kyntheum® Vorgangsnummer 2017-09-01-D-309
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Brodalumab (Kyntheum®) veröffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/310/#tab/nutzenbewertung).</p> <p>Brodalumab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind. Es ergeben sich daraus zwei Subpopulationen. Subpopulation A besteht aus erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt. Subpopulation B besteht aus erwachsenen 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.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für Subpopulation A Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab und für Subpopulation B Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab fest.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gewicht des Psoriasis-Patienten</p> <p>G. <u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-42, S. 68: „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 <u>von 76,3 kg</u> [39].“</p> <p>J. <u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Mikrozensus ist eine statistische Erhebung und verfolgt das Ziel einer repräsentativen Abbildung der Bevölkerungsstruktur in Deutschland. Bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg (entsprechend des Mikrozensus) anzunehmen, spiegelt die Realität nicht wider und führt somit zu einer falschen Verbrauchsberechnung. Eine Zwischenauswertung des PsoBest-Registers (Stand 31.12.2014, rund 3500 Patienten) zeigt, dass Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis im Durchschnitt ein Körpergewicht von 85,3 kg haben (1). Diese Daten werden gestützt durch die Auswertung des ESPRIT-Registers, die bei knapp 6000 Patienten ein Durchschnittsgewicht von 87 kg gezeigt hat (2). Das internationale PSOLAR-Register zeigt mit einem mittleren BMI von 30,91 (kg/m²) über rund 12.000 Patienten ebenfalls, dass Psoriasis-Patienten ein i.d.R. deutlich erhöhtes Körpergewicht aufweisen, im Vergleich zur Normalbevölkerung (3). Zur korrekten Berechnung des Medikations-Verbrauchs sollte daher ein Wert herangezogen werden, der entsprechend an die Realität bei Pso-Patienten angepasst ist.</p>	<p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientenrelevanz von PASI 75 und PASI 90</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-42, S. 55f.:</p> <p>„Ansprechen (PASI 90, PASI 75): <i>nicht eingeschlossen</i>, ergänzend dargestellt. <u>Wegen der Unsicherheit in der Interpretation</u> 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</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Instruments schwierig [14]. Bei der Betrachtung des PASI 100 (Remission) besteht diese Unsicherheit dagegen nicht.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Je höher die PASI-Reduktion, desto größer ist der Nutzen für den Psoriasis-Patienten in Bezug auf eine verbesserte Symptomatik und damit einhergehend auch einer Verbesserung der Lebensqualität. Hierbei stellt der PASI 75 einen wichtigen klinischen Endpunkt dar, der nicht zu vernachlässigen ist, wie auch in einem Artikel von Mattei et al. zur Korrelation von DLQI und PASI publiziert wurde (4). Hierfür wurden 2014 in einem systematischen Review 13 randomisierte klinische Studien (RCTs) analysiert. Eine Reduktion des PASI stellte sich demnach als Prädiktor für den DLQI heraus. Die Analyse zeigte über die eingeschlossenen 13 RCTs hinweg eine positive Korrelation beider Parameter. Eine mittlere PASI-Reduktion um mindestens 75% zeigte eine deutliche Verminderung des DLQI und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität von Patienten. Eine darüber hinausgehende PASI-Reduktion von über 90% könnte darüber hinaus für Patienten einen noch größeren Nutzen bedeuten (4). Auch der G-BA sieht PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte an (5).</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>
<p>Auswertung des NAPSI</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-42, S. 57:</p> <p>„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</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis zu Studienbeginn) <u>nicht verwertbar</u>. Daher liegen für den Endpunkt NAPS1 für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vor.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Dem Vorgehen des pU wird gefolgt und stellt das übliche Vorgehen dar. Ein solches Vorgehen erlaubt eine Beurteilung der Verbesserung der Nagelbeteiligung der Patienten durch die Therapie. Eine Auswertung der Patienten, bei denen eine Nagelbeteiligung im Studienverlauf neu auftritt, lässt lediglich eine Aussage darüber zu, inwiefern eine Therapie eine Verschlimmerung der Erkrankung durch das Neuauftreten einer Nagelbeteiligung während der Behandlung wieder verbessern kann. Eine Auswertung dieser Patienten erlaubt daher keine Aussage über die Verbesserung im Vergleich zur Baseline und könnte daher zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.</p>	
<p>Humira Zulassung</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossier Brodalumab, Modul 3, S. 40:</p> <p>„Adalimumab ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten indiziert, <u>die auf eine andere systemische Therapie</u>, wie Ciclosporin, MTX oder PUVA, <u>nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt</u> (AbbVie Ltd 2016a, 2016b).“</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung:</u> Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (6).</p>	
<p>Immunogenitätsrisiken TNF-α-Inhibitoren</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossier Brodalumab, Modul 3, S. 19: „Die TNF-α-Inhibitoren Adalimumab und Infliximab zeigen Folge-Effekte wie Immunogenitätsrisiken (AbbVie Ltd 2016a, 2016b; MSD SHARP & DOHME GMBH 2016).“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Im Abschnitt „Deckung des Behandlungsbedarfs durch Brodalumab“ endet die Passage zum Thema „Sicherheit“ mit einem expliziten Hinweis auf Folge-Effekte einer anti-TNF Therapie, beispielhaft werden Immunogenitätsrisiken hervorgehoben. Diese Aussage impliziert, dass die Bildung von Anti-Drug-Antibodies nur bei dieser Klasse von Biologika beobachtet wird und lässt außer Acht, dass Immunogenität bei ausnahmslos allen verfügbaren Biologika auftreten kann (7-10). Diese Beobachtung ist unabhängig vom Zielmolekül des therapeutischen Antikörpers. Es ist daher nicht nachvollziehbar, was eine alleinige Nennung von TNF-Inhibitoren und hier konkret der beiden genannten Vertreter dieser Biologika-Klasse rechtfertigt. Zudem fehlt eine hinreichende Erklärung, was mit „Folge-Effekten“ einer solchen Therapie gemeint ist bzw. welche Konsequenz sich aus den genannten Risiken ergibt. So steht beispielsweise in der Humira Fachinformation</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
konkret der Hinweis, dass zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen kein offensichtlicher Zusammenhang besteht (6).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. PsoBest-Register. Zwischenauswertung, Datenstand 31.12.2014.
2. Menter et al. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;410-9.
3. Gottlieb AB, Kalb RE, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(12):1441-8.
4. Mattei PL, Corey KC, et al. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(3):333-7.
5. 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. vom 27. November 2015.
6. AbbVie L. Fachinformation Humira® 40mg/ 0,4ml Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: April 2017.
7. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung/ STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März 2017.
8. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Taltz®. Stand: Oktober 2016.
9. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150mg Injektionslösung in einem Fertigen. Stand: August 2017.
10. LEO Pharma A/S. Fachinformation Kyntheum®. Stand: September 2017.

5.6 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	15.12.2017
Stellungnahme zu	Brodalumab / Kyntheum®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbemerkung Die von Janssen-Cilag vertriebenen Antikörper Guselkumab und Ustekinumab sind jeweils für die Behandlung der moderaten bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis (PsO) zugelassen (1, 2). Das Biologikum Ustekinumab wird zusätzlich vom pharmazeutischen Unternehmer Leo als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Vor diesem Hintergrund ist Janssen-Cilag berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Brodalumab.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bewertung S. 55	<p>Janssen-Cilag nimmt im Folgenden zur Patientenrelevanz des PASI 75 und PASI 90 Stellung:</p> <p>Anmerkung durch das IQWiG:</p> <p><i>„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“ (3).</i></p> <p>Position Janssen-Cilag:</p> <p>Der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ist ein valides Instrument für die Erhebung und Bewertung des Schweregrades der Psoriasis in der Endpunktkategorie Morbidität. Die Verbesserung des PASI bildet in verschiedenen Operationalisierungen, wie z.B. eine 90%-ige Verbesserung als PASI 90, das Ansprechen auf eine Therapie adäquat ab (4).</p> <p>Neben dem PASI 100, auf dessen Basis in der vorliegenden Nutzenbewertung durch das IQWiG ein Zusatznutzen abgeleitet wird (3), sind ebenso der PASI 90 als auch der PASI 75 als patientenrelevant einzustufen.</p> <p>Folgende Argumente unterstützen die Patientenrelevanz des PASI 75 und PASI 90:</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • In der S3 Leitlinie zur „Therapie der Psoriasis vulgaris“ wird eine mindestens 75%ige Verbesserung des PASI (PASI 75) als klinisch und für den Patienten relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments angesehen (5). • Die European Medicines Agency (EMA) definiert den PASI 90 als Grenzwert für einen Behandlungserfolg in der Indikation Psoriasis. Ebenso wird auch der PASI 75 als Maß für eine Response bei Studien, die Patienten mit schwerer Psoriasis einschließen, akzeptiert (4). Unterstützend bezeichnen Ryan et al. den PASI 90 als Parameter für ein optimales Ansprechen, v.a. bei neueren Therapieoptionen, die eine hohe Effektivität haben (6). <p>Abschließend hat der G-BA die Endpunkte PASI 75 und PASI 90 in diversen Nutzenbewertungen (u.a. Secukinumab) (Vorgangsnummern 2015-06-01-D-167, 2017-03-01-D-276) unter der Endpunktkategorie Morbidität als Response-Maß dargestellt (7, 8). Bereits in der Nutzenbewertung im Jahr 2015 wurde durch den G-BA eine „Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 [...] per se als patientenrelevant“ bewertet und auf Basis von Daten zu diesen beiden Endpunkten auch ein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab abgeleitet (7), dieses Vorgehen wurde auch in der erneuten Bewertung 2017 vom G-BA wiederholt (8).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PASI 75 und PASI 90 stellen einen validen patientenrelevanten Endpunkt in der Endpunktkategorie Morbidität dar. Aus diesem Grund sollten diese in der Nutzenbewertung nicht nur ergänzend, sondern als patientenrelevante Endpunkte zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag. STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand Oktober 2016)2016 20.06.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020726>.
2. Janssen-Cilag. Tremfya® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand November 2017)2016 07.12.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021847>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Berichte - Nr. 565 Brodalumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V2017 07.12.2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2064/2017-09-01_Nutzenbewertung-OQWiG_Brodalumab_D-309.pdf.
4. European Medicines Agency. Guideline in clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis 2004 20.06.2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003329.pdf.
5. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. [S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011]. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2011 Jun;9 Suppl 2:S1-104. PubMed PMID: 21627770. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011.
6. Ryan C, Korman NJ, Gelfand JM, Lim HW, Elmets CA, Feldman SR, et al. Research gaps in psoriasis: opportunities for future studies. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014 Jan;70(1):146-67. PubMed PMID: 24126079.
7. 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, 2015 20.06.2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse), 2017 07.12.2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf.

5.7 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	18. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Brodalumab / Kyntheum®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.09.2017 hat für Brodalumab auf Grundlage des von der LEO Pharma GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen.

Am 01.12.2017 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 565) zur Dossierbewertung von Brodalumab (Indikation Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response**
- **Jahrestherapiekosten für Ciclosporin und Methotrexat**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response</p> <p>Das IQWiG zieht für die Bewertung des Zusatznutzens primär den Endpunkt PASI 100-Response heran und stellt die PASI 75 und 90-Response nur ergänzend dar (1). Dies begründet das IQWiG damit, dass die Auswertungen zur PASI 75 und 90-Response keine Auskunft darüber erlauben, wie belastend die verbleibenden Symptome für den Patienten sind. Demzufolge ist die Einschätzung der klinischen Relevanz einer Änderung aus Sicht des IQWiG schwierig (1).</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH sieht neben der PASI 100-Response auch die PASI 75- und PASI 90-Response als relevant für die Nutzenbewertung an. Dies stimmt mit den deutschen und europäischen S3-Leitlinien überein, in denen insbesondere die PASI 75-Response als aktuelles Therapieziel definiert ist (2, 3). Zudem wird auch in internationalen HTA-Bewertungen die PASI 75-Response als klinisch relevantes Outcome berücksichtigt (4-6).</p> <p>Fazit:</p> <p>Nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH sollten neben der PASI 100-Response auch die PASI 75- und PASI 90-Response zu Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>
<p>2. Jahrestherapiekosten von Ciclosporin und Methotrexat</p> <p>Nach Angaben des IQWiG wird der Herstellerrabatt bei der Berechnung</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Jahrestherapiekosten für die beiden Festbetragsarzneimittel Ciclosporin und Methotrexat nicht berücksichtigt (1).</p> <p>Für die Arzneimittel Ciclosporin und Methotrexat (in der Darreichungsform Tabletten) besteht ein Festbetrag der Stufe 1 (7). Somit entfällt der Herstellerrabatt in Höhe von 6 %.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt der Herstellerrabatt bei Festbetragsarzneimitteln und sollte daher nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Ciclosporin und Methotrexat berücksichtigt werden.</p>	<p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe angehören, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer. Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 565. Brodalumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2017.
2. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). AWMFS3-Leitlinie 013/001 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. 2011.
3. E. D. F. in cooperation with EADV and IPC. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. 2015.
4. National Institute for Health Care Excellence (NICE). Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Issued: July 2015. NICE technology appraisal guidance 350. 2015.
5. PBAC. Public Summary Document - March 2015 PBAC Meeting. 5.22 Secukinumab. 2015.
6. Scottish Medicines Consortium (SMC). secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®) SMC No. (1054/15). 2015.
7. Fischer Lauer. WEBAPO® InfoSystem LAUER-taxe Kompetenz Online 2017 [letzter Zugriff am 18.12.2017]. Abrufbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.

5.8 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH

Datum	19.12.2017
Stellungnahme zu	Brodalumab/Kyntheum®
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Brodalumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt [1]. Der pU reichte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein Nutzendossier für die folgenden Teilanwendungsgebiete ein:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.“ <p>M.</p> <ul style="list-style-type: none">• „Erwachsene 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.“ <p>Für das erste Teilanwendungsgebiet (systemische Therapie-naive Patienten) legte der pU einen indirekten Vergleich gegenüber Fumaderm® vor. Hierfür wurde die BRIDGE-Studie mit einem Placebo-Arm als Brückenkomparator verwendet.</p> <p>Für das zweite Teilanwendungsgebiet (systemische Therapie-erfahrene Patienten) wurden direkt-vergleichende Daten aus den Studien AMAGINE-2 und AMAGINE-3 (jeweils gegenüber Ustekinumab) vorgelegt.</p>	
<p>1. Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Wie oben genannt, wird bei den Wirkstoffen, die für die zweckmäßige</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie aufgeführt werden, auf die jeweiligen Zulassungen der Arzneimittel hingewiesen. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass Methotrexat, Ciclosporin und Methoxsalen (Bade- und orale PUVA) nur für Patienten mit schwersten Formen der Psoriasis zugelassen sind und daher nur für einen Teil der Population des Teilanwendungsgebiets als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind [2]. Zudem ist der Wirkstoff Methoxsalen auch nicht in der Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA unter dem Kriterium zugelassene Arzneimittel aufgelistet [3].</p> <p>Darüber hinaus werden keine weiteren Angaben zum Einsatz der Phototherapie gemacht. Der Einsatz von nicht-medikamentösen Maßnahmen sollte leitliniengerecht erfolgen und somit z. B. Kontraindikationen berücksichtigen. Einschränkungen durch Zulassungstexte bei zugelassenen Medikamenten, die für die Behandlungsmethode notwendig sind, und medizinische Leitlinien bzw. Empfehlungen für den Einsatz nicht-medikamentöser Behandlungen müssen berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für nicht-medikamentöse Maßnahmen muss ein Hinweis auf die Anwendung laut Leitlinien aufgenommen werden. Bei zugelassenen Medikamenten ist, sofern diese für die Behandlungsmethode notwendig sind, die jeweilige Zulassung zu berücksichtigen.</p>	<p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p>
<p>2. Berücksichtigung der Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Vor dem Hintergrund der chronischen Natur der Erkrankung steht bei</p>	<p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis die Langzeittherapie und nicht die Initial- bzw. Induktionstherapie im Fokus. Die Phototherapie wird jedoch von den für Deutschland relevanten Leitlinien für die Erhaltungstherapie als „nicht indiziert“ bewertet bzw. wegen der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis nicht für die Langzeittherapie empfohlen [4-6].</p> <p>Aus diesem Grund stellt die Phototherapie keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung in der Indikation Psoriasis dar, sofern keine Einschränkung auf die Induktionstherapie vorliegt und eine Langzeittherapie bewertet werden soll. Dies gilt für die Phototherapien ohne und mit Verwendung von Photosensibilisatoren (Photochemotherapie).</p> <p>Zudem können die aufgelisteten Varianten der Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) nicht zu den systemischen Therapien und damit als für dieses Teilanwendungsgebiet zweckmäßige Vergleichstherapie gezählt werden.</p> <p>Der G-BA listet in den zugehörigen „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ unter systemischen Therapien nur systemisch-medikamentöse Therapien auf. Die Phototherapien sind unter nicht-medikamentösen Behandlungen aufgeführt. Dass die Phototherapie nicht zu den systemischen Therapien zu zählen ist, wurde auch in der mündlichen Anhörung zu Ixekizumab (Vorgangsnummer 2017-03-01-D-275) durch die Fachgesellschaften DDG (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) und BVDD (Berufsverband Deutscher Dermatologen) bestätigt [7].</p> <p>In der aktuellen europäischen S3-Leitlinie zur systemischen</p>	<p>vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren in Form der Photosoletherapie bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer klinischen Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung der Psoriasis vulgaris von 2015 („European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris“) werden systemische Therapien wie folgt klassifiziert [4]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Konventionelle Therapien (Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat)• Biologische Therapien (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab, Biosimilars) <p>Die Phototherapie ist als eigenständige Therapieform bei der Bewertung der systemischen Therapien in der europäischen Leitlinie nicht eingeschlossen, sondern nur als Begleittherapie zu oralen oder parenteralen Systemtherapien der Psoriasis diskutiert. Die deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [5] differenziert die vorhandenen Therapieoptionen nach:</p> <ul style="list-style-type: none">• Basistherapie• Topische Therapie (Calcineurin-Inhibitoren, Dithranol, Glukokortikosteroide, Steinkohlenteer, Tazaroten, Vitamin D3 und Analoga)• Phototherapie• Systemische Therapie (Adalimumab, Ciclosporin, Etanercept, Fumarsäureester, Infliximab, Methotrexat, Retinoide, Ustekinumab) <p>Auch in der deutschen Patientenleitlinie werden die Phototherapien unter „Licht- und Klimatherapie“ zusammengefasst und von den „äußerlichen (topischen)“ und „innerlichen (systemischen)“ Therapien unterschieden [8].</p> <p>Die Leitlinien behandeln somit die Phototherapie übereinstimmend als</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eigenständige Therapieform, die alternativ zu oder in Kombination mit der systemischen Therapie eingesetzt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Phototherapie ist als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu streichen.</p>	
<p>3. Berücksichtigung von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für das zweite Teilanwendungsgebiet: „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolet A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt“, legte der G-BA im Beratungsgespräch mit der Leo Pharma GmbH folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab fest:</p> <ul style="list-style-type: none">• Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab <p>Im Verlauf des Nutzenbewertungsverfahrens wurde auch Secukinumab durch den G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für das zweite Teilanwendungsgebiet: „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolet A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt“, legte der G-BA für Brodalumab folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab <p>Anmerkung:</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum Etanercept nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das oben genannte zweite Teilanwendungsgebiet ist.</p> <p>Etanercept ist im oben genannten Teilanwendungsgebiet zugelassen [3] und wird in allen relevanten Leitlinien [4, 5, 9] gleichwertig neben allen anderen zugelassenen Biologika im oben genannten zweiten Teilanwendungsgebiet empfohlen. Eine Einschränkung der Empfehlung aufgrund geringerer Wirksamkeit, so wie sie der G-BA beurteilt [10], ist in keiner Leitlinie gegeben. Damit muss Etanercept nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Ein Ausschluss von Wirkstoffen aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie, im vorliegenden Fall von Etanercept, kann ferner nicht nur auf der Beurteilung der Wirksamkeit beruhen, sondern das Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit sind ebenfalls zu berücksichtigen. Eine Vielzahl von Publikationen zeigt, dass Etanercept ein besseres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil hat als Adalimumab und Infliximab, welche beide im Gegensatz zu Etanercept Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind [11-15].</p> <p>Da alle rezenten Leitlinien Etanercept weiterhin empfehlen, erfüllt der Wirkstoff alle Kriterien nach § 6 Abs. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA, um in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen zu werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden, zeigt sich anhand der vorliegenden Evidenz für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das zweite Teilanwendungsgebiet: "Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder oraler PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt" sollte lauten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab oder Etanercept	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4 S.7 S.10 S.11	<p>1. Definition des Anwendungsgebietes und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA definiert die beiden Teilanwendungsgebiete und die jeweils dazugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie auf seiner Homepage wie folgt:</p> <p><i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,</i></p> <p><i>1. die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:</i></p> <p><i>Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab.</i></p> <p><i>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</i></p> <p><i>2. 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, ist:</i></p> <p><i>Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab.</i></p> <p><i>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.“</i></p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG weicht in seiner Nutzenbewertung zu Brodalumab an mehreren Stellen von dieser Definition ab. So lautet in der Nutzenbewertung des IQWiG das Teilanwendungsgebiet 2 wie folgt:</p> <p><i>„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“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Nutzenbewertung sollte der Definition des G-BA für die beiden Teilanwendungsgebiete und deren dazugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie gefolgt werden.</p>	
S.55	<p>2. Berücksichtigung von PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Das IQWiG erkennt die Endpunkte PASI 75 und 90 (Response) nicht als patientenrelevant an. Es begründet dies damit, dass eine teilweise Reduzierung des PASI-Score keine Rückschlüsse dazu gibt, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patienten sind.</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Der G-BA widerspricht diesem Vorgehen in den tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab vom 27.11.2015 [2]. Hier zieht der G-BA zusätzlich zum PASI 100 (Remission) auch die PASI 75 und 90 (Response) für die Bewertung des Zusatznutzens hinzu und merkt dazu an: <i>„Eine Verbesserung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird per se als patientenrelevant gewertet.“</i>. Dies deckt sich mit den Aussagen, der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, die sowohl den PASI 75 als auch den PASI 90 als relevante Therapieziele anerkennt [5]. Auch die Europäische Leitlinie beschreibt PASI 75 als „clinically meaningful improvement,“ [4].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Neben der Remission (PASI 100) sollten PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte bewertet werden.</p>	Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet.
S.73	<p>3. Berücksichtigung von Biologika-Originalen bei der Kostendarstellung</p> <p>Das IQWiG stellt bei der Kostendarstellung für Infliximab nur die Kosten für das Biosimilar Inflectra® dar.</p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Grund der fehlenden Evidenz zu den Biosimilars für Infliximab in der Behandlung erwachsener 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, sollten diese auch nicht in der Darstellung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.</p> <p>Biosimilars können sich produktionsbedingt vom Referenzarzneimittel unterscheiden und dadurch auch in ihrer Wirksamkeit, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in der Psoriasis.</p> <p>Deshalb gilt die gesetzliche Austauschpflicht gemäß Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach §129 Absatz 2 SGB V nur für Biondicals und nicht für Biosimilars [16]. Bei den zugelassenen Präparaten Inflectra[®], Remsima[®] und Flixabi[®] handelt es sich um Biosimilars zum Ursprungsprodukt Remicade[®] und nicht um Biondicals. Lediglich die Biosimilars Inflectra[®] und Remsima[®] sind zueinander identisch und dürfen gemäß Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V gegeneinander ausgetauscht werden [16].</p> <p>Solange daher keine direkt-vergleichenden Studien vorliegen, die</p>	<p>Entsprechend dem bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigenden Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel die wirtschaftlichste Option gewählt, so dass bei Wirkstoffen, welche auch als Biosimilars erhältlich sind, ausschließlich diese als wirtschaftlichere Variante dargestellt werden.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Austauschbarkeit von Biosimilars und den jeweiligen Originalen im Anwendungsgebiet belegen, ist eine Preisreferenzierung dieser durch den G-BA nicht zulässig.</p> <p>Die Biosimilars werden aktuell in der Versorgung der Psoriasis kaum eingesetzt, so dass auch keine ausreichenden Erfahrungen aus dem praktischen Alltag vorliegen und sich daher diese Produkte noch nicht im Alltag bewährt haben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Darstellung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen für Infliximab die Kosten für das Originalprodukt Remicade® dargestellt werden.</p>	
S.73	<p>4. Darstellung der Kosten von Methotrexat</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt bei der Kostendarstellung von Methotrexat lediglich die orale Darreichungsform.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Da Patienten in der Versorgungsrealität auch mit Methotrexat-Fertigspritzen behandelt werden, sind die Kosten, die der GKV entstehen, höher als bei ausschließlicher Berücksichtigung der kostengünstigeren oralen Methotrexat-Therapie. Die subkutane Gabe wird in der europäischen Leitlinie ebenfalls empfohlen [4]. Aus diesem Grund ist die zusätzliche Berücksichtigung der Kosten der parenteralen Therapie mit Methotrexat sachgerecht.</p>	<p>Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten mit Methotrexat müssen sowohl die orale als auch parenterale Darreichungsformen berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. LEO Pharma A/S (2017): Kyntheum®; Fachinformation. Stand: 2017 [Zugriff: 11.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (November 2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: Plaque-Psoriasis. [Zugriff: 07.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2065/2017-09-01_Informationen-zVT_Brodalumab_D-309.pdf.
4. Nast A, Gisondi P, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, et al. (2015): European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology; 29(12):2277-94.
5. Nast A, Boehncke W, Mrowietz U (2011): S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris—Update. J Dtsch Dermatol Ges; 10
6. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2015): S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. [Zugriff: 15.09.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-029l_S1_UV-Phototherapie_Photochemotherapie_2015-08.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Ixekizumab. [Zugriff: 14.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-279/2017_07_11_Wortprotokoll_Ixekizumab_D-275.pdf.
8. Deutscher Psoriasis Bund e.V. (Juni 2014): Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut. [Zugriff: 21.06.2017]. URL: https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEWjk_tH-M7UAhUBchQKHxphB24QFggmMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.awmf.org%2Fuploads%2Ftx_szleitlinien%2F013-001p_S3_Psoriasis_vulgaris_2014-06.pdf&usq=AFQjCNGcHQUNFQglvW_gSY7uJyCLH_58ew.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Oktober 2012): Psoriasis: assessment and management - Clinical guideline. [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153#>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): 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 – Ixekizumab. [Zugriff: 15.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf.
11. Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. (2012): Safety of anti-TNF α agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Immunopharmacology and immunotoxicology; 34(4):548-60.
12. VA Pharmacy Benefits Management Services (2013): Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. [Zugriff: 06.12.2017]. URL: <https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=>

[8&ved=0ahUKEwjVo5SSgfXXAhVPKVAKHdmnB1EQFggnMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.pbm.va.gov%2Fclinicalguidance%2Fdrugmonographs%2FBiologicsinPsoriasisandPsoriaticArthritisMonographandLiteratureReview.pdf&usq=AOvVaw1OKluuunWtx_2QepdRiBpf.](https://www.pbm.va.gov/clinicalguidance/drugmonographs/BiologicsinPsoriasisandPsoriaticArthritisMonographandLiteratureReview.pdf)

13. de Vries A, Thio H, de Kort W, Opmeer B, van der Stok H, de Jong E, et al. (2017): A prospective randomised controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis Psoriasis Infliximab versus Etanercept Comparison Evaluation, the PIECE study. *British Journal of Dermatology*;
14. Brunasso AMG, Puntoni M, Salvini C, Delfino C, Curcic P, Gulia A, et al. (2011): Tolerability and safety of biological therapies for psoriasis in daily clinical practice: a study of 103 Italian patients. *Acta dermato-venereologica*; 91(1):44-9.
15. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. (2015): Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA dermatology*; 151(9):961-9.
16. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband e.V. (2016): Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der redaktionellen Fassung vom 30. September 2016. [Zugriff: 12.06.2017]. URL: https://www.abda.de/fileadmin/assets/Vertraege/Rahmenvertrag_ueber_die_Arzneimittelversorgung_nach_Paragraf_129_Absatz_2_SGB_V_20160930.pdf.

5.9 Stellungnahme der Medac GmbH

Datum	19.12.2017
Stellungnahme zu	Brodalumab / Kyntheum® (2017-09-01-D-309)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

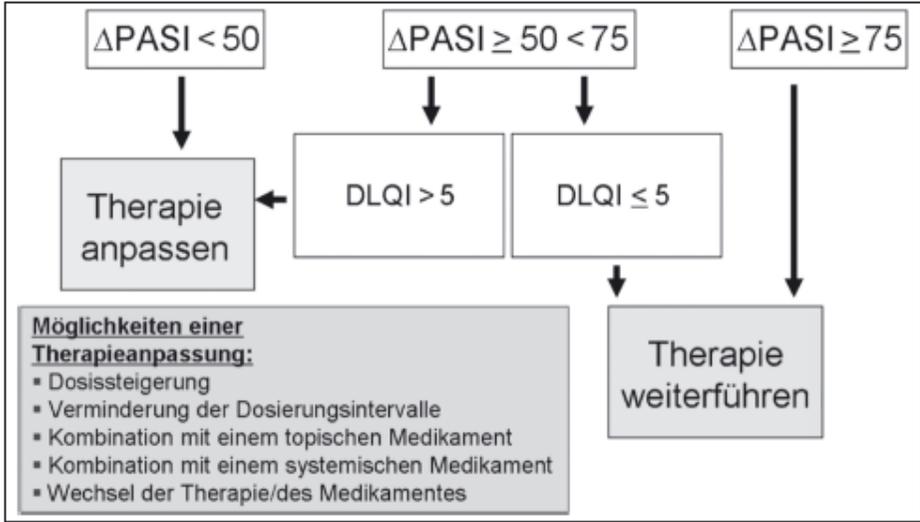
Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Brodalumab als Hersteller des Wirkstoffs bzw. Arzneimittels</p> <ul style="list-style-type: none">• Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac, Trexject[®]), u.a. zur Behandlung von Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica zugelassen [1] [2] [3] [4] [5]. <p>Der vorgenannte Wirkstoff wird in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers LEO Pharma GmbH bzw. LEO Pharma A/S [6] [7] [8] [9], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [10] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [11] angeführt.</p>	
<p>2) Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige systemische Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis [10] [11] entspricht wegen der Nichteinbeziehung der Retinoide nicht den aktuellen nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften [12] [13] [14].</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph LR A[systemische Therapie] --> B[Ciclosporin] A --> C[Fumar-säureester] A --> D[MTX] A --> E["Photo: UV-B Balneo-Photo PUVA"] A --> F[Retinoide] B --> G["+ topische Therapie"] C --> G D --> G E --> G F --> G G --> H[Adalimumab] G --> I[Etanercept] G --> J[Infliximab] G --> K[Ustekinumab] </pre>	
<p>3) Die definierten Therapieziele der aktuellen nationalen Behandlungsleitlinie lauten [12]:</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Abbildung 1: Therapieziele bei der Behandlung von Psoriasis.</p> <p>Dahingegen stellt der pharmazeutische Hersteller LEO die Morbidität-Ergebnisse seiner Responderdaten gegenüber Fumarsäureester „für die Endpunkte PASI 90 und PASI 75“ und gegenüber Ustekinumab mit „PASI 100, PASI 90 und PASI 75“ dar [6] [9]. Daher entspricht das Nutzendossier des pharmazeutischen Herstellers nicht den Therapiezielen der aktuellen deutschen Behandlungsleitlinie.</p>	
<p>4) Nach der durch den Hersteller LEO vorgelegten indirekten Evidenz aus den Brodalumab Studien vs. einer Studie zu Fumarsäure [9] [15] [16] [17] [18] ist auch nach Einschätzung von Medac „für Erwachsene, für die eine systemische Therapie</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>infrage kommt (Fragestellung 1), [...] ein Zusatznutzen von Brodalumab nicht belegt“ [11].</p> <p>Das IQWiG bemängelt zu Recht nicht nur die unterschiedlichen Auswertungszeitpunkte mit 12 und 16 Wochen sowie generell das Fehlen von 24 Wochen Werten [11]. Zusätzlich waren die Einschlusskriterien der BRIDGE-Studie eine Erkrankungsdauer von ≥ 12 Monaten [18], während die Patienten der Studien AMAGINE-2 und 3 mindestens 6 Monate erkrankt sein mussten [15] [16] [17]. Auch die Krankheitsschwere ist zu den jeweiligen Studienstarts unterschiedlich definiert.</p>	
<p>5) Als Fazit möchte Medac anmerken, dass unseres Erachtens Methotrexat der attraktivere therapeutische Komparator für die Fragestellung 1 ist und hier inzwischen auch Werte für 24 und 52 Wochen zur Verfügung gestanden hätten [19]. Ferner stellt Methotrexat in allen Darreichungsformen gegenüber der Fumarsäure auch hinsichtlich der Therapiekosten die attraktivere Wahl für Kostenträger dar.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] PEN, Wedel November 2016
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Februar 2017
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2015
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Tabletten, Wedel November 2014
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject[®] 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Mai 2017
- [6] LEO Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Brodalumab (Kyntheum[®]). Modul 1, o.O. 2017
- [7] LEO Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Brodalumab (Kyntheum[®]). Modul 2, o.O. 2017
- [8] LEO Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Brodalumab (Kyntheum[®]). Modul 3A, o.O. 2017
- [9] LEO Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Brodalumab (Kyntheum[®]). Modul 4A, o.O. 2017
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Plaque Psoriasis, o.O. 2017
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Brodalumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2017 (= IQWiG-Berichte Nr. 565)
- [12] Nast A et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011. JDDG 2011;9 (Suppl. 2):S1–S104
- [13] Nast A et al., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. JEADV 2015;29:2277-2294
- [14] Pathirana D et al., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV 2009;23 Suppl 2:1-70
- [15] Lebwohl M et al., Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med 2015;373:1318-1328
- [16] Farahnik B et al., Brodalumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. Dermatol Ther 2016;6:111-124
- [17] Papp KA et al., A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. British Journal of Dermatology 2016;175:273-286
- [18] Mrowietz U 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;176:615-623
- [19] Warren RB et al., An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week,

multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389:528-537

5.10 Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	18.12.2017
Stellungnahme zu	Brodalumab / Kyntheum®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Widersprüche in der IQWiG-Bewertung bzgl. der Vorgaben in der Indikationsbeschreibung für Fragestellung 2</p> <p>Die Indikationsbeschreibung für die Fragestellung 2 lautet: <i>„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“.</i></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen stellt auf Seite 52 der Dossierbewertung bezogen auf diese Indikationsbeschreibung folgendes dar: <i>„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.“</i></p> <p>Das Institut scheint also implizit davon auszugehen, dass unter</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Fragestellung 2 nur solche Patienten fielen, bei denen eine Vortherapie versagt haben muss, da es beklagt, dass auch solche Patienten in der Population enthalten sind, bei denen eine Vortherapie <u>nicht</u> versagt hat.</p> <p>Diese Sichtweise lässt sich nach Ansicht des BPI nicht mit der vorgegebenen Indikationsbeschreibung in Einklang bringen.</p> <p>Diese ist hinsichtlich dieser Frage offen.</p> <p>Maßgeblich für den Einsatz von Brodalumab ist, dass die Patienten „auf andere systemische Therapien [...] nur unzureichend angesprochen haben“. Dass diese Therapien „versagt“ haben müssen, ist nicht gefordert. Vielmehr stünde aufgrund der Indikationsbeschreibung in Fällen, in denen Patienten „auf andere systemische Therapien [...] nur unzureichend angesprochen haben“, ohne dass diese versagt hätten, Brodalumab alternativ zum (erneuten) Einsatz dieser (anderen) systemischen Therapien zur Verfügung.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist es auch nicht zu beanstanden, dass in der Population Patienten enthalten sind, bei denen eine Vortherapie <u>nicht</u> versagt hat. Diese Patienten sind von der Indikationsbeschreibung mitumfasst.</p>	<p>Jedoch sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Patientenpopulation B nur jene Patienten aus dem Ustekinumab- und dem Brodalumab-Arm der Studien relevant, bei denen systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA unzureichend angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert waren. Diese für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht etwa 14,6 % der im Brodalumab-Arm und 51,2 % der im Ustekinumab-Arm randomisierten Patienten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.11 Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2017
Stellungnahme zu	Brodalumab (Kyntheum®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.12.2017 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Brodalumab (Kyntheum®) der Leo Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Brodalumab ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für (1) Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie oder Secukinumab fest. Für (2) Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht in Frage kommen, legte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab fest.</p> <p>Anzumerken ist, dass der G-BA die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Secukinumab erst nach Einreichung des Dossiers und damit im laufenden Verfahren erfolgte.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG für die (1) Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der vorgelegte indirekte Vergleich zu Fumarsäureester wurde mit der Begründung einer</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu kurzen Behandlungsdauer nicht herangezogen.</p> <p>Für (2) Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder für diese nicht infrage kommen, sieht das IQWiG insbesondere auf Basis einer Meta-Analyse aus zwei randomisiert-kontrollierten Studien einen Hinweis für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Brodalumab gegenüber Ustekinumab. Begründet wurde der Zusatznutzen mit Vorteilen bei Remission (PASI 100) und bei gesundheitsbezogener Lebensqualität. Das IQWiG sah hierfür jedoch ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund von Ersetzungen fehlender Werte nach Behandlungswechsel in den Studien.</p>	
<p>Fehlerhafte Angabe des Zusatznutzens für die Fragestellung 1</p> <p>In seiner Nutzenbewertung (A17-42) stuft das IQWiG in den Tabellen 4 und 15 die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die Fragestellung 1 als „<i>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</i>“ ein. Bei dieser Angabe handelt es sich voraussichtlich um ein Fehler des IQWiG, da:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung gemäß § 5 Abs. 7 enthält keine Kategorie „<i>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</i>“,2. Eine solche Kategorie widerspricht der eigenen Beurteilung des IQWiG zur Fragestellung 1 (auf S. 5, S. 9, S. 13 und S.39), die lautet: „<i>Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</i>“	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Die Verwendung einer solchen Kategorie ist inkonsistent zu den Nutzenbewertungen des IQWiG, die vor und nach der vorliegenden Nutzenbewertung veröffentlicht wurden.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar und mit Widersprüchen behaftet</p> <p>Die Inhalte der vom G-BA veröffentlichten „<i>Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V</i>“ zum Vorgang „<i>Plaque-Psoriasis</i>“ mit dem Stand August 2017 weisen Widersprüche auf und sind damit nicht nachvollziehbar im Hinblick auf die Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>So enthält die Tabelle auf S. 2 eine Auflistung der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO, wonach gilt: „<i>Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</i>“ Zu diesem Kriterium der VerfO verweist der G-BA in der Tabelle auf S. 2 zunächst auf die zurückliegenden Beschlüsse zu Secukinumab vom 17.08.2017 sowie zu Ixekizumab vom 17.08.2017. Beide Beschlüsse werden jedoch im Dokument nicht weiter aufgeführt. Stattdessen stellt der G-BA in seiner Literaturrecherche den inzwischen nicht mehr aktuellen Beschluss zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 dar. Damit ist unklar, auf welcher Grundlage der</p>	<p>Im Rahmen der Literaturrecherche hat der G-BA entsprechend der Patientenpopulation sowohl den Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015 als auch den Beschluss vom 17.08.2017 herangezogen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA seine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen hat.</p> <p>Anzumerken ist auch, dass der G-BA zum Stand seiner Recherche widersprüchliche Angaben macht. So soll gemäß den Angaben auf S. 5 die Literaturrecherche dem Stand vom 30.8.2017 entsprechen. Den Angaben auf S. 6 ist jedoch zu entnehmen, dass die Recherche am 11.04.2017 abgeschlossen wurde.</p> <p>Generell ist zudem anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keine verlässlichen Rahmenbedingungen bei der Nutzenbewertung durch ad hoc Änderungen von G-BA-Vorgaben</p> <p>Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch eine Erweiterung um Secukinumab ist erst nach Einreichung des Dossiers und damit im laufenden Verfahren erfolgt.</p> <p>Der G-BA hat in letzter Zeit vermehrt Änderungen bei Verfahrensvorgaben insb. bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen – häufig sogar im laufenden Verfahren. Aufgrund dieser ad hoc-Änderungen wird die AMNOG-Nutzenbewertung für den pU zunehmend schwer zu kalkulieren. Die pU benötigen jedoch verlässliche Rahmenbedingungen, um neben dem arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren auch Marktzugang und Nutzenbewertung in Deutschland sicher planen zu können. Kurzfristige Änderungen von Verfahrensvorgaben durch den G-BA sind unfair und wirken sich häufig zum Nachteil der Hersteller aus. Die Studienplanung und -durchführung, die Datenauswertung und Dossier Vorbereitung sind ein mehrjährig koordinierter Prozess, der nicht durch ad hoc-Änderungen bei wichtigen Anforderungen (wie der zweckmäßigen Vergleichstherapie) einfach über den Haufen geworfen werden darf. Der G BA sollte für die Nutzenbewertung verlässliche Rahmenbedingungen sichern und die berechtigten Planungsbelange der pharmazeutischen Unternehmer nicht restlos aus dem Blick verlieren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.12 Stellungnahme des Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)

Datum	21.12.2017
Stellungnahme zu	Brodalumab IQWiG Bericht A17-42
Stellungnahme von	<i>Dr. med. Ralph von Kiedrowski</i> für <i>i.V. ÜPräsident des Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)</i> Stell. Vorsitzender des Psoriasis Praxisnetz Süd-West e.V. Dermatologische Spezialpraxis Selters/Ww.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der Zulassung von Brodalumab steht ein weiteres hochwirksames Medikament zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Schuppenflechte zur Verfügung. Gemäß der deutschen AWMF-S3-Leitlinie, die in der aktualisierten Fassung 10/2017 mittlerweile online verfügbar ist, besteht für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis der Haut grundsätzlich eine Indikation für eine systemische Therapie. Der Wirkstoff betreffend dieser Stellungnahme ist der 13. Wirkstoff zur systemischen Therapie von mittlerweile 14 in Deutschland zur Verfügung stehenden Substanzen für mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris.</p> <p>Aus versorgerischer Perspektive ist die weiter zunehmende Zahl an verfügbaren therapeutischen Alternativen unbedingt zu begrüßen, weil anders auf Grund der hohen Variabilität der individuellen Erkrankungsbilder und der zahlreichen Komorbidität mit resultierender Ko-Medikation eine Patienten-individuelle Therapieentscheidung und das Langzeitmanagement dieser chronischen Autoinflammation nicht möglich wäre.</p> <p>Die auch in anderen mittlerweile vorliegenden Studien nachgewiesene hohe Überlegenheit der Biologika gegenüber konventionellen Systemtherapeutika darf als Gruppeneffekt angesehen werden. In den Stellungnahmen zu Secukinumab im September 2015 und Ixekizumab im Juni 2017 hatte der BVDD bereits unmissverständlich darauf hingewiesen, dass diese Ergebnisse für jeden Fachkundigen unzweifelhaft zu erwarten und vorher zu sagen waren. Sie decken sich mit unseren Erfahrungen bei der täglichen Behandlung unserer Patienten</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(interne Evidenz). Aus ökonomischen Gründen, aber vor allem unter ethischen Gesichtspunkten sollte in Zukunft auf Vergleichsstudien zu Fumaderm und Methotrexat verzichtet werden. Dennoch verweist das IQWiG hier auf fehlende Daten.</p> <p>Wir fordern auch den Deutschen Ethikrat dazu auf, Arzneimittelstudien am Menschen, deren Ergebnisse unfraglich vorher zu sehen sind und die keinen medizinischen Nutzen ergeben, sondern ausschließlich aus preisregulatorischen Erwägungen stattfinden, in Zukunft zu verbieten und kein positives Votum zu erteilen!</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.1 Abs. 3	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Zitat: „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.“</p> <p>Stellungnahme: Sowohl in der Klinik, aber auch im Bereich der Mitglieder unseres Berufsverbandes, also der Niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen, die unmittelbar in die Versorgung der an Psoriasis-Erkrankten beteiligt sind, gibt es in Deutschland eine größere Zahl bekannter Expertinnen und Experten, die durch ihre Tätigkeiten in den Praxen und in den regionalen Psoriasis-Netzen weithin bekannt sind. Zudem betreiben viele Versorger-Schwerpunktpraxen auch Studienzentren und sind dadurch im Rahmen der klinischen Forschung mit den antipsoriatischen Systemtherapeutika schon vor deren Zulassung gut vertraut. Bei der Durchsicht des aktuellen, aber auch der vorherigen IQWiG-Berichte, muss leider festgestellt werden, dass die Einbeziehung deren Expertise unbedingt erforderlich gewesen wäre, denn letztlich sollte es doch bei einer Nutzenbewertung nicht um spitzfindige Statistikinterpretationen, sondern um für die praktische Nutzung der</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arzneimittel am Patienten gehen. Aus den Erfahrungen des Experten beim IQWiG-Verfahren für Secukinumab muss aber die fehlende Transparenz im Hinblick auf das Verfahren insgesamt bemängelt und der fehlende Zugang zu gutachtenrelevanten Informationen im Rahmen der Gesamtbegutachtung kritisiert werden, so dass bei der derzeitigen Verfahrensweise der BVDD auch keinem seiner Mitglieder die Mitwirkung an dem derzeitigen Procedere empfohlen kann. Hier bedarf es aus Sicht des Berufsverbandes zunächst einer grundlegenden Änderung der Verfahrensweise im Allgemeinen (ungeachtet der o.a. Forderung, dass diese speziellen Vergleiche von modernen Biologika mit konventionellen Therapeutika unethisch sind).</p>	
4.2	<p>Zitat: „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“</p> <p>Stellungnahme: Ich verweise erneut auf unsere bereits im Juni ausgeführten Fakten: Die Fototherapie (UV-Therapie) ist per se keine</p>	<p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>systemische Therapie! Auch die Leitlinie spricht von systemischer Therapie oder Fototherapie. Bei der Fotochemotherapie sind lokale PUVA und systemische PUVA zu unterscheiden. Im ambulanten Bereich wird ganz überwiegend eine lokale Fotochemotherapie, meist als Bal-neofototherapie durchgeführt. Indikation für eine Fototherapie ist nach Leitlinie die mittelschwere, nicht die schwere Psoriasis. Auch die fotobiologischen Daten zur oralen PUVA-Fototherapie sprechen gegen die Wirkung als „Systemtherapie“.</p> <p>Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass sowohl die ambulante Fotochemotherapie, wie auch die alleine Fototherapie in Deutschland nicht flächendeckend angeboten werden und somit nicht jedem Patient als Option (ungeachtet der zeitlichen Belastung für Patienten im Arbeitsprozess oder bei Kinderbetreuung) überhaupt zur Verfügung steht.</p>	<p>vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren in Form der Photosoletherapie bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer klinischen Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.</p>
2.6.2.4 .3	<p>Zitat: „Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.“ und Zitat: „Dieser Vergleich ist aufgrund der jeweils zu kurzen Behandlungsdauer für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet.“</p> <p>Stellungnahme: In der praktischen Versorgung stellt aus Patienten- wie Arztsicht jeder gewonnene Tag an Beschwerdereduktion mit einhergehender Besserung der Lebensqualität einen Wert dar, insbesondere auch</p>	<p>Im Rahmen der vorliegenden chronischen Erkrankung wird zur Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Daher kann der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schon in der Induktionstherapie. In der täglichen Realität sind auch Verbesserungen bereits nach einer Dauer von 8, 12 oder 16 Wochen wichtig für die Patienten-Adhärenz, daher sollten grundsätzlich auch solche Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden.</p>	<p>Brodalumab gegenüber Fumarsäureester aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p>
<p>2.6.2.4 .3</p>	<p>Zitat: „Der primäre Endpunkt für den Vergleich Brodalumab versus Ustekinumab war PASI 100.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Wie bereits in vorherigen Verfahren ausgeführt, ist seit Einführung der Biologika eine Verbesserung der Hautveränderungen um mindestens von 50% (PASI50-Reduktion) als Minimalziel relevant. Mit Zulassung besser wirksamer und neuerer Biologika ist der Anspruch auf eine Verbesserung von mindestens 75% gestiegen. Erst seit wenigen Jahren sind in Studien aufgrund der sehr leistungsfähigen Medikamente Angaben zu einer Reduktion der Hautveränderungen von 90% in mengenmäßig relevanten Patientengruppen zu finden. Sowohl für die Versorgung als auch nach unserer Leitlinie sind bis heute diese Werte versorgungsrelevant. Deshalb sollten diese Ergebnisse auch für die Beantwortung der Frage eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Insbesondere der schnelle Wirkeintritt stellt für die Patienten einen</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zusätzlichen Nutzen dar. Die Auswahl des Parameters PASI100-Reduktion ist versorgungsfern und würde fatale Signale für das Gesundheitssystem nach sich ziehen.</p> <p>Aus der versorgerischen Perspektive muss nochmals entschieden darauf hingewiesen werden, dass die vom IQWiG getroffene Wahl von PASI100 als primärem Endpunkt unzweckmäßig, nicht patientengerecht und unrealistisch ist. Obwohl in vorherigen Stellungnahmen und GBA-Anhörungen bereits mehrfach ausgeführt, zeigt sich das IQWiG hier konsequent uneinsichtig und wenig lernfähig. Ich verweise hier nochmals auf die klinische Expertise der mit der Behandlung von Schuppenflechte befassten Kolleginnen und Kollegen und der vorliegenden Daten der internationalen Literatur. Zutreffend sind vielmehr folgende (bereits berichtete) Sachverhalte:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) PASI 75 und PASI 90 sind gleichermaßen patientenrelevante Endpunkte b) In praxi wird von Patienten der Unterschied zwischen PASI 90 und PASI 100 im Sinne des Therapienutzens nur marginal oder gar nicht erlebt c) Die Konkordanz zwischen einer Besserung des Gesamt-PASI und Besserungen in sensitiven Arealen wie Genitalien oder sichtbare Zonen ist hoch, die patientenberichteten Nutzen bei Betroffenheit dieser Zonen unter Besserung des PASI ebenfalls. 	

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassung:</p> <p>In Vertretung der niedergelassenen Hautärztinnen und Hautärzte, die mit der Betreuung und Behandlung der an Psoriasis-Erkrankten betraut sind und als Leiter einer Spezialpraxis für Psoriasis im Psoriasis-Praxisnetz Süd-West muss der vorliegende IQWiG-Bericht dahingehend kritisiert werden, dass wie in den Vorberichten zu den anderen Substanzen des IL17-Pathways abermals versucht wurde, mit biomathematischen Pseudoargumenten den Nutzen einer Substanz abzuwerten ohne dabei ausreichende Kenntnis im Versorgungsalltag der Erkrankung vorweisen zu können. Dabei ist der grundsätzliche Zusatznutzen einer Biologika-Therapie versus konventioneller Therapie mittlerweile jedem Laien offensichtlich, ganz zu schweigen vom Wirkpotential der Substanzen des IL17-Pathways (Biologika der 4. Generation).</p> <p>Um in der Nomenklatur des IQWiG zu bleiben: die Studiendaten und die bereits vorliegenden Erfahrungen aus der täglichen Anwendung belegen für die Substanz Brodalumab aus Sicht der versorgenden Ärztinnen und Ärzte einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber den Biologika der 2. und 3. Generation, wie auch konventionellen Systemtherapeutika wie FSE und MTX (während der IQWiG-Bericht hinsichtlich der Versorgung abermals einen „geringeren Nutzen“ ausweist).</p>	

Literaturverzeichnis nicht erforderlich.

5.13 Stellungnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), PsoNet e.V. und Nationale Versorgungskonferenz zur Psoriasis

Datum	21.12.2017
Stellungnahme zu	Brodalumab IQWiG Bericht A17-42
Stellungnahme von	Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland Nationale Versorgungskonferenz zur Psoriasis Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Psoriasis vulgaris ist eine mit 2,5 % Prävalenz häufige und für viele Betroffene und ihre Angehörigen äußerst belastende chronisch-entzündliche Erkrankung der Haut, die sich auch an vielen weiteren Zielorganen als Komorbidität manifestieren kann (Augustin [1,15]). Etwa 20% der Patientinnen und Patienten in dermatologischer Versorgung weisen zudem eine Psoriasis-Arthritis auf. Die Komorbidität für kardiovaskuläre, metabolische und autoimmunologische Erkrankungen sowie Depression ist signifikant und etwa um den Faktor zwei gegenüber den Betroffenen erhöht, dies bei hohem klinischen Schweregrad noch stärker (Augustin 2014 [4], Augustin 2010 [5,6]). Entsprechend hoch sind auch die Krankheitskosten der schweren Psoriasis (Sohn [2]).</p> <p>Etwa 20 % der Betroffenen in der Versorgung haben eine mittelschwere bis schwere Form der Erkrankung, wobei der Schweregrad international meist über einen überschwelligen objektiven (PASI) wie auch subjektiven Schweregrad (DLQI) definiert wird. Diese Parameter – und damit sowohl die objektive wie die subjektive Krankheitslast - sind auch Bestandteil des konsentierten Satzes an Qualitätsindikatoren [9] und der Nationalen Versorgungsziele zur Psoriasis [7,13]. Die Einbussen an Lebensqualität können erheblich sein [15] und übertreffen die vieler anderer chronischer Krankheiten (Rapp, [3]).</p> <p>Die WHO stufte in ihrer Resolution vom 23.5.2014 Psoriasis als eine von fünf besonders versorgungsrelevanten, nicht-ansteckenden Erkrankungen (Non-communicable diseases) ein [14]). In ihrem „Psoriasis Global Report 2016“ weist die WHO auf das weltweite Problem der Stigmatisierung und fehlenden Ernstnahme dieser Erkrankung trotz häufig sehr hoher Krankheitslast hin [12]). Sie betont die Notwendigkeit eines weltweit gerechten Zuganges zu einer</p>	

Stellungnehmer: Prof. Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>leitliniengerechten, zeitgemäßen Versorgung und fordert die Mitgliedsstaaten zur aktiven Unterstützung gegen Stigmatisierung und für mehr Versorgungsqualität auf.</p> <p>Gemäß der deutschen AWMF-S3-Leitlinie wie auch der analogen europäischen Leitlinie besteht für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis der Haut grundsätzlich eine Indikation für eine systemische Therapie, für die in Deutschland derzeit 14 Wirkstoffe zu Verfügung stehen. Die Phototherapie (UV-Therapie) mit ihren Varianten wie Schmalspektrum-311- und PUVA-Therapie wird ebenfalls in ausgewählten Fällen empfohlen, stellt aber keine Systemtherapie dar.</p> <p>Mit Brodalumab tritt ein weiterer monoklonaler Antikörper zur Versorgung der mittelschweren und schweren Psoriasis vulgaris in die Versorgung. Wenngleich sich die Versorgung in den letzten zehn Jahren in Deutschland erheblich verbessert hat [7-11], verbleiben auch heute noch viele der schwer betroffenen Patienten in unzureichender, nicht leitlinienkonformer Versorgung. Im Verlaufe von inzwischen zwölf Jahren Einsatz der Biologika verschiedener Wirkprinzipien (TNF-alpha-Antagonisten, IL-12/23-Blocker, IL-17-Blocker) hat sich zudem gezeigt, dass viele Patienten trotz initial guter Wirksamkeit im Mehrjahresverlauf auf viele der Präparate nicht mehr ausreichend ansprechen und nach den Daten des Deutschen Psoriasis-Registers PsoBest [16] wie auch des Schweizer Registers SDNTT [18] die Anzahl von Vielfachversagern zunimmt. Vor diesem Hintergrund ist der Eintritt von Brodalumab in die Versorgung zu begrüßen, da hier ein neues Wirkprinzip, die Blockade des IL-17-Rezeptors erstmals als target eingesetzt wird. Wenngleich mit Secukinumab und Ixekizumab bereits zwei IL-17-(Zytokin-)Antagonisten vorliegen, kommt Brodalumab durch seinen anderen Wirkansatz („mode-of-action“: Rezeptor- statt Molekülblockade mit Neutralisierung weiterer Zytokine im Vergleich zu IL-17 Antagonisten,</p>	

Stellungnehmer: Prof. Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[21] ein zusätzliches Potential zu.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Augustin in Vertretung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Regionalen Psoriasisnetze in Deutschland (PsoNet) sowie als Sprecher der Nationalen Versorgungskonferenz zur Psoriasis im vorliegenden Anhörungsverfahren Stellung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1	<p>Zitat: „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.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Für die moderne Immuntherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis gibt es in Deutschland eine größere Zahl bekannter Expertinnen und Experten, die durch ihre Publikationen in internationalen Journalen sowie durch ihre Tätigkeiten u.a. in den regionalen Psoriasisnetzen weithin bekannt sind. Zudem sind viele der deutschen Psoriasis-Experten als Teilnehmer der internationalen klinischen Forschung mit den antipsoriatischen Systemtherapeutika schon bei Zulassung gut vertraut. Es ist zu bedauern, dass deren Expertise für den IQWiG-Bericht nicht genutzt wird. Es sei daher der Kommentar erlaubt, dass sich diese Experten nicht zuletzt wegen der fehlenden Transparenz des Expertenbeitrages im derzeitigen IQWiG-Verfahren und des fehlenden Zuganges zu gutachtenrelevanten Informationen gegen eine Gutachterschaft entscheiden. Aus Sicht der Fachgesellschaft</p>	

Stellungnehmer: Prof. Augustin

	<p>und der Experten in den Psoriasisnetzen sollte die Verfahrensweise hier grundlegend revidiert werden.</p>	
4	<p>Zitat: „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“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Wie bereits in den vorausgehenden Stellungnahmen zu Secukinumab und Ixekizumab ausgeführt, stellt die Fototherapie (= „UV-Therapie“) in keiner ihrer Anwendungsformen eine Systemtherapie dar. Dies gilt auch für die Variante der PUVA-Therapie, bei der die lichtsensibilisierende Substanz (Psoralen) oral zugeführt wird. Auch hier liegt eindeutig ein topisches, nicht systemisches Wirkprinzip vor. Dies wird insbesondere dadurch unterstrichen, dass die alleinige UV-Therapie topisch wirksam, die orale Gabe des Psoralens jedoch klinisch unwirksam ist und beide zusammen nur an UV-bestrahlten Arealen wirken. Auch die fotobiologischen Daten zur Psoriasis sprechen dagegen, dass bei der oralen PUVA-Behandlung ein nennenswerter systemischer Wirkeffekt vorliegt. Wir raten dringend dazu, in den Bewertungsverfahren von IQWiG und GBA von der impliziten oder expliziten Zuordnung der PUVA-Therapie zu den Systemtherapien Abstand zu nehmen. Insoweit ein Zulassungstext die Formulierung</p>	<p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren in Form der Photosoletherapie bzw. NB-UV-B-Bestrahlung mögliche und geeignete Therapieoptionen dar. Patientenindividuell kann es auch in Einzelfällen angezeigt sein, betroffene Hautareale mit phototherapeutischen Verfahren ergänzend zu einer systemischen Therapie zu behandeln (soweit dies gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert ist). Im Rahmen einer klinischen Studie könnte eine solche Option in beiden Armen eingesetzt werden. Demnach kommen diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Prof. Augustin

	<p>enthält „ ..angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.“, ist die Fototherapie nicht als systemische Therapie anzusehen.</p>	
5	<p>Zitat: „Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.“ und Zitat: „Dieser Vergleich ist aufgrund der jeweils zu kurzen Behandlungsdauer für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Aus Patientensicht stellt nach allen Studiendaten zu Patientennutzen jeder gewonnene Tag zusätzlicher Lebensqualität einen Wert dar, insbesondere auch in der Induktionstherapie. Auch Studien mit einer Dauer von 12 oder 16 Wochen sind daher grundsätzlich für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>Im Rahmen der vorliegenden chronischen Erkrankung wird zur Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Daher kann der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Brodalumab gegenüber Fumarsäureester aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p>
6	<p>Zitat: „Der primäre Endpunkt für den Vergleich Brodalumab versus Ustekinumab war PASI 100.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Wie bereits in den vorausgehenden Stellungnahmen zu Secukinumab und Ixekizumab mehrfach ausgeführt, ist der vom IQWiG gewählte Endpunkt PASI 100 für die Nutzenbewertung nicht sinnvoll. Zweckmäßiger wären stattdessen als Parameter PASI 75 und PASI 90 für die Bewertung des Nutzens, von denen PASI 75 zudem in den klinischen Studien zu Brodalumab der primäre Endpunkt war. Somit unterbleibt die hinsichtlich</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: Prof. Augustin

	<p>Patientenrelevanz und klinischer Bedeutung prioritäre Bewertung des Präparates Brodalumab. Die Gründe für die notwendige Betrachtung von PASI 75 und PASI 90 als wichtigste patientenrelevante Endpunkte in der PASI-Systematik wurden in den vorausgehenden Stellungnahmen zu Secukinumab und Ixekizumab bereits hinreichend von uns ausgeführt (vgl. Stellungnahmen zu Secukinumab - 2015-06-01-D-167, Secukinumab - 2016-04-04-A15-53, Secukinumab - 2017-06-04-A-17-08, Ixekizumab - 2017-06-04-A-17-07). Es gibt nach aktueller Sachlage keinen Grund von dieser empfohlenen Vorgehensweise abzuweichen.</p>	
7	<p>Zitat: „ ... Psoralen und Ultraviolett A-Licht [PUVA]“</p> <p>Vgl. Kommentar zu S. 4</p>	
7	<p>Zitat: „Die Bildung der Teilpopulation durch den pU lässt sich jedoch nicht abschließend nachvollziehen.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Gründe für die fehlende Nachvollziehbarkeit der Teilpopulation im IQWiG-Bericht sind nicht nachvollziehbar. Die im Dossier vorgelegten Zuordnungen entsprechen dem Label.</p>	
7	<p>Zitat: „Der maßgebliche Grund hierfür ist, dass durch die Gestaltung der Rettungsphase der Studien eine mögliche systematische Benachteiligung des Ustekinumab-Arms vorhanden ist.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Vorgehensweise einer Re-Evaluation der Therapiearme nach 16 Wochen ist medizinisch sinnvoll, ebenso der protokollgeführte</p>	<p>Unter der Annahme, dass für die Patienten im Ustekinumab-Arm, die zu Woche 16 die Kriterien des Nicht-Ansprechens erfüllt haben, gemäß Fachinformation noch ein Ansprechen möglich ist, kann die</p>

Stellungnehmer: Prof. Augustin

	<p>Wechsel von Nicht-Respondern. Diese wurden – für beide Wirkstoffe - in der Endpunktanalyse nach unseren Informationen auch als Non-Responder geführt, was ebenfalls üblich und vertretbar ist.</p>	<p>Wertung dieser Patienten als Non-Responder zu einer Unterschätzung der Vergleichstherapie geführt haben. Um diesem theoretischen Umstand Rechnung zu tragen, hat das IQWiG Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen die Patienten, die in der Studie zu Woche 16 als Non-Responder gewertet wurden (19 % (AMAGINE-2) bzw. 23 % (AMAGINE-3) der Patienten), als Responder entsprechend der Ansprechraten im Brodalumab-Arm betrachtet wurden. Mit dieser Ersetzungsstrategie sollte die Robustheit der Endpunkte PASI, PSI und DLQI untersucht werden. Es ist davon auszugehen, dass durch die gewählte statistische Analyse des pharmazeutischen Unternehmers der größtmögliche Therapieeffekt von Brodalumab aufgezeigt wird, während die Sensitivitätsanalysen eine deutlich konservativere Abschätzung hierzu darstellen.</p>
<p>7</p>	<p>Zitat: „Zusammenfassend führen diese Gründe dazu, dass aus der Metaanalyse der Studien für die dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Siehe vorausgehenden Kommentar.</p>	
<p>8</p>	<p>Zitat: „Aufgrund des hohen Anteils der in den Auswertungen des pU nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten liegen für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Das IQWiG macht geltend, dass für die Bewertung u.a. der Nagelveränderungen keine hinreichende Datengrundlage gegeben sei, da zum Baseline-Zeitpunkt nur Teil der Patienten in beiden Beobachtungsgruppen eine Nagelbeteiligung gehabt hätten. Letzteres ist zutreffend, jedoch auch der Normalfall bei Psoriasis.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Augustin

	Vgl. hierzu auch die mündlichen Anhörungen zu den Vorgängen (Secukinumab - 2017-06-04-A-17-08, Ixekizumab - 2017-06-04-A-17-07) im GBA. Die konfirmatorische Analyse der NAPSII-Mittelwerte wie auch NAPSII 100-Werte wäre möglich und sinnvoll gewesen.	
10	<p>Zitat: „Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Nach unserer Auffassung liegt angesichts der vorgelegten Studiendaten ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wie er auch in analogen Bewertungen für Secukinumab und Ixekizumab festzustellen war.</p>	
11	<p>Zitat: „Phototherapie (Balneophototherapie, orales Psoralen und Ultraviolett A-Licht [orale PUVA], Schmalband Ultraviolett B-Licht [NB-UVB, 311nm])“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Siehe Kommentar S. 4</p>	
13	<p>Zitat: „Für die zu bewertende chronische Erkrankung wird jedoch eine Mindestdauer von 24 Wochen als notwendig erachtet.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Siehe Kommentar zu S. 5</p>	
19	<p>Zitat: „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</p>	

Stellungnehmer: Prof. Augustin

	<p>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.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Vgl. vorausgehende Kommentare: Nach unserem Verständnis wurden die Patienten mit fehlender Response zu Woche 16 durchaus in die Auswertung aufgenommen.</p>	
22	<p>Zitat: „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.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Diese Einengung insbesondere im Brodalumab-Arm ist nicht nachvollziehbar. Wir empfehlen hier eine Revision.</p>	<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, die sowohl während der Induktions- als auch während der Erhaltungsphase zulassungskonform mit Brodalumab (210 mg alle 2 Wochen) behandelt wurden. Für den Ustekinumab-Arm können grundsätzlich alle in die Studien eingeschlossenen Patienten berücksichtigt werden, da alle Patienten zulassungskonform behandelt wurden. Jedoch sind für die Bewertung des Zusatznutzens der Patientenpopulation B nur jene Patienten aus dem Ustekinumab- und dem Brodalumab-Arm der Studien relevant, bei denen systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA unzureichend angesprochen haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert waren. Diese für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation entspricht etwa 14,6 % der im Brodalumab-Arm und 51,2 % der im Ustekinumab-Arm randomisierten Patienten.</p>

Stellungnehmer: Prof. Augustin

23	<p>Zitat: „Remission gemessen über PASI 100“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Nochmals der Hinweis, dass als klinische Endpunkte PASI 75 und PASI 90 zu bevorzugen wären.</p>	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>
25	<p>Zitat: „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.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Vgl. Kommentar zu S. 7</p>	
33	<p>Zitat: „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).“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Nur der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass PASI nicht nur Rötung, Dicke und Schuppung erfaßt, sondern diese in Verbindung mit dem Flächenbefall; ein Hinweis zu letzterem fehlt.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Augustin

33	<p>Zitat: „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.“ . und</p> <p>Zitat: „In der Gesamtpopulation lag er im Bereich zwischen 17 und 18 Punkten und damit tendenziell eher in einem nicht schwerwiegenden Bereich“</p> <p>Stellungnahme: Die Frage nach einer „schwerwiegenden“ Form der Psoriasis wird nach allen Leitlinien auf Patientenlevel über die Kombination aus objektiver und subjektiver Belastung getroffen (vgl. „rule of tens“ [20]). Die Annahme, dass ein Bereich zwischen 17 und 18 Punkten eher „in einem nicht schwerwiegenden Bereich“ liege, kann daher ohne Angaben über die subjektive Betroffenheit der Patienten (z.B. gemessen mit dem DLQI) nicht getroffen werden.</p>	
33	<p>Zitat: „zudem im Mittel bei 3,4 - 3,5 und damit im Bereich mittelschwer.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Der Parameter sPGA bezieht sich auf eine „typische“ Läsion der Erkrankung, nicht auf den Gesamtbefall des einzelnen Patienten mit Psoriasis, und wird lediglich als technische Hilfe in Studien eingesetzt. Er ist nicht geeignet, Aussagen über den Schweregrad der Psoriasis abzuleiten.</p>	
33	<p>Zitat: „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.“</p> <p>Stellungnahme:</p>	

Stellungnehmer: Prof. Augustin

	<p>In dieser Ausführung lässt das IQWiG erkennen, dass es die vorliegende Indikation „schwere Psoriasis“ einer nicht schwerwiegenden Kategorie zuordnet und damit ein höheres Maß an Nutzen aufgrund der fehlenden Krankheitslast ausschließt. Dies ist eine nicht nur unzutreffend, sondern für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis grundsätzlich benachteiligende Einstufung. Die mit Biologika behandelten Patienten mit schwerer Psoriasis weisen vielmehr äußerst starke Krankheitslast auf (vgl. allgemeine einleitende Bemerkung), die nach allen Studiendaten ebenso stark oder stärker als viele andere chronische Erkrankungen und Tumorleiden sind.</p>	
S. 53/54	<p>Zitat: „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:</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Prof. Augustin

<p>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.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Wie vorausgehend bereits ausgeführt, ist die vom IQWiG getroffene Wahl von PASI100 als primärem Endpunkt unzweckmäßig und nicht patientengerecht. Die vorgebrachte Begründung (“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“) ist irreführend und stimmt weder mit klinischer Erfahrung noch mit den vorliegenden Daten der internationalen Literatur überein. Zutreffend sind vielmehr folgende Sachverhalte:</p> <ul style="list-style-type: none">d) PASI 75 und PASI 90 sind gleichermaßen patientenrelevante Endpunktee) In praxi wird von Patienten der Unterschied zwischen PASI 90 und PASI 100 im Sinne des Therapienutzens nur marginal oder gar nicht erlebtf) Die Konkordanz zwischen einer Besserung des Gesamt-PASI und Besserungen in sensitiven Arealen wie Genitalien oder sichtbare Zonen ist hoch, die patientenberichteten Nutzen bei Betroffenheit dieser Zonen unter Besserung des PASI ebenfalls.g) Die Unzulänglichkeiten der PASI-Systematik gelten auch für PASI 100. So verbleibt bei PASI 100 eine erhebliche Unsicherheit über das tatsächliche Fehlen jeglicher Symptome; denn es geben ca. 20% der Patienten mit PASI 100 immer noch Symptome an.	<p>Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>
--	--

	<p>Ergänzende Zusammenfassung aus der Stellungnahme „Stellungnahme - Augustin - Secukinumab - 2015-06-01-D-167“:</p> <p>Aus den folgenden Gründen sind PASI90 und PASI75 als wichtigste patientenrelevante Kriterien des klinischen Outcomes bei Psoriasis heranzuziehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wenngleich die absoluten DLQI- und PASI-Werte in vielen Studien nicht oder nur mäßiggradig korrelierten, fanden sich in den meisten Studien hinreichende Korrelationen zwischen den Differenzen unter definierten Therapien, etwa $R^2=0.8055$ in der Metaanalyse von Mattei et al. ¹; eine vergleichbare Korrelation fand sich auch in zahlreichen anderen Arbeiten, erwähnt sei unter etwa 50 Publikationen nur das Paper von Norin et al. ² 2. Die von den Arzneimittelbehörden EMA und FDA empfohlenen und fast ausschließlich verwendeten Endpunkte in der klinischen Forschung sind unter den PASI-Outcomes PASI75 und PASI 90³. Zitat aus der EMEA-guidance: „In general, the best evidence of efficacy is the percentage of patients who achieve the result of „clear or almost clear“ (PASI>90%) on treatment. In studies enrolling severe patients, patients who achieve the result of “mild” (PASI>75%) may also be considered as responders if defined prospectively“. 3. PASI75 ist in der klinischen Forschung der Psoriasis der mit Abstand am häufigsten eingesetzte primäre Endpunkt, wie eine Recherche vom 10.09.2015 in clinicaltrials.gov ergab: In den k=288 gelisteten klinischen Studien zur 	
--	---	--

¹ Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar;28(3):333-7.

² Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. Br J Dermatol. 2012 Apr;166(4):797-802

³ EMEA GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. EMEA/CHMP/EWP/2454/02, 2004

	<p>Systemtherapie der Psoriasis, in denen PASI ein Endpunkt war, wurde in über 200 Studien PASI75 als primärer Endpunkt verwendet⁴. PASI90 kam überwiegend als sekundärer Endpunkt vor, PASI100 wurde in keiner der Studien als Endpunkt benannt.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Die internationalen Therapieleitlinien zur Psoriasis vulgaris bewerten die Effektivität der Psoriasismedikation mit PASI 75 und PASI 90⁵⁶. 5. Das europäische Konsensuspapier zu den Therapiezielen bei Psoriasis definiert PASI75 als Parameter eines hinreichenden therapeutischen Nutzens². In Verbindung mit der Erfassung der Lebensqualität wird sogar PASI50 in der Induktionstherapie als Zielkriterium herangezogen. 6. In keiner bisher publizierten Leitlinie und in keinem Konsensuspapier zur Psoriasismedikation wurde hingegen bisher PASI100 als primärer patientenrelevanter Endpunkt bei Psoriasis definiert. 7. Die vom IQWiG zitierte Publikation Schäfer et al.⁷ ist offenbar missverstanden worden. Im Kern weist sie darauf hin, dass Patienten mit PASI75 weit überwiegend einen subjektiven therapeutischen Nutzen und eine hohe Therapiezufriedenheit aufweisen, dies umso mehr bei PASI90. PASI100 wurde hier nicht untersucht, da klinisch und wissenschaftlich nicht etabliert. 8. Auch die deutsche S3-Leitlinie [1] wurde nicht richtig 	
--	---	--

⁴ www.clinicaltrials.gov; de novo-Recherche vom 10.09.2015; Suchbegriffe: (psoriasis AND systemic treatment AND PASI) NOT Arthritis

⁵ Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.

⁶ Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.

⁷ Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franke N, Augustin M: Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. Eur J Dermatol. 20(1), 62-67, 2010

	<p>wiedergeben, wenn aus dieser geschlossen wird, dass das generelle Ziel kompletter Abheilung gleichbedeutend mit einem sinnvollen Endpunkt PASI100 sei.</p> <p>9. Die Metaanalyse von Mattei et al. [7] konkludiert gleichlautend: „Both approaches to the DLQI and PASI correlation suggest ... that a PASI 75 is a meaningful cut-off based on the MCID and banding method proposed by Finlay.“</p> <p>10. In der klinischen Versorgung wäre es fehlerhaft, Patienten bei Nicht-Erreichen des PASI100 zwingend auf eine andere Therapie umzustellen, da bereits bei PASI75 über 80% und bei PASI90 über 95% der Patienten einen hinreichenden Nutzen empfinden. Die Orientierung am PASI100 würde hier den Patienteninteressen deutlich entgegenstehen oder sie durch vorschnelle Therapiewechsel sogar unbillig gefährden.</p> <p>11. Auch im internationalen Kontext ist PASI90 der Entscheidungsstandard⁸.</p> <p>Hervorzuheben ist auch eine aktuelle Arbeit zur Frage der patientenrelevanten Outcomes aus dem Deutschen Psoriasisregister PsoBest, die dem IQWiG bisher nicht vorlag⁹. An 2534 Patienten wurde hier mittels Ankervariablen gezeigt, dass nach 3 und nach 6 Monaten Beobachtungszeit 87% der Patienten bei PASI75 und 98% der Patienten bei PASI90 einen relevanten Nutzen der Behandlung erlebten. Dieser Anteil unterschied sich zwischen PASI90 und PASI100 nicht. Der Anteil an Patienten mit DLQI 0-1 als Marker einer nicht eingeschränkten Lebensqualität war zu den gleichen Zeitpunkten zwischen Patienten, die PASI90 erreichten, und denen mit PASI100 ebenfalls nicht unterscheidbar.</p>	
--	--	--

⁸ Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.

⁹ Augustin M, Thaci D, Rustenbach S, Mrowietz U, Gutknecht M, Radtke M, von Kiedrowski R, Spehr C, Reich K. Patient relevance of clinical and patient-reported outcomes in psoriasis: evidence from the German psoriasis registry PsoBest. Submitted 9/2015

	<p>Insgesamt wird somit der Unterschied von PASI90 und PASI100 von den Patienten offenbar subjektiv nicht wahrgenommen. Dies überrascht nicht, wenn man bedenkt, dass PASI90 und PASI 100 bei einem vergleichsweise groben Composite Score nur um wenige Prozent oder sogar darunter voneinander abweichen. Die Interrater-Reliabilität übertrifft dabei die Unterschiede in den Grenzbereichen bei weitem, etwa zwischen z.B. 99% PASI-Besserung (=PASI90) und 100% PASI-Besserung (=PASI100). Derart feine klinische Differenzen finden in der Lebensqualität, gemessen am DLQI, kein Korrelat und werden von Patienten nach allen vorliegenden Daten nicht wahrgenommen.</p> <p>Zusammenfassend gibt es eine hohe Argumentationsdichte dafür, PASI75 und PASI90, in keinem Falle aber PASI100 als primären Endpunkt in der Bewertung des patientenrelevanten therapeutischen Zusatznutzens einzusetzen.</p>	
S. 57	<p>Zitat: „Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ciclosporin stellen eine geringfügige Überschätzung dar, da der pU einen zu niedrigen Herstellerrabatt ansetzt. Auch für Methotrexat liegt eine geringfügige Überschätzung der Arzneimittelkosten vor, da der pU hier nicht den Herstellerrabatt berücksichtigt.</p> <p>Die Arzneimittelkosten für Infliximab stellen eine deutliche Überschätzung dar, da für den Wirkstoff günstigere Präparate zur Verfügung stehen und der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße für seine Berechnungen angesetzt hat. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Infliximab plausibel.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Menschen mit Psoriasis haben in Deutschland nach den Daten des Deutschen Psoriasis-Registers (ca. n=7.400) ein mittleres Gewicht von 86,5 kg [16], was durch die multizentrischen Studien der Routineversorgung bestätigt wird [17,18]. Wir empfehlen nochmals, bei den gewichtsabhängig dosierten Arzneimitteln statt</p>	

	theoretischer die realen relevanten Verbrauchsdaten und Kosten anzusetzen.	
--	--	--

Verwendete Literatur im allgemeinen und kommentierenden Teil

- 1 Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. *Br J Dermatol* 2011; 165 (4): 865-873.
- 2 Sohn S, Schoeffski O, Prinz J, Reich K, Schubert E, Waldorf K, Augustin M: Cost of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Germany: A Multicenter Cost-of-Illness Study. *Dermatology* 2006; 212: 137-144.
- 3 Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.
- 4 Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke MA: Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. Hamburg: PsoNet - Regionale Psoriasisnetze in Deutschland 2014. ISBN: 978-3-00-043464-8
- 5 Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M: Co-Morbidity and Age-Related Prevalence of Psoriasis – Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (2): 147-151.
- 6 Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I: Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. *Br J Dermatol* 2010; 162 (3): 633-636.
- 7 Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maaßen D, Mrowietz U, Reich K, Reusch M, Strömer K, Thaçi D, von Kiedrowski R, Radtke MA. The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. *Arch Dermatol Res.* 2016 Apr 5 (ePub first)
- 8 Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Rustenbach SJ, Schaefer I, Radtke M: Versorgungsqualität der Psoriasis vulgaris in Deutschland - Ergebnisse der Nationalen Versorgungsstudie PsoHealth 2007 [Quality of Psoriasis Care in Germany – Results of the National Study PsoHealth 2007]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 (8): 640-646.
- 9 Radtke MA, Reich K, Blome C, Kopp I, Rustenbach SJ, Schaefer I, Augustin M: Evaluation of Quality of Care and Guideline-compliant Treatment in Psoriasis: Development of a New System of Quality Indicators. *Dermatology* 2009; 219 (1): 54-58.
- 10 Augustin M, Schaefer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M: Systemische Glukokortikosteroide bei Psoriasis – Versorgung jenseits der S3-Leitlinie [Systemic Treatment with Corticosteroids in Psoriasis - Health Care Provision far beyond the S3- Guidelines]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (10): 833-839.
- 11 www.psonet.de; letzter Zugriff: 02.12.2017
- 12 WHO 2016. Global report on psoriasis. WHO Library Cataloguing Publication Data. ISBN 978 92 4 156518 9.
- 13 www.versorgungsziele.de; letzter Zugriff: 02.12.2017
- 14 WHO: World Health Assembly resolution WHA67.9 vom 24.05.2014
- 15 Augustin M, Krueger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K: Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study in Germany. *Dermatology* 2008; 216 (4): 366-372.
- 16 Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, Kiedrowski Rv, Rustenbach SJ, Purwins S, Reich K: German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, methodology and first baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (1): 48-57.

- 17 Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, Augustin M, Radtke MA. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. *Dermatology*. 2015;231(3):231-8.
- 18 Maul JT, Djamei V, Kolios AGA, Meier B, Czernielewski J, Jungo P, Yawalkar N, Mainetti C, Laffitte E, Spehr C, Anliker M, Streit M, Augustin M, Rustenbach S, Conrad C, Hafner J, Boehncke WH, Borradori L, Gilliet M, Itin P, French LE, Häusermann P, Navarini AA. Efficacy and Survival of Systemic Psoriasis Treatments: An Analysis of the Swiss Registry SDNTT. *Dermatology*. 2016;232(6):640-647.
- 19 Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, Fakharzadeh S, Goyal K, Calabro S, Langholff W, Chavers S, Naessens D, Sermon J, Krueger GG. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jul;30(7):1148-58.
- 20 Finlay A: Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol* 2005 (152), 861–867
- 21 Beringer A, Noack M, Miossec P. *Trends Mol Med*. 2016;22(3):230-41

Verwendete Literatur im zusätzlichen Teil

- 1 Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):333-7.
- 2 Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):797-802
- 3 EMEA GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. EMEA/CHMP/EWP/2454/02, 2004
- 4 www.clinicaltrials.gov; de novo-Recherche vom 10.09.2015; Suchbegriffe: (psoriasis AND systemic treatment AND PASI) NOT Arthritis
- 5 Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.
- 6 Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.
- 7 Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M: Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol*: 120(1), 62-67, 2010
- 8 Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4.
- 9 Augustin M, Thaci D, Rustenbach S, Mrowietz U, Gutknecht M, Radtke M, von Kiedrowski R, Spehr C, Reich K. Patient relevance of clinical and patient-reported outcomes in psoriasis: evidence from the German psoriasis registry PsoBest. Submitted 9/2015

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Brodalumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Januar 2018

von 11.14 Uhr bis 12.20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Sellenthin
Frau Tobias

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Herr Dr. Diemert
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Herrmann
Frau Dr. Oefner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Mensch
Herr Dr. Dr. Wegner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **LEO Pharma GmbH:**

Herr Dr. Hutt
Herr Dr. Macheleidt
Herr Dr. Schwenke
Frau Dr. Songür-Reckziegel

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Kurzawa
Frau Pfarr

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma AG:**

Herr Dr. Manrique
Herr Dr. Wimmer

Angemeldeter Teilnehmer Direktor des Instituts für Versorgungsforschung in der Dermatologie und den Pflegeberufen (IVDP) UK Hamburg-Eppendorf UKE

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Rybak
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer des **Bundesverbandes der Deutschen Dermatologen (BVD):**

Herr Dr. von Kiedrowski

Beginn der Anhörung: 11.14 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, das ging jetzt doch schneller als erwartet mit dem Umzug. Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses; 8. Januar ist noch früh genug, um Ihnen allen noch ein gutes und frohes Neues Jahr zu wünschen. Danke, dass Sie da sind, unter Umständen Ihren Skiurlaub oder sonstige Aktivitäten unterbrochen haben. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Brodalumab zur Behandlung der Plaque Psoriasis, Nutzenbewertung. Gegenstand des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 1. Dezember 2017, die Ihnen bekannt ist, die Ihnen auch vorliegt und zu der Sie in länglichen Stellungnahmen bereits Position bezogen haben.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer LEO Pharma Herr Dr. Hutt, dann Herr Dr. Macheleidt, Herr Dr. Schwenke – ach ja, auch wieder da! Ein besonders frohes Neues Jahr – und Frau Dr. Songür-Reckziegel. Dann müssten da sein für AbbVie Frau Sellenthin – immer noch an der gleichen Stelle – und Frau Tobias, Herr Dr. Diemert und Frau Dr. Sickold für Almirall, Herr Dr. von Kiedrowski für den Berufsverband der Deutschen Dermatologen, Frau Dr. Hermann und Frau Dr. Oefner für Bristol-Mayers Squibb, Herr Dr. Rybak und Herr Dr. Wilken für den BPI, Herr Professor Augustin, den habe ich gesehen, Herr Dr. Dr. Wegner und Herr Mensch für Janssen-Cilag, Frau Dr. Kurzawa und Frau Pfarr für Lilly, Herr Dr. Manrique und Herr Dr. Wimmer für Novartis Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner für den vfa. – Sind alle aufgerufen, die hier sitzen? – Nein, Herr Bahr für Medac.- Heute läuft es irgendwie nicht richtig, merken Sie es? Wobei, wir fangen an. Zuerst haben wir die zwei Kameraden rechts – Sie stehen drauf, ich war nur zu blöd; nur, dass es im Protokoll festgehalten ist, damit es auch nicht der Geschäftsstelle zum Negativum gereicht. Ich wollte schon sagen: Wir fangen jetzt so langsam an und dann wird immer einer vergessen.

Wir sind heute, wie gesagt, im frühen Nutzenbewertungsverfahren. Wir führen Wortprotokoll wie immer; deshalb Mikrofon benutzen, Namen nennen, Institution, entsendende Organisation. Ich möchte gleich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zur einleitenden Stellungnahme geben. Zwei, drei Punkte würde ich gerne adressieren, die für uns wichtig sind: Zum einen ist die Frage, die hier auch sehr breit diskutiert worden ist, zu erörtern, wie die Zuordnung der Patienten zu den Patientenpopulationen zu bewerten ist; das ist klar einer der wesentlichen Punkte –, dann ist relativ relevant auch die folgende Frage: Wie ist der Umgang mit den Non-Respondern zu und nach Woche 16 zu bewerten? Dann sollten wir diskutieren über die von der EMA identifizierten Langzeitriskien, Infektionen, Neutropenien und die Entwicklung suizidaler Gedanken. Wie wird das eingeschätzt? Da würde mich insbesondere auch neben dem pharmazeutischen Unternehmer die Meinung der klinischen Experten interessieren. – Aber zunächst einmal Gelegenheit für den pU, einleitend Stellung zu nehmen. – Herr Dr. Hutt, bitte.

Herr Dr. Hutt (LEO): Vielen Dank. – Herr Hecken, meine Damen und Herren, guten Morgen und ein gesundes Neues Jahr! Herzlichen Dank für die Einladung und die Gelegenheit, zu unserem Brodalumab-Zusatznutzendossier Stellung nehmen zu dürfen. Lassen Sie mich bitte zunächst damit beginnen, Ihnen die Teilnehmer für LEO Pharma vorzustellen, die dann später auch entsprechend Ihre Fragen beantworten können. Da ist zu meiner Linken zuerst

Frau Dr. Nelgöl Songür-Reckziegel, zuständig bei LEO Pharma für die wissenschaftlichen und medizinischen Aspekte von Brodalumab, dann zur Rechten Herr Dr. Oliver Macheleidt, verantwortlich für Market Access und die Dossiererstellung sowie weiter rechts noch als biometrischer Experte Herr Dr. Carsten Schwenke von SCO:SiSS. Mein Name ist Hans-Joachim Hutt; ich vertrete die Geschäftsleitung der LEO Pharma GmbH.

Die LEO Pharma ist ein forschendes Pharmaunternehmen mit Hauptsitz in Dänemark und befindet sich vollständig in Stiftungsbesitz. Der unternehmerische Schwerpunkt liegt in der Dermatologie.

Auch wenn Sie wahrscheinlich schon viel über das Krankheitsbild der Schuppenflechte wissen, möchte ich zur besseren Einordnung der hohen Krankheitslast und der besonderen therapeutischen Bedeutung von Brodalumab einige Aspekte skizzieren. Psoriasis ist eine weit verbreitete immunvermittelte chronisch entzündliche Erkrankung, vornehmlich der Haut. Weltweit leiden rund 125 Millionen Menschen darunter; allein in Europa gibt es schätzungsweise etwa 14 Millionen Betroffene. Circa 20 Prozent der Patienten leiden unter der mittelschweren bis schweren Form der Schuppenflechte. Die Erkrankung ist mit erheblichen sozialen und psychischen Belastungen und mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen verbunden. Die Erkrankung ist chronisch, schmerzhaft, sichtbar und nicht heilbar. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität zeigt sich physisch, psychisch, sozial und auch bezüglich der Sexualität. Hinzukommen Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Übergewicht, Depression und eine Verkürzung der Lebenserwartung. Patienten mit Psoriasis entwickeln im Vergleich zu Menschen ohne Psoriasis häufiger depressive Symptome, Angst, und mit höherer Wahrscheinlichkeit Suizidgedanken. Das greift ja auch das auf, was Sie auch schon skizziert haben als Überschriften für die anschließende Fragerunde.

Trotz Therapie erreichen viele Patienten keine vollkommen oder nahezu erscheinungsfreie Haut. Der Bedarf an neuen, effektiven Therapieoptionen in der mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis ist daher weiterhin hoch. Die Psoriasis entsteht durch eine Fehlfunktion des angeborenen körpereigenen Abwehrsystems. Die Immunpathogenese ist zwar noch nicht vollständig geklärt, aber sowohl den Keratinozyten als auch den T-Zell-Lymphozyten kommt dabei eine zentrale Rolle zu. Das Immunsystem kommuniziert über spezialisierte Botenstoffe. Insbesondere das Zytokin IL-17 und seine Isoformen Interleukin 17a bis f spielen eine wichtige Rolle in der Entzündungsaktivität der Psoriasis. Mit der Bindung der Interleukin-17 an den Interleukin-17-Rezeptor wird die Entzündungsaktivität in den Keratinozyten verstärkt. Weitere proinflammatorische Faktoren werden ausgeschüttet und der sogenannte Entzündungsorkan in der Haut wird zusätzlich verstärkt. Der Angriff am Interleukin-17-Signalweg ist deshalb ein besonders vielversprechender Therapieansatz bei der mittelschweren bis schweren Psoriasis.

Brodalumab ist ein rekombinanter vollständiger humaner monoklonaler Antikörper, der sich mit hoher Affinität an den Zytokinrezeptor IL-17 bindet und damit die biologische Aktivität gleich mehrerer proinflammatorischer Botenstoffe, und zwar Interleukin-17a, Interleukin-17f und das heterodimäre Interleukin-17a/f und Interleukin-25 blockiert. Diese Rezeptorblockade führt zu einer sehr wirksamen Hemmung der mit der Psoriasis einhergehenden Entzündung und deren klinischen Symptome. Brodalumab ist der erste Antikörper, der direkt den Interleukin-17-Rezeptor blockiert im Unterschied zu Secukinumab und Ixekizumab, die Interleukin-17a inhibieren. Die Versorgungsrealität zeigt, dass verschiedene therapeutische Optionen und Wirkprinzipien notwendig sind, um langfristig die Aktivität der chronischen

Schuppenflechte erfolgreich kontrollieren zu können. Obwohl es mittlerweile einige wirksame Therapien gibt, bleiben folgende Herausforderungen bestehen: unzureichendes oder zu langsames Ansprechen, sekundärer Verlust des Therapieansprechens, inkomplette Erscheinungsfreiheit, die im Patientenalltag zu Scham und Stigmatisierung führen können.

Wie passt nun Brodalumab in diese Versorgungsthematik? Die Wirksamkeit von Brodalumab wurde mit einem umfangreichen Studienprogramm geprüft. Untersucht wurden insgesamt 5.679 Patienten mit mehr als 8.600 Patientenjahren. Die Phase-III-Studien AMAGINE 1 bis 3 umfassten mehr als 4.300 Patienten. Die Ergebnisse sind in hochrangigen Journals publiziert und zeigen konsistente Studienergebnisse, die aus unserer Sicht sehr gut die deutsche Patientensituation abbilden. In direkten Vergleichsstudien wurde gezeigt, dass der Wirkeintritt unter der Therapie mit Brodalumab signifikant schneller erfolgt als unter Ustekinumab. Mit Brodalumab konnten ebenfalls im Vergleich zu Ustekinumab doppelt so viele Patienten eine völlig erscheinungsfreie Haut, also PASI 100 in Woche 12 erreichen. Auch über 52 Wochen blieb der Therapieerfolg konstant. In allen drei AMAGINE-Phase-III-Studien verbesserte sich die Lebensqualität, gemessen am dermatologischen Lebensqualitätsindex DLQI; mehr als 56 Prozent der Patienten erreichten einen DLQI von 0 oder 1 unter der Therapie mit Brodalumab. Überdies kam es unter der Therapie mit Brodalumab in einem anderen Fragebogen zur Selbstbeurteilung dem Hospital Anxiety and Depression Scale zu einer signifikanten patientenrelevanten Verbesserung sowohl der depressiven Symptome als auch der Angstsymptome.

Seit September 2017 wird Brodalumab in der Versorgung in Deutschland eingesetzt. Die bisherigen Rückmeldungen von Patienten und Ärzten bestätigen im Sinne einer externen Validität das klinische Profil, also zum Beispiel schneller Wirkeintritt oder Therapieerfolg bei Versagen anderer Biologika. Auch die bislang erfolgten Gespräche mit Kostenträgern bestätigen das Interesse an dem einzigen Interleukin-17-Rezeptorblocker für die tägliche Praxis. Im Nutzendossier selbst haben wir Ergebnisse für die beiden vom G-BA definierten Teilpopulationen A1 und A2 dargestellt, das heißt für Patienten, für die eine systemische Therapie und/oder Fototherapie geeignet ist bzw. für Patienten, die nicht ausreichend auf diese Therapien ansprechen oder aber eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit vorlag. Zur Bewertung des IQWiG haben wir ausführlich schriftlich Stellung genommen.

Lassen Sie mich jetzt mündlich an dieser Stelle noch Folgendes zusammenfassen. Zunächst erfolgte die durch uns im Dossier vorgenommene Einteilung der Population A1 und A2 in sachgerechter Form entsprechend der Vorgaben des G-BA. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung von Brodalumab- bzw. Ustekinumab-Patienten, die eine Rettungstherapie erhalten haben, durch die Non-Responder-Analyse in beiden Gruppen gleich und war ebenso sachgerecht. Damit können die Hauptanalysen uneingeschränkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Für die Population A1 wurde ein indirekter Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Zeitraum Woche 12 bis 16 vorgelegt; er zeigt eine signifikant bessere Wirksamkeit, gemessen am PASI 90 und PASI 75 und eine bessere Verträglichkeit, gemessen an unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Schmerzen im Oberbauch und Abdominalschmerz. In der Population A2 wurde in der Metaanalyse der direkt vergleichenden Studien AMAGINE 2 und AMAGINE 3 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab eine signifikant bessere Wirksamkeit, gemessen anhand PASI 100, PASI 90, PASI 75 und PGA an krankheitsspezifischer Lebensqualität bei überwiegend vergleichbarer Verträglichkeit gezeigt. Drei Wochen nach Abgabe des Dossiers

wurde uns Secukinumab als zusätzliche zweckmäßige Vergleichstherapie bekanntgegeben. Um auch zu dieser zVT eine Aussage treffen zu können, haben wir für die Population A2 einen indirekten Vergleich durchgeführt und in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt. In diesem Vergleich ergab sich für Brodalumab eine signifikant höhere Wirksamkeit PASI 100 bei numerisch verbesserter Lebensqualität und vergleichbarer Verträglichkeit.

Insgesamt stellt Brodalumab eine Erweiterung des therapeutischen Portfolios im Sinne einer Schritttinnovation für beide Teilpopulationen dar, und zusammenfassend leiten wir für Brodalumab bezüglich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, insbesondere in der Teilpopulation A2, einen Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen her. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank Herr Hutt. – Fragerunde. Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte direkt auf die Einteilung der Teilpopulationen A1 und A2 eingehen, vor allem A2, und zwar ist es folgendermaßen: Wir haben hier in der Situation dieses Dossiers eine relativ komplette Studiensituation; am Anfang vier Arme, zwei davon randomisiert dass am Ende sechs Arme dabei herauskommen. Die Daten aus den Studien selber sind eigentlich für die Dossierbewertung nicht so richtig zu verwenden gewesen; einfach aufgrund dessen, wie die Arme zusammengesetzt waren. Dazu kommt die Aufteilung in zwei verschiedene Patientengruppen. Vor diesem Hintergrund sind wir besonders auf die Aussagen des Herstellers im Dossier angewiesen.

Das Dossier ließ leider an verschiedenen Stellen einige Fragen offen, die wir auch in unserer Dossierbewertung explizit adressiert haben; aber leider hat auch die Stellungnahme meines Erachtens nicht so richtig geholfen, diese offenen Fragen zu beantworten. Das eine ist bei der Festlegung der Teilpopulation A2, das sind ja Patienten, die entweder schon vorbehandelt waren, auf die sie unzureichend angesprochen haben oder die sie nicht vertragen haben, das heißt vorbehandelte Patienten, oder nicht vorbehandelte Patienten, die kontraindiziert waren.

Jetzt ist ein großer, also nicht großer, aber doch relevanter Teil der Patienten nicht vorbehandelt gewesen in der Population A2. Wenn man sich das anschaut, das heißt, es können eigentlich nur Patienten sein, die eine Kontraindikation haben. Wenn man sich die Ausschlusskriterien der Studie anschaut, dann sieht man, dass diese eigentlich relevanten Kontraindikationen Ausschlusskriterien in der Studie waren. Deshalb noch einmal die Frage, die wir auch schon in der Dossierbewertung beschrieben haben: Aufgrund welcher Kriterien, sprich erhobenen Daten, so nennen Sie es in Ihrer Stellungnahme, sind diese Patienten der Population A2 zugeschrieben worden und warum nicht der Population A1?

Das Zweite ist, dass ein größerer Anteil, 21 bis 31 Prozent der Patienten, bei denen, die eine Vortherapie hatten, bei dem die vorherige Therapie aber nicht versagt hat. Man kann jetzt unterscheiden zwischen Patienten, bei denen die Therapie unzureichend angesprochen hat und bei denen die Therapie versagt hat, das mögen zwar unterschiedliche Sachen sein, aber Sie nennen es selber so in Ihrem Dossier, deswegen nehmen Sie eine richtige Trennung auch nicht vor. Deswegen meine Frage: Aufgrund welcher Daten gehen diese Patienten wiederum in die Population A2 ein? Dann gibt es noch Patienten, die der Population A1 zugeordnet sind, aber schon eine Vorbehandlung gehabt haben. Da schreiben Sie in Ihrer Stellungnahme, das sind halt Patienten, die gut angesprochen haben. Da frage ich mich: Was bedeutet „gut angesprochen haben“? Denn in die Studie sind tatsächlich nur Patienten

eingeschlossen worden, die mindestens einen PASI von 12 hatten. Es ist halt die Frage: Ist das schon ein gutes Ansprechen? Wie definieren Sie das? Anhand welcher konkreten Daten kann man tatsächlich einteilen in „gut angesprochen“ oder „nicht gut angesprochen“?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Herr Macheleidt.

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Sie müssen mir gleich noch einmal helfen. Sie haben ein paar Fragen aufgeworfen; ich versuche einmal, sie der Reihe nach abzuarbeiten.

Zunächst bezüglich des Studiendesigns geben wir Ihnen recht, das ist ein sehr komplexes Design, ich glaube, da musste der pharmazeutische Unternehmer einfach noch einmal klären: Was ist die richtige Induktionstherapie und wie sieht die Gesamttherapie mit Maintenance-Phase dann entsprechend optimal für den Patienten aus? So ergibt sich eine Re-Randomisierung in der Mitte der Studie, und das Design erscheint erst einmal relativ komplex. Es dient natürlich dazu, den optimalen Therapiealgorithmus für den Patienten zu finden; der lag zu Beginn dieser Phase-III-Studie noch nicht vollständig vor. Der Studienreport gibt tatsächlich die hier zur Bewertung vorgelegte Population kaum wieder. Das liegt eben auch an dieser Re-Randomisierung, was heißt, es sind etliche Patienten nicht dauerhaft entweder mit Brodalumab 210 mg oder Ustekinumab behandelt worden, sondern hatten in der Zwischenzeit einen Switch auf andere Behandlungsarme. Wir haben natürlich nur die Patienten in die Bewertung hineingebracht, die entsprechend 52 Wochen mit einem der beiden Interventionen behandelt wurden; das heißt, wir mussten tatsächlich auch nachträglich eine Aufteilung der gesamten Population auf die Population A1 und A2 vornehmen, wie der G-BA sie benannt hat. Die Aufgabe war dabei, die Population dann aufzuteilen: entweder A1 oder A2. Die Kriterien, die dafür herangezogen wurden, sind, wie beschrieben, das heißt, dass die Unverträglichkeit, die mangelnde Wirksamkeit oder eine Kontraindikation der klassischen Systemtherapeutika für Population A2 und die Vorbehandlung mit einem Biologikum, was für uns hinreichend Kriterium war, dass sich der Patient im Rahmen seiner Vorgeschichte einmal für ein Biologikum qualifiziert hat, sodass er sich auch in diesem Falle für die Population A2 qualifiziert hat.

Die weiteren Patienten wurden jetzt nicht nach Ausschlusskriterium, aber wurden dann auf die Population A1 gesetzt, das heißt insbesondere die von Ihnen angesprochenen vollständig therapienaiven Patienten sind für eine klassische Systemtherapie geeignet gewesen, unserer Ansicht nach keine Second-Line-Patienten, und deswegen in der Population A1 gelandet.

Die Herausforderung hier war tatsächlich, die behandelten Patienten, die natürlich nicht streng den deutschen Kriterien genügten, auf die Populationen aufzuteilen. Allerdings sehen wir dies in Übereinstimmung mit dem deutschen Versorgungskontext, wie solche Patienten aufzuteilen sind. Einzelfälle mag es natürlich geben, die dann eventuell wie auch immer anders beurteilt werden müssten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Ich muss noch einmal nachfragen. Ich habe das gerade nicht richtig verstanden. Haben Sie gesagt: Die Therapienaiven waren maßgeblich der Population A1 zuzuordnen?

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Ja.

Herr Dr. Vervölgyi: Es gibt aber Therapienaive, die in der Population A2 sind. Wie ist die Aufteilung erfolgt? Das ist mir immer noch nicht klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Vielleicht dazu nur zur Erklärung. Zu Studienbeginn, das heißt zu Baseline, wurde abgefragt, wie der Patient mit der letzten Behandlung verfahren ist. Das heißt, ob er eine Unverträglichkeit hatte, ob eine Kontraindikation bestand, oder aber ob kein ausreichendes Ansprechen da war. Das heißt, diese drei Fragen wurden gestellt, anhand dieser wurde evaluiert. Wenn der Patient eines dieser drei Kriterien erfüllt hat, war er automatisch nicht in A1. Das heißt entweder, er hat kein ausreichendes Ansprechen gehabt, dann fiel er in A2, oder er hatte eine Kontraindikation, oder aber er hatte eine Unverträglichkeit; dann ist er automatisch in A2 gekommen. Die einzige Besonderheit war noch, die Patienten, die als letzte Therapien ein Biologikum bekommen haben, und da war es unabhängig davon, ob er vorher eine systemische Therapie hatte oder Fototherapie oder nicht. Wenn er ein Biologikum bekommen hatte, dann ist er automatisch in A2 gelandet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich muss noch einmal nachfragen. Aber welche Kontraindikationen können das denn sein? Also ein therapienaiver Patient, da frage ich jetzt noch einmal nach, der in die zweite Population kommt, also entweder – – Nein, der eine Kontraindikation haben muss, sonst kann er nicht therapienaiv sein und in die Population A2, ich glaube, das schließt die Logik aus. Welche Kontraindikation kann das denn noch sein, da die relevanten Kontraindikationen für die Patienten eigentlich in den Ausschlusskriterien schon abgehandelt gewesen sind? Also: Welche Kontraindikationen können das denn noch sein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Also, konkret kann ich das nicht beantworten, welche Kontraindikation das sein kann; dafür bin ich Methodiker. Was ich sagen kann – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie müssen nicht alles beantworten können. Alles, was die Doktores nicht können, müssen die Methodiker und Juristen beantworten; erfinden Sie irgendetwas.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Das kennen Sie doch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, davon leben wir doch.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Der Punkt ist: Wir müssen uns hier auf den Prüfarzt verlassen. Der Prüfarzt wurde gefragt, also es wurde die Frage im Fragebogen gestellt, ob der Patient eine Kontraindikation hatte und der Prüfarzt konnte dies mit Ja oder Nein beantworten. Wenn er für einen Patienten eingetragen hat, dass eine Kontraindikation vorlag, dann müssen wir davon ausgehen, dass eine Kontraindikation vorlag und dann ist er automatisch nicht in A1.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Nachfrage dazu. Es gibt im Studienbericht, in den Studienunterlagen ein Systemic Failure of Contraindication Analysis Set. Da sind tatsächlich Patienten drauf; ich lese es mal gerade vor:

systemic agent failure or contraindication analysis set will consist of all subjects who fail to respond, who are intolerant or have a contraindication to at least one of the following therapies:

Diese Population ist im Studienbericht beschrieben. Die ist aber wesentlich kleiner als die, die die Population A2 umfasst. Dann frage ich mich, das ist genau das, was Sie gerade gesagt haben, genau diese Abfrage, wie sie am Anfang vonstattengegangen ist: Wie kann es denn sein, dass es da Unterschiede dazwischen gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Das sind genau die Patienten, die vorher ein Biologikum bekommen hatten. Weil für die Patienten für das Biologikum abgefragt wurde, welche Kontraindikation und nicht für die systemische Therapie, die eventuell passiert ist oder nicht. Das heißt, dieser Abstand sind genau die Patienten, die vorher ein Biologikum bekommen hatten und von uns automatisch deswegen in A2 sortiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Noch eine abschließende Frage dazu. Auch noch einmal zur Klarstellung, damit alle das gleiche Verständnis haben: Die Einteilung in A1/A2 erfolgte auf Basis einer Abfrage der Patienten zu Studienbeginn. Also, es waren jetzt keine Baseline-Charakteristika, die dazu geführt haben, dass die Patienten in das eine oder das andere kommen, sondern es war einzig eine Abfrage zu Studienbeginn sozusagen? Ist das richtig?

Herr Dr. Schwenke (LEO): Ja, zu Anfang, zu Baseline wurde nach diesen drei Kriterien gefragt, und wir wussten auch, ob ein Patient vorher ein Biologikum bekommen hatte und anhand dessen wurde jeder einzelne Patient angeschaut, jetzt für die Dossiererstellung, und sich angeschaut, ob eines dieser drei Kriterien erfüllt war oder aber ein Biologikum vorher gegeben wurde, dann kam der Patient in A2 und sonst in A1. Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht nur eine abschließende Bemerkung dazu. Es wäre schon hilfreich gewesen, wenn das auch in der Form im Dossier gestanden hätte. Ich glaube, das ging aus dem Dossier so nicht hervor, das wäre schon hilfreich gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dasselbe Problem wie bei der vorangegangenen Anhörung, da haben wir noch eine weitere Erkenntnis gewonnen, jetzt zum Thema Kontraindikation. Wie definiere ich Kontraindikation? Also Unverträglichkeit kann ich ja noch, wenn sie schon einmal eingetreten ist, feststellen. Dann bin ich aber nicht mehr therapienaiv, das ist ja ganz logisch. Wenn ich eine Therapie habe, dann kann ich es halt auch sehen. Da wurde in der vorherigen Anhörung dann eben gesagt: Muss eben nicht übertragbar sein; in vielen Fällen geht die Kontraindikation auch vom Wunsch des Patienten aus, der dann eben so eine Abfrage im Gespräch mit dem Arzt hat, aus den und den Gründen möchte ich den Wirkstoff nicht, etc. pp. Das wurde eben sehr breit diskutiert, weil wir da eben bei diesen filigranen Abgrenzungskriterien waren. Aber das ist rein spekulativ, kann aber eben auch

eine bestimmte Quantität dann eben erklären. – Dann haben wir diesen Punkt jetzt abgehakt. Weitere Fragen bitte. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Es geht darum, dass diese Rescue-Therapie vorgesehen hat, dass bei Woche 16 letztendlich auch für die Vergleichstherapie, wenn da eben kein Ansprechen gezeigt wurde, ein Umswitchen auf Brodalumab erfolgen sollte. Jetzt steht in der Fachinformation von der Vergleichstherapie drin, dass man letztendlich 28 Wochen eigentlich ausprobieren soll, und erst dann ein Abbruch der Therapie von Ustekinumab erwogen werden sollte. Jetzt ist das also hier in diesem Fall schon nach 16 Wochen erfolgt. Wie schätzen denn die Kliniker das Therapieansprechen unter Ustekinumab nach 16 Wochen ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zunächst Herr Augustin und dann würde ich Herrn Dr. von Kiedrowski aufrufen.

Herr Prof. Dr. Augustin (IVDP UKE): Nach der klinischen Vorgehensweise, die sich orientiert sowohl an der Leitlinie in Deutschland als auch an dem europäischen Konsensuspapier zu Therapiezielen, sind die Wochen 12 bis 16 diejenigen, an denen die erste Evaluation des Therapieergebnisses getroffen wird und gegebenenfalls auch eine Änderung des Vorgehens vorgenommen wird. Das heißt, der Zeitpunkt 12 bis 16 Wochen ist da richtig gewählt. Jetzt ist die Frage: Was ist dann entscheidungsgebend? Hier setzen wir meistens den PASI-Verlauf ein. Man kann ersatzweise, wie in den Studien, aber auch den PGA-Wert nehmen. Dieser PGA-Wert von 3, der hier eingesetzt wurde, ist einer, der dann auch tatsächlich maßgeblich sein kann, wobei bei diesem Wert, bei einem nur Teilansprechen oder einem Verlust der Wirksamkeit nach 16 Wochen, zumindest eine Modifikation der Therapie normalerweise erfolgt. Unter Praxisbedingungen könnte das sein, dass man eine zweite Medikation hinzunimmt, dass man eine wirksame äußerliche topische Behandlung hinzunimmt, was jetzt im Studienprotokoll nicht vorgesehen werden kann. Insofern ist es für mich nachvollziehbar, dass zu diesem Zeitpunkt Woche 16 bei diesem Teilansprechen dann tatsächlich eine Non-Response konstatiert wurde. Das ist im Rahmen dessen, was wir auch klinisch vertreten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (BVVD): Aus der täglichen Praxis kann ich das nur so bestätigen. Der Patient hat nach 12 bis 16 Wochen in aller Regel entweder tatsächlich einen sichtbaren Verlauf, der sich sowohl an den klinischen Symptomen ermessen lässt als natürlich auch an seinem Befinden. Wir erheben bei uns regelmäßig eben dann auch ein DLQI, wo man den Verlauf zumindest sehen muss, und in der täglichen Praxis würde spätestens nach Woche 12 oder 16, je nachdem, mit welchem Medikament der Patient behandelt wird, dann tatsächlich auch entsprechend agiert, das heißt dann, zu sagen, wir warten einmal, da wird noch etwas kommen, das reicht in der Realität, in der Praxis, nicht aus, und dann wäre eine Rescue-Therapie oder mindestens einmal eine topische Therapie zusätzlich, was dann noch fokussiert ist auf den Beschwerdemoment, den der Patient da noch äußert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Bickel? – Frau Groß bitte.

Frau Groß: Können Sie sagen, welchen Anteil der Patienten das in den jeweiligen Studienarmen betroffen hat, die Durchführung der Rescue-Therapie zu Woche 16?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Ja. Ich kann es sagen für die gesamte Population A1 und A2 zusammen. Da ist es so, dass zu Woche 16 10 Prozent im Brodalumab und 21 Prozent unter Ustekinumab eine Rescue-Therapie bekommen haben, und innerhalb des Studienverlaufs bis Woche 52 waren es ungefähr 27 Prozent unter Brodalumab und 47 Prozent unter Ustekinumab, die restlichen sind dann zwischen Woche 16 bis Woche 52 irgendwann auf die Rescue-Therapie umgestiegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Nachfrage dazu. Haben Sie denn auch Angaben dazu, wie sich das auf die beiden Populationen verteilt? Das wäre schon hilfreich.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Ja, finden wir auch. Haben wir im Moment noch nicht; wir versuchen, das, wenn Sie es möchten, nachzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Es tut mir leid, ich habe die Zuordnung zu den Gruppen immer noch nicht verstanden. Sie beschreiben, dass Sie in der Teilpopulation A Therapienaive haben, das heißt, das sind Patienten, die noch nie topisch behandelt wurden, mit gar nichts. Das ist für mich ein Unterschied zu Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Das ist der erste Teil meiner Frage zu Gruppe 1. Zweitens haben Sie ja jetzt ausgeführt, dass Sie immer, wenn ein Patient ein Biologikum jemals bekommen hat, dass Sie immer davon ausgegangen sind, dass das immer in die Gruppe 2 gehört. Ich stelle mir jetzt einen Patienten vor, der vor zwölf Jahren das letzte Mal eine ausgeprägtere Psoriasis-Exazerbation erlitten hat, ein Biologikum bekommen hat, dann lange Jahre sehr ruhig war in seinen Hauterscheinungen. Woher nehmen Sie, dass der unbedingt und auf jeden Fall und zu 100 Prozent mit einem Biologikum behandelt werden muss?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Erster Teil.

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Ich glaube, das Erste war vielleicht gerade untergegangen. Es handelt sich nicht um einen therapienaiven Patienten für die A1, sondern um einen systemtherapienaiven Patienten. Deswegen kann er natürlich durchaus eine topische Therapie schon bekommen haben. Für die Teilpopulation A2, die Biologikum-Behandlung, kann ich mich nur wiederholen von gerade: Im Regelfall waren diese Biologika natürlich nicht vor Jahrzehnten oder so etwas dem Patienten verabreicht, sondern im Regelfall waren die mehr oder weniger direkt davor. Das ist das eine. Das heißt, der Patient hat zu diesem Zeitpunkt dann die Kriterien für Population A2 erfüllt. Das ist natürlich jetzt vielleicht kein zwingendes Ausschlusskriterium, dass nicht der Einzelpatient noch einmal in A1 rutschen könnte. Allerdings – so kennen wir die Versorgungssituation – verbleiben die Patienten, die einmal diese Indikation sozusagen erfolgreich erfüllen, dann auch in dieser Population. Die Firstline-Biologics, die wir heutzutage haben, waren zu Studiendurchführungszeitpunkt noch nicht etabliert, sodass wir sagen können, die Biologika, die da verabreicht wurden, waren dann hinreichend, dass der Patient zu diesem Zeitpunkt die Kriterien erfüllt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Da muss ich noch einmal nachfragen: Was haben Sie eigentlich die Patienten gefragt? Herr Schwenke hatte gerade ausgeführt, dass diese Frage keine Rolle spielte, wann die Therapie versagt hat, sondern nur, ob.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Macheleidt.

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Also, diese Sachen, auf die ich mich jetzt bezogen habe, wurden nicht die Patienten gefragt, sondern es gab einen Anamnesebogen zum Studienbericht, aus dem für die Einzelpatienten ersichtlich war, wann er welche Therapie bekommen hat. Das heißt diese Patienten wurden sozusagen bezüglich ihrer Geschichte und Historie klassifiziert und dann aufgeteilt. Das bezog sich jetzt nicht auf eine konkrete Frage, die im Studienprotokoll so vorgesehen war, sondern das war die Erhebung des Arztes zu Baseline bezüglich der Patientenhistorie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Grell, oder haben Sie noch eine Nachfrage?

Frau Dr. Grell: Aber dann muss man noch einmal zurückgehen zu der Frage von Herrn Vervölgyi mit den Kontraindikationen. Dann müssten Sie ja auch genau wissen, welche Kontraindikation Sie im Studienprotokoll nicht ausgeschlossen haben und die dann plötzlich doch dazu führten, dass Sie sagen: Hier ist eine Kontraindikation für den Patienten da, wenn Sie so genau die Anamnese erhoben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Macheleidt.

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Also, so genau ist tatsächlich diese Dokumentation nicht erfolgt. Was wir haben, ist der Wirkstoff und der Zeitraum in dieser Form der Dokumentation; nicht noch zusätzlich zum Wirkstoff die Angabe eines Grundes, warum der da in diesem Falle abgesetzt wurde. Also, wir können sagen, wann der Patient was bekommen hat, was wichtig ist für diese Biologikum-Vorbehandlung, aber die Differenzierung, ob es hier sozusagen die klassischen Eingangskriterien für Population A2 gibt, haben wir dann aus dieser Extraabfrage, die eben mit Ja oder Nein zu beantworten war, hergeleitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Ich habe noch einmal eine Frage, was Herr Professor Hecken auch anfänglich adressiert hat, und zwar zu den parasitären Erkrankungen, den Infektionen und den weiteren spezifischen UEs, die fehlten ja im Dossier. Sie hatten ja Subgruppenanalysen nachgereicht; allerdings würde mich noch einmal interessieren: Sind das jetzt die Aspekte, die das IQWiG kritisiert hat, dass die fehlen im Dossier? Könnten Sie dazu vielleicht noch einmal etwas ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Was wir nachgereicht haben, sind eben diese Subgruppenanalysen, also die Metaanalysen für die Subgruppenanalysen für alle Endpunkte, die wir im Dossier beschrieben hatten. Was wir dort gesehen haben, ist, dass wir für die Hauptendpunkte und für die Hauptkategorien bei den unerwünschten Ereignissen keine Interaktionen sehen in diesen Metaanalysen, das heißt keine Subgruppeneffekte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Das waren die UEs, die Sie auch schon vorher eingereicht hatten, das waren jetzt keine zusätzlichen; denn dann fehlen ja die Infektionen und parasitären Erkrankungen. Die sind da nicht ausgewertet, wenn ich Sie richtig verstanden habe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Genau. Wir haben sämtliche unerwünschten Ereignisse ausgewertet, die im Dossier auch drin waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Gibt es denn Informationen zu den Raten an Infektionen und parasitären Erkrankungen, also liegen die grundsätzlich vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Ja, die Analysen liegen vor, die haben wir auch im Rahmen des indirekten Vergleichs gegen Secukinumab noch einmal nachgereicht, wo die Raten in ähnlicher Höhe waren zwischen Brodalumab und Secukinumab; also für die System Organ Class-Infektionen und parasitären Erkrankungen lag es um die 60 Prozent an Patienten, die ein solches unerwünschtes Ereignis hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Also, wäre es dann auch möglich, die dann gegenüber Ustekinumab zu bekommen, die Daten, also das war jetzt für den indirekten Vergleich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Hutt (LEO): Natürlich können wir die auch liefern. Ich dachte auch, dass das eigentlich klar sei; denn wir haben ja in der Fachinformation entsprechend das alles ausgewiesen und nur dadurch, dass wir zwei Phase-III-Studien gegen Ustekinumab haben, haben wir dann eine sehr große Datenbank, die genau gerade die Safety Concerns halt alle abbilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also die kriegen wir noch? Gegen den aktiven Komparator. – Ja, bitte.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Also, die sind ja im Rahmen dieses indirekten Vergleichs dargestellt. Das sind hier die 52-Wochen-Daten für die Population A2, Brodalumab gegen Ustekinumab, das heißt die Daten sind da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Jetzt muss ich noch kurz einmal nachfragen, weil der indirekte Vergleich doch gegenüber der Population A1 ist, oder nicht? Von daher fehlen eigentlich noch die Daten für die Population A2. Ich will das noch kurz ergänzen; denn das haben wir auch in unserer Dossierbewertung geschrieben, dass eigentlich keine adäquate Auswahl

unerwünschter Ereignisse möglich war. Von daher, weil Sie sagen, das können wir nachreichen, also im Endeffekt kann man aus der Dossierbewertung lesen, dass diese Daten irgendwie schon gefehlt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Ja, was wir eben nachgereicht haben im indirekten Vergleich ist genau dieser Vergleich für die Population A2, Brodalumab gegen Ustekinumab, Woche 52, die System-Organ Class-Infektion und parasitäre Erkrankungen. Das ist das, was wir explizit da nachgereicht haben. Das war auch das, was Sie angesprochen hatten, was ja auch zum Beispiel bei Secukinumab Diskussionspunkt war und was ja auch eine wichtige System Organ Class ist, in der Tat.

Aber der indirekte Vergleich – um die Frage noch zu beantworten; es geht um den indirekten Vergleich der Population A2 gegen Secukinumab, der auch in der Stellungnahme enthalten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Okay. – Herr Vervölgyi, Anmerkung?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, noch eine kurze Nachfrage oder Klarstellung. Also, es geht nicht nur darum, Daten zu einer ausgewählten System Organ Class zu haben, sondern eigentlich eine Aufstellung der relevanten unerwünschten Ereignisse, die dazu führen, die im Endeffekt eigentlich alle geeignet sein könnten, theoretisch in der Nutzenbewertung aufgenommen zu werden. Es geht nicht nur darum, eine aus SOC nachzureichen, sondern schon eigentlich um eine adäquate Aufstellung der in den Studien für die relevanten Patienten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, um da einfach eine adäquate Auswahl treffen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich wollte noch einmal auf das Thema von Professor Hecken zurückkommen. In den USA gibt es ja ein spezielles Programm wegen der Sorge um die psychiatrischen Nebenwirkungen, die EMA hat es ja als nicht so gravierend eingestuft. Nun sind ja – das haben Sie ja zu Anfang auch ausgeführt – depressive Verstimmungen bei Psoriasis-Patienten leider häufig assoziiert. Insofern stelle ich die Frage jetzt vielleicht an die Kliniker: Ist das für Sie jetzt ein Punkt, wo Sie hingucken, oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (IVDP UKE): Das ist ein Punkt, aber das war auch vorher schon einer, aus dem besagten Grund, Frau Grell, dass Sie sagen, das erhöhte Aufkommen an Depression, an Suizidalität und Gedanken dazu bei unseren Patienten zu kennen, und das müssen wir natürlich auf jede Therapie anwenden. Aber ich will auch noch einmal speziell zu Brodalumab sagen: Wir waren Studienteilnehmer in dem Phase-III-Programm, in AMAGINE, und waren davon betroffen, dass plötzlich diese Studie unterbrochen wurde vom damaligen Betreiber oder Hersteller und wir auch monatelang nicht erfuhren, warum genau. Wir hatten darin auch Patienten natürlich, über 15 Patienten, glaube ich, denen wir einfach nicht sagen konnten, warum die Studie unterbrochen wurde und um die wir uns natürlich sorgten. Dann haben wir aber sehr ausführlich die Daten vorgestellt bekommen und bekamen heraus, dass der Grund eben das Aufkommen mehrerer Suizide, war, auch vollzogener Suizide, und

Suizidgedanken bei Patienten, die Brodalumab bekommen hatten. Wir haben dann wirklich sehr intensiv geschaut: Ist das etwas, was im Rahmen des Zufälligen sein dürfte, so wie wir es kennen bei Patienten mit Psoriasis oder ist das jetzt ein spezielles Signal von Brodalumab? Wir kamen dann zu dem Schluss, dass hier keine erkennbare substanzbezogene Auffälligkeit bestehe. In dem Moment sind wir aber natürlich, jetzt, wo es in der Versorgung ist, wachsam und machen bei jedem Patienten auch noch eine spezielle Prüfung darauf, ob ein erhöhtes Risiko für Depression für suizidale Ideation, wie es heißt, vorliegt. Aber es ist aus dem Studienmaterial, das uns dann auch offeriert wurde, nicht eindeutig hervorgegangen, dass es ein Substanzeffekt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Kiedrowski, sehen Sie es ähnlich?

Herr Dr. von Kiedrowski (BVVD): Ja, ich sehe dies ähnlich, und muss das eigentlich noch ausweiten; denn das ist in der Dermatologie nicht nur bei der Psoriasis ein Problem. Wir fragen das anamnestisch eigentlich auch bei jeder Nachverordnung ab, ob es Probleme gibt bzw. schauen uns die Begleitmedikation an, die ja Hinweise geben kann. Wir haben so etwas aber auch seit Jahren bei der schweren Akne, bei der Hidradenitis; also bei vielen Erkrankungen, die eben mit sichtbaren stigmatisierenden Hautveränderungen einhergehen, ist das ein grundsätzliches Problem, aber kein spezifisches jetzt bei der Psoriasis durch bestimmte Medikamente; bislang zumindest habe ich das so nicht wahrgenommen. Ich bin aber in der Studie selbst hier nicht involviert gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hutt.

Herr Dr. Hutt (LEO): Ich möchte vielleicht noch ergänzen zu dem, was die Klinik gesagt hat. Das ist natürlich sehr intensiv von den Zulassungsbehörden dann auch untersucht worden. Wir haben da auch sehr gute Vergleiche im Hinblick darauf gegenüber Ustekinumab, Apremilast und anderen Substanzen, und es konnte in all den Untersuchungen kein Risikosignal gefunden werden. Deshalb hat sich die EMA da jetzt anders aufgestellt als die FDA. Natürlich befinden sich alle neuen Biologika unter besonderer Beobachtung, und wir nehmen in Europa an entsprechenden Registererhebungen teil. So sind wir auch Mitglied des PsoBest-Registers für Deutschland, sodass wir hier alles gut dokumentieren können. Die Datenlage, die es gibt, zeigt kein Risikosignal. Es gibt auch vom Mechanistischen her keine Erklärung, warum jetzt speziell für die Substanz ein Risiko bestehen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.– Jetzt nur noch eine Frage an Herrn Schwenke, damit wir jetzt an dieser Stelle nicht versäumen, möglicherweise noch fehlende Daten zu bekommen. Sie sagen also, bezogen auf den indirekten Vergleich haben Sie jetzt auch für die Patientengruppe A2 Daten nachgeliefert, die das IQWiG angemahnt hat, bezogen auf Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse hier konkret, also Infektionsgeschehen etc. pp. und das ist keine nur selektive Auswahl, wie es Herr Vervölgyi gesagt hat, sondern das sind im Prinzip alle Daten, die Ihnen vorliegen, oder ist es nicht so? Ich sage einmal: Es wäre in Ihrem Sinne, wenn man da ein möglichst komplettes Bild bekäme, weil das möglicherweise doch eine gewisse Relevanz hat. – Bitte schön.

Herr Dr. Schwenke (LEO): In der Tat ist es so, dass im indirekten Vergleich selektiv die System Organ Class-Infektion „parasitäre Erkrankungen“ angeschaut wurde, weil genau das die Daten sind, die wir für Secukinumab haben. Das heißt, da haben wir uns explizit diese

SOC angeschaut. Was in der Stellungnahme, die ja schon recht umfangreich war, sowieso schon war, wenn auch noch nicht da ist, sind in der Tat sämtliche UEs in einer Häufigkeitstabelle, wo alles drin ist, aber das können wir natürlich auch gerne noch nachreichen, falls es gewünscht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wäre auf alle Fälle hilfreich, ja.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Machen wir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sonst hat man immer die Diskussion: Ist das jetzt selektiv? Habt ihr irgendetwas in die Tonne geklopft, was eben möglicherweise weniger günstig ist? Das bringt nichts. Wenn man die Daten sauber nebeneinander legen kann, brauchen wir gar keine Diskussion mehr zu führen. – Frau Bickel bitte. – Hat sich erledigt, okay. Nach Herrn Vervölgyi Frau Grell.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Nachfrage zu der Non-Responder-Imputation für die Patienten und insbesondere für die Auswertungsart, die gemacht worden ist. Im Studienbericht gibt es zwei Arten von Auswertungsarten. Das eine ist: Alle Patienten, die in die Rettungsphase gehen, werden als NRI ersetzt und ausgewertet, egal ob sie Brodalumab oder Ustekinumab oder irgendwelche andere Folgetherapie bekommen haben, dann gibt es eine andere Art der Auswertung, wo das nicht so ist, sondern tatsächlich die Patienten, die auf Brodalumab waren und geblieben sind, auch so ausgewertet worden sind usw. Das ist aus dem Dossier nicht wirklich hervorgegangen. Das ist der Grund, warum wir diese umfangreichen Sensitivitätsanalysen gemacht haben etc. Jetzt haben Sie in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass es tatsächlich ausschließlich im Dossier die Auswertungsart ist, NRI für alle Patienten, die in die Rettungsphase gehen.

Ich möchte nur noch einmal klarstellen, dass es tatsächlich so ist; das ist die Auswertungsart, die Sie gemacht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Grell? Okay, danke. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Marx und dann Herr Nell.

Herr Marx: Ich habe eine Frage. Die Rescue-Behandlung haben Sie ja eingeleitet, um zum Zeitpunkt 16 einen schnelleren Wirkeintritt zu sehen, da Sie ja sozusagen die Geschwindigkeit des Wirkeintritts sehen wollten. Warum haben Sie dann die PASI-Erfassung nur in der Form zu einem gewissen Zeitpunkt durchgeführt und keine Ereigniszeitanalyse erhoben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): In der Tat ist es so, dass in früheren Verfahren zu chronischen Erkrankungen ja in aller Regel der Zeitpunkt der relevante war, der zuletzt da war, das heißt nicht die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses, sondern dass der Anteil an Patienten, die einen Response haben, zum letztmöglichen Zeitpunkt, in diesem Fall eben 52 Wochen. Die Studie selbst wurde so aufgesetzt. Man hat sich als primären Endpunkt oder als primären

Zeitpunkt die Woche 12 angeschaut, um da zu gucken, wie der Unterschied ist. Das war auch der primäre Endpunkt, der im Zulassungsverfahren relevant war; weswegen auch die Rescue-Therapie aus Zulassungssicht keine Rolle gespielt hat, weil ja für die Zulassung eben der 12-Wochen-Zeitpunkt der relevanteste war. Natürlich hat die EMA sich auch sämtliche anderen Daten angeschaut, natürlich, wenn die schon da sind. Das ist hier ja der Unterschied. Im Nutzenverfahren schauen wir uns ja den letztmöglichen Zeitpunkt an, damit man – das macht ja auch Sinn – wirklich sieht, wie viele Patienten profitieren auch nach 52 Wochen noch, das heißt nach einem Jahr? Deswegen haben wir uns die Time-to-Event-Analysen nicht angeschaut oder nicht dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nell bitte.

Herr Dr. Nell: Ich habe noch eine kurze Rückfrage zu der Frage, die Frau Bickel gestellt hat. Es geht da noch um die Rescue-Phase um den Zeitraum Woche 16 – das hatten Sie auch ausgeführt, also Intervall 12 bis 16 Wochen, das habe ich auch verstanden –, aber ist es nur so, dass in der Fachinformation von Stelara ganz klar 28 Wochen steht. Ich meine, das steht ja nicht ohne Grund da, 28 Wochen und 16 Wochen sind schon ein merklicher Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hutt.

Herr Dr. Hutt (LEO): Ich habe diesen Wortbeitrag gerade zum Anlass genommen, um noch einmal in die Fachinformation von Stelara hineinzuschauen. Da heißt es: Innerhalb von 28 Wochen. Das heißt nicht, dass der Knackpunkt 28 Wochen ist, sondern „dass innerhalb von 28 Wochen...“ ansonsten würde ich gerne an Herrn Augustin abgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (IVDP UKE): Nur eine Minderheit würde tatsächlich diese 28 Wochen stur ausreizen, sondern wir kriegen die Orientierung, wie das Ansprechen nach diesen besagten 16 Wochen ist; 16 deswegen, weil dann eine Re-Applikation drin ist bei 12-Wochen-Intervallen. Die Frage ist natürlich auch: Was ist dann noch zu erwarten bei Teilansprechen? Also, wie viele von denjenigen sollte man abwarten unter erneuter Applikation, weil noch eine Chance auf besseres Ansprechen da ist. Wenn Sie sich die Studienlage anschauen, zum Beispiel aus den Vergleichsstudien zu Ustekinumab mit Secukinumab, Ixekinumab, über die wir alle schon gesprochen haben, dann ist der Unterschied der Ansprechrate zwischen PASI 75/90 bei Ustekinumab zwischen Woche 16 und 52 vergleichsweise gering. Das heißt, der erwartete Zuwachs an Nutzen, der nach Woche 16 noch bei den Teil-Respondern eintritt, ist nicht sonderlich groß. Das ist der Grund, warum eine Mehrheit der Dermatologen dann umstellt oder zumindest modifiziert unter Einsatz von ergänzenden Therapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nell.

Herr Nell Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war eben auch schon einmal jetzt aus der klinischen Praxis dann gesagt worden. – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage zum Instrument Psoriasis System Inventory; ich kenne es nicht, das ist also ein neues Instrument zuerst einmal in den Studien, die wir bisher zur Psoriasis hatten. Dieses Instrument hatten Sie in Ihrem Dossier nicht vorgelegt, das ist nicht eingeschlossen im patientenrelevanten Endpunkt. Ich wollte mal nachfragen, was Ihre Beweggründe da waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Hutt.

Herr Dr. Hutt (LEO): Dann haben wir eine längere Diskussion. Also, wir können schon sagen, dass dieser Psoriasis Inventory Index für uns eigentlich schon sehr relevant ist, weil er auch genaue Aspekte wie Jucken und andere Beschwerden halt ganz gut auch beschreibt. Zu dem damaligen Zeitpunkt, als die Studien begonnen wurden, gab es noch keinen validierten Fragebogen und ich finde, er hat sehr viel Ähnlichkeit mit dem in Deutschland bekannten Patienten-Benefit-Index, und von daher wurde also speziell für das AMAGINE-Studienprogramm dieser PSI von AMGEN entwickelt und validiert. Sollen wir den auch noch fürs Dossier zur Verfügung stellen? Er ist da. – In der Stellungnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Den haben Sie tatsächlich nachgereicht in den Stellungnahmen. Ich habe mich nur gewundert, dass erst einmal so – – der ja bildet einerseits die Symptome ab, fragt auch gleichzeitig den Patienten, wie schwer er diese Symptome empfindet, was ja eigentlich für die Psoriasis-Patienten, glaube ich, – die Kliniker können das ja ergänzen, erst einmal ein relevanter Fragebogen ist –, der relevante Aspekte für die Patienten abbildet. Deswegen habe ich mich eigentlich eher gewundert, dass er nicht schon im Dossier war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (IVDP UKE): Das kann ich auch nicht sagen, aber ich kann auch kommentieren den Stellenwert des PSI, des Psoriasis Symptom Inventory Systems. Das wurde auf Anfrage der FDA entwickelt. Ich bin einer der Ko-Autoren der Validierungspublikation. Wir haben aber damit lediglich FDA-Kriterien erfüllt. Ich sehe dabei keinen Mehrnutzen für die Anwendung in Deutschland. Wir empfehlen den auch nicht für die Routine in Deutschland, wo wir den DLQI, den PBI haben, neben den Outcome Scores. Insofern ist er für uns in der Praxis nicht relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Vervölgyi? – Gut. – Weitere Fragen? – Herr Wenzel.

Herr Wenzel: Ich hätte noch eine Rückfrage an die Fachexperten. Herr Professor Augustin, Sie schreiben ja in Ihrer Stellungnahme, dass der PASI 100 – ich zitiere – „in keinem Fall als Endpunkt für die Bewertung anzusetzen ist.“ Nun haben wir hier doch auch bei PASI 100 deutlich positive Ergebnisse. Können Sie einmal darlegen, warum das eigentlich dann Quatsch gewesen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin, Sie können auch auf die letzten 24 Anhörungen Bezug nehmen, wo Sie das erklärt haben, aber wir machen das jetzt noch einmal, weil das neue Jahr begonnen hat.

Herr Prof. Dr. Augustin (IVDP UKE): Danke, Herr Hecken, das wollte ich gerade auch so sagen. – Der PASI 100 ist nicht falsch, aber er ist nicht der Endpunkt, der in der Praxis eingesetzt wird, weil PASI 75 und 90 entscheidungsrelevanter sind. Man wird nicht warten, bis ein Patient PASI 100 erreicht, um eine Therapieentscheidung dann abzuwenden oder um das als Therapieziel zu erreichen. Das liegt daran, dass in Praxi PASI 90 und 100 von den Patienten praktisch nicht unterschiedlich erlebt werden, weil auch bei PASI 90 schon weitgehende Abheilung da ist und dieser PASI insgesamt durchaus unter Praxisbedingungen anfällig ist. Der Grund, dass hier PASI 100 genommen wird und auch das IQWiG darauf sich ja immer wieder beruft, wird vom IQWiG so formuliert, dass dann ausgeschlossen ist, dass irgendwo am Körper noch Stellen verbleiben, wie es bei PASI 90 theoretisch sein könnte, die Patienten stark stören, also zum Beispiel, dass bei PASI 90 irgendwo noch ein Fleck an einer Stelle ist, die sehr belastend ist. Da kann man nur entgegnen: Die ganze Studienlage spricht dagegen, also auch bei PASI 90 haben wir schon eine hinreichende Patientenrelevanz wie in allen durchgeführten Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn das jetzt die Stelle ist, die sehr belastend sein könnte, wollen wir jetzt nicht diskutieren. Ich frage aber jetzt Herrn Dr. von Kiedrowski. Teilen Sie die Einschätzung von Herrn Augustin aus der Praxis?

Herr Dr. von Kiedrowski (BVVD): Also, ganz entscheidend ist natürlich auch, dass man da gucken muss. Der Patient in der Praxis rechnet ja nicht Prozente aus; sondern wir kommen eigentlich zunehmend dazu, dass wir einen absoluten PASI nehmen; also was überhaupt an Rötungen in aller Regel da ist. Dies ist rein hypothetisch, wie Herr Augustin gerade schon sagte, zu postulieren. Ich habe ein komplettes Abheilen, aber dann einen den Patienten noch relevant störenden Restplaque, der überhaupt nicht angesprochen hat, während der gesamte restliche Körper sozusagen in Abheilung befindlich ist. Das gibt es in der Realität nicht. Insofern ist es ein gleichmäßiges Abheilen der Haut mit vielleicht Unterschieden noch in bestimmten Körperregionen, da gibt es Schnelligkeitsunterschiede, die untere Körperhälfte in aller Regel etwas langsamer, und ansonsten ist es ein Verlauf, den der Patient beurteilt und am Ende geht es darum, dass er einen sehr geringen PASI hat. Die Reduktion hängt ja vom Ausgangswert ab, und wenn jemand bei einem Ausgangswert von 25 mit PASI 75 zufrieden ist, werden Sie das in der Realität auf Dauer nicht haben. Denn da ist der Restwert, die Restfluoreszenz noch zu stark, und jemand, der einen Ausgangswert von 12 hätte, der ist manchmal auch mit einem PASI 60, 70 schon zufrieden, weil das, was übrig bleibt, ja das ist, was die Patienten dann in der Realität, im täglichen Alltagsleben, dann noch beeinflusst. Das ist dann nicht in der relativen Minderung, sondern in der absoluten Minderung zu sehen. Da ist es tatsächlich so, dass wir im Vergleich PASI-90-Reduktion, also fast komplette Erscheinungsfreiheit, geringe Rötungen, minimale Restschuppung, die aber nicht mehr auf der Kleidung stört; dann auch einen guten DLQI haben, und dann ist der Patient zufrieden, und die Therapie wird einfach fortgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell bitte.

Frau Dr. Grell: Ich habe noch eine Frage zum Körpergewicht. Sie hatten ja ausgeführt, dass das Körpergewicht bei Psoriasis-Patienten häufig erhöht ist, sie adipös sind, jetzt hat AbbVie die Daten aus verschiedenen Registern eingereicht mit durchschnittlichem Körpergewicht von 85/87 Kilogramm, das würde ja dem Durchschnittsgewicht der Altersgruppe in Deutschland entsprechen, so von 30 an bei Männern. Also, wie viele Patienten sind denn

ungefähr im Erwachsenenalter über 100 Kilo in Ihrer Praxis so bei Psoriasis? Sind das 10 Prozent, sind es 60, sind es 80 Prozent?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (IVDP UKE): Die Daten, die wir auch immer wieder anmahnen zum Körpergewicht bei Psoriasis, sollten dahin gehend korrigiert werden, dass man das mittlere Gewicht beider Geschlechter nimmt bei der gegebenen Geschlechterverteilung, und das sind ganz gleichlautend über die Jahre 86 Kilo ungefähr aus dem Register PsoBest heraus. In Praxi sehen wir in der Tat einen bedeutenden Anteil, mindestens 25, 30 Prozent von Patienten, die stark adipös sind und 100 Kilo und mehr haben. Ich weiß nicht, ob Herr von Kiedrowski das genauso erlebt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er nickt.

Herr Dr. von Kiedrowski (BVVD): Ich könnte es nicht in Prozent ausdrücken, aber der Anteil ist natürlich gerade in dieser Erkrankung eben doch deutlich höher als jetzt bei anderen Hauterkrankungen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht die letzte Stunde 10 Minuten zusammenzufassen. – Herr Hutt, bitte schön.

Herr Dr. Hutt (LEO): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Kurze Zusammenfassung. Vielen Dank für die Gelegenheit, hier das Dossier noch einmal zu diskutieren. Wir haben hier festgestellt, dass es im Detail doch etliche Fragezeichen noch gibt. Wir versuchen die durch entsprechende Stellungnahmen dann auch halt zu beantworten. Wir werden einige Dinge – das haben wir schon miteinander vereinbart – nachreichen, also wir werden vor allem zu den UEs dann noch entsprechend etwas nachliefern. – Vielen Dank und einen schönen Tag noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir bedanken uns bei Ihnen für Ihr Kommen für das Beantworten der Fragen. Und, wie gesagt, wichtig ist die Gesamtübersicht UEs, damit wir eben sehen, dass da keine manipulative Auswahl getroffen worden ist. Dann können wir an dieser Stelle die Sitzung unterbrechen und machen um 13 Uhr weiter mit den multiplen Myelomen, damit wir andere Therapiegebiete heute auch abdecken können.

Bis 13 Uhr unterbreche ich die Sitzung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.20 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Plaque-Psoriasis

Stand: August 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Anwendungsgebiet:

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Phototherapie: NB-UV-B, Balneo-Photo, PUVA

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

*Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vom 13. März 2008; Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Stand: 3. Oktober 2014 des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523) in Kraft getreten am 1. April 2006; zuletzt geändert am 17. Juli 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 02.10.2014 B2); in Kraft getreten am 3. Oktober 2014.
15. Balneophototherapie*

*Beschluss zu Apremilast vom 06.08.2015
Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015
Beschluss zu Secukinumab vom 17.08.2017
Beschluss zu Ixekizumab vom 17.08.2017*

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Systemische Therapie	
Adalimumab L04AB04 Humira®	Humira® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.
Etanercept L04AB01 Enbrel®	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt.
Infliximab L04AB02 Remicade®	Remicade® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.
Ustekinumab L04AC05 Stelara®	Stelara® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.
Apremilast L04AA32 Otezla®	Otezla® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben. (Stand 01/2016)
Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. (Stand 04/2016)
Ixekizumab L04AC13 Taltz®	Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. (Stand 10/2016)
Ciclosporin L04AD01 Ciclosporin Pro	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist. (Stand 01/2014)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

100 mg/ml Lösung	
Dimethylfumarat, Ethylhydrogenfumarat D05BX51 FUMADERM® initial FUMADERM®	FUMADERM initial: Zur verträglichkeitsverbessernden Einleitung der FUMADERM-Therapie. FUMADERM: Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit FUMADERM initial ist erforderlich. (Stand 01/2016)
Methotrexat M01CX01 Lantarel® Tabletten	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. (Stand 01/2014)
Acitretin D05BB02 Neotigason®	Zur symptomatischen Behandlung von schwersten, einer konventionellen Therapie nicht zugänglichen Verhornungsstörungen des Hautorgans wie: - Psoriasis vulgaris, vor allem erythrodermatische und pustulöse Formen
Kortikosteroide, z.B. Prednisolon H02AB06 Prednisolon- ratiopharm® Tabletten	[...] Dermatologie: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: [...] - Erythemato-squamöse Dermatosen: z. B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c –a) [...] (Stand: 08/2010)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Plaque-Psoriasis

Auftrag von: Abt. AM
bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 30.08.2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	2
Indikation:	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews	8
Systematische Reviews.....	8
Leitlinien.....	28
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	48
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	52
Literatur:	53
Anhang	56

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Plaque Psoriasis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.04.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 859 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 22 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis.

Abkürzungen

ADA	Antidrug antibodies
AE	Adverse event
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BB	broadband (Breitband)
b.i.w.	Twice weekly
CI	Konfidenzintervall
Col	Conflict of interest
CSA	Ciclosporin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EADV	European Association for Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Forum
EOW	Every other week
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
IPC	International Psoriasis Council
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	keine Angabe
LoE	Level of Evidence
MTC	mixed treatment comparisons
MTX	Methotrexate
NB	Narrowband (Schmalband)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	physician's global assessment
PUVA	Psoralen plus UV-A (auch Photochemotherapie)
q.d.	Once daily
q.w.	Once weekly
SAE	Severe adverse event
SF-36	Short-Form General Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
UV	ultraviolet
vs.	versus
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2008 [7]. Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses.“</p> <p>G-BA, 2010 [8]. Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad.</p> <p><i>Siehe auch IQWiG, 2006 [11].</i></p> <p><i>Abschlussbericht: Balneophototherapie (IQWiG-Berichte. Jahr: 2006 Nr. 14)</i></p>	<p>Unter Balneophototherapie versteht man in Deutschland die Kombination aus einem Bad in verschiedenen Medien und einer UV-Lichttherapie. Es gibt grundsätzlich zwei Typen von Balneophototherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• asynchrone Balneophototherapie: zuerst Bad, anschließend Bestrahlung und• synchrone Balneophototherapie: Bestrahlung während des Bades. <p>Die asynchrone Balneophototherapie wiederum kommt in zwei Formen vor:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Bade-PUVA</u>: Das Bad enthält einen Psoralenzusatz (8-Methoxypsoralen, kurz: 8-MOP oder Trioxsalen [Trimethylpsoralen, kurz: TMP] in alkoholischer Lösung), die anschließende Bestrahlung erfolgt mit UVA-Licht.• <u>asynchrone Photosoletherapie</u>: Das Bad ist mit Sole (10 %ig bei atopischer Dermatitis bis zu 25 %ig bei Psoriasis vulgaris) angereichert, die anschließende Bestrahlung erfolgt in der Regel mit UVB (Ultraviolettstrahlung-B)-Licht. Bei der asynchronen Balneophototherapie wird bei Verwendung 25 %iger Solelösung aus technischen Gründen erst Leitungswasser in die Wanne eingelassen, eine Folie auf das Wasser gelegt und danach die 25 %ige Sole aufgegossen, in der der Patient dann badet. <p>Die synchrone Balneophototherapie spielt in der Praxis nur in Form der „TOMESA-Therapie“ eine Rolle in der Versorgung. Bei der TOMESA-Therapie werden die Patienten während des Bades in Totes-See-Salzwasser mit UV-Licht bestrahlt. Totes-See-Salzwasser enthält im Gegensatz zu einer üblichen Salzlösung einen hohen Anteil an Magnesium- und Kalziumionen.</p> <p>Fazit: Psoriasis vulgaris</p> <p><u>Bade-PUVA</u></p> <p>Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Bade-PUVA hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie beziehungsweise Leitungswasser plus UVB im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei den Vergleichsinterventionen. (...). Für die Bade-PUVA gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen gegenüber der asynchronen Photosoletherapie (Sole + UVB) im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung</p>
--	---

der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei der Vergleichsintervention (...). Für die Bade-PUVA besteht gegenüber der oralen PUVA ein geringeres Schadenspotenzial bezogen auf akute Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen). Es finden sich schwache Hinweise auf ein vermindertes Schadenspotenzial bezogen auf langfristige Folgeschäden (Plattenepithelkarzinome der Haut). Der Behandlungsaufwand ist prozedural bedingt geringer. Ein gleichwertiger Nutzen der asynchronen Bade-PUVA im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes ist allerdings weder belegt noch ausgeschlossen.“

➔ Die Themengruppe Balneophototherapie des G-BA schloss sich dem Fazit des IQWiG zur Bade-PUVA-Therapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

Asynchrone Photo-Sole-Therapie:

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Photosoletherapie (Sole plus UVB) hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie (und auch Leitungswasser plus UVB) bezogen auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes.“

➔ Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur asynchronen Photosole-Therapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichts als belegt angesehen.

Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren):

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Für die synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren) zeigt sich bei der Indikation Psoriasis vulgaris ein Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie im Hinblick auf die Reduktion des Hautbeschwerdebildes und eingeschränkt auch für das Therapieziel krankheitsbezogene Lebensqualität.“

➔ Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur synchronen Balneophototherapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

In dem Abschlussbericht des G-BA (2010) [9] erfolgte eine Anpassung des Beschlusses:

„Für die Indikationen der mittelschweren und schweren Psoriasis vulgaris kann die Balneophototherapie auf Basis der vorliegenden Richtlinie zukünftig als asynchrone Photosoletherapie sowohl in Form eines Folienbades als auch eines Vollbades im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung erbracht werden. Die bereits in der

	<p>Richtlinie beschriebenen anderen Behandlungsformen bleiben von diesem Beschluss unberührt.“</p> <p>Der Zusammenfassende Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 1999 zur Bewertung der Balneophototherapie gemäß §135 Abs.1 SGB V wurde aufgrund des Umfangs der vorliegenden Evidenzsynopse hier nicht explizit dargestellt.</p> <p>Der Abschlussbericht befasste sich mit der ambulanten Balneophototherapie in Form der Nicht-synchronen Photosoletherapie bzw. der Bade-PUVA bei schwerer Psoriasis [2].</p>
<p>G-BA, 2015 [9].</p> <p>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</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.</p> <p>Plaque-Psoriasis</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischen Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, ist:</p> <p>- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab“</p> <p>→ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2015 [10].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Secukinumab (Cosentyx®) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>a) <i>Patientenpopulation A:</i> Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:</p>

<p>mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab</p>	<p>- Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB1-UV-B)</p> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>→ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Methotrexat: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><i>b) Patientenpopulation B:</i> Behandlung von erwachsenen 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.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab</p> <p>→ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. • <u>Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung:</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.
---	--

Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

Systematische Reviews

<p>De Carvalho AV et al., 2017 [5]. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials</p>	<p>1. Fragestellung What is the efficacy, measured by the improvement of 75% over baseline Psoriasis Area and Severity Index (PASI), of biologic and small molecule inhibitor drugs for moderate to severe psoriasis patients when compared to placebo?</p>
	<p>2. Methodik Population: moderate to severe psoriasis patients Intervention: biologic and small molecule inhibitor drugs Komparator: nicht präspezifiziert Endpunkt: PASI 75% Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 21.07.2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 40/22 884 (providing 56 comparisons of 11 different interventions) Head-to-head studies without a placebo arm were excluded from the analysis, and studies that evaluated the improvement of psoriatic arthritis as a primary outcome were also excluded. Qualitätsbewertung der Studien: This systematic review and meta-analysis was conducted using the recommendations of the Cochrane Initiative, and reported using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Heterogenitätsanalysen: assessed using the Q-test and I², a random-effects model used Publication bias: funnel plot and Egger's test used</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • medications studied: adalimumab, apremilast, brodalumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab, tofacitinib and ustekinumab • 6 studies used a 10-week endpoint, 6 used a 16-week endpoint, and 28 used a 12-week endpoint

	<ul style="list-style-type: none"> • primary endpoints for outcomes assessment were correlated with the induction period of the drugs and can be considered short-term therapy • all studies shared similar inclusion criteria and baseline characteristics • risk of bias assessment showed that high risk of bias was low among the studies • The overall pooled effect favored biologics and small molecule inhibitors over placebo (risk difference [RD] 0.59, 95% confidence interval [CI] 0.58–0.60). <ul style="list-style-type: none"> ○ Ixekizumab at a dose of 160 mg on week 0 and then every 2 weeks (RD 0.84, 95% CI 0.81–0.88), ○ brodalumab 210 mg (RD 0.79, 95% CI 0.76–0.82), ○ infliximab 5 mg/kg (RD 0.76, 95% CI 0.73–0.79), and ○ secukinumab 300 mg (RD 0.76, 95% CI 0.71–0.81) showed a greater chance of response (PASI 75) when compared with placebo. <p>Details siehe Abbildung 1 im Anhang</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Anti-tumor necrosis factor and anti-interleukin (IL)-12/23 have been shown to be effective in treating patients with moderate to severe psoriasis.</p> <p>Anti-IL-17 drugs showed an equal or greater chance of leading patients to a 75% improvement when compared with other biologics/small molecule inhibitors.</p> <p>Ixekizumab showed higher efficacy among FDAapproved drugs when a 90 or 100% improvement over the baseline Psoriasis Area and Severity Index was analyzed.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen</i> • <i>Funding None.</i> • <i>Conflict of interest Andre´ Vicente Esteves de Carvalho has received research support and is a speaker/advisory board program participant receiving honoraria for Abvie, Jansen, Novartis and Leo Pharma. Rodrigo Pereira Duquia, Bernardo Lessa Horta and Renan Rangel Bonamigo have no conflicts of interest.</i>
<p>Nast A et al., 2015 [14]. Efficacy and Safety of Systemic Long-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this systematic review is to provide a comprehensive overview about evidence on the efficacy and/or safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in long-term therapy in adult patients based on randomized controlled trials (RCTs)</p>

<p>Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: adults suffering from moderate-to-severe plaque-type psoriasis</p> <p>Intervention: acitretin, adalimumab, apremilast, CSA, etanercept, fumaric acid ester, infliximab, MTX, secukinumab, or ustekinumab</p> <p>Komparator: placebo, another included active treatment, or combination of two included treatments</p> <p>Primärer Endpunkt: PASI 75 (primary), PASI 90, PGA 'clear/almost clear', reduction in mean DLQI, patients with at least one AE, patients with at least one SAE, and withdrawal due to AE</p> <p>Suchzeitraum: from inception to 5 January 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25/11 279</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: quality of evidence was assessed using GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)</p> <p>Heterogenitätsanalysen: Inconsistencies quantified using the I2 test; if heterogeneity among studies was substantial (Higgins and Green, 2011), results were not pooled but presented individually</p> <p>Publication Bias: funnel plots or statistical tests</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • likelihood of publication bias was graded as 'undetected' for each outcome, although no analysis for asymmetry could be carried out due to the small number of included studies for each comparison • risk of bias among the included studies partly heterogeneous, overall quality of evidence for efficacy endpoints low to high, for safety outcome moderate to low • ten placebo-controlled trials, 11 trials with placebo and active treatment as control, and four trials with at least one active treatment as control • study sample size varied from 48 to 1 306 • 31 % of all study subjects were female • all included trials performed intention-to-treat analysis • no studies available investigating fumaric acid esters and cyclosporine A (CsA) in long-term treatment • long-term data of direct comparisons of systemic therapies of up to 24 weeks were available for etanercept, infliximab, secukinumab, methotrexate (MTX), and acitretin • one included head-to-head trial reporting efficacy data beyond 28 weeks of treatment for the comparison with etanercept and secukinumab

PASI 75. (siehe Anhang, Fig 2) All biologics and apremilast showed superior efficacy compared with placebo with respect to their PASI 75 response

pooled risk ratio (RR) vs. placebo for

- infliximab: 13.07 (95% CI): 8.60, 19.87, $I^2=0\%$)
- secukinumab: 11.97 (95% CI: 8.83, 16.23, $I^2=0\%$)
- ustekinumab: 11.39 (95% CI: 8.94, 14.51, $I^2=0\%$),
- adalimumab: 8.92 (95% CI: 6.33, 12.57, $I^2=8\%$),
- etanercept: 8.39 (95% CI: 6.74, 10.45, $I^2=0\%$)
- apremilast: 5.83 (95% CI: 2.58, 13.17) with low quality of evidence.

PASI 90:

comparison with placebo at weeks 24–28:

- secukinumab (RR 40.15 (95% CI: 20.97, 76.89), $I^2=0\%$)
- ustekinumab (RR 31.63 (95% CI: 19.43, 51.51), $I^2=0\%$)
- infliximab (RR 31.00 (95% CI: 13.45, 71.46), $I^2=0\%$)
- adalimumab (RR 23.17 (95% CI: 12.51, 42.91), $I^2 = 0\%$)
- etanercept (RR 19.14 (95%CI: 11.59, 31.60), $I^2=0\%$)
- apremilast (RR 13.00 (95% CI: 1.74, 97.25)) with low quality of evidence.

PGA:

PGA (Physician Global Assessment) 'clear/almost clear', the biologics and apremilast are superior to placebo.

- Infliximab: 13.13 (95% CI: 8.45, 20.38, $I^2= 0$),
- Ustekinumab: 9.91 (95% CI: 7.76, 12.66, $I^2=0$),
- Secukinumab: 9.84 (95% CI: 7.25, 13.36, $I^2= 0\%$),
- Adalimumab: 8.06 (95% CI: 5.89, 11.04, $I^2=0$),
- Etanercept: 7.16 (95% CI: 5.35, 9.57, $I^2=0$),
- Apremilast: 5.00 (95% CI: 2.19, 11.41)

All results have been assigned a low quality of evidence.

DLQI:

Absolute reduction in mean DLQI with a mean difference (MD) in absolute reduction in mean DLQI:

- infliximab is statistically significantly superior to placebo in long-term treatment (high quality): 9.80 (95% CI: 8.19, 11.41),
- adalimumab 80 mg every other week (MD 5.70 (95% CI: 3.13, 8.27), moderate quality)
- adalimumab with a loading dose of 80 mg and following 40 mg every other week (MD 4.20 (95% CI: 1.54, 6.86), low quality)
- adalimumab 40 mg every other week (MD 3.30 (95% CI: 0.56, 6.04), low quality)

Percentage reduction in mean DLQI.

- Etanercept 50 mg twice weekly (b.i.w.) superior vs placebo in longterm treatment with an MD 57.00 (95% CI: 38.52, 75.48, high quality)

Safety:

Patients with at least one AE. No differences were found between adalimumab and placebo and between infliximab and placebo

Patients with at least one SAE. Compared with placebo, no differences in the risks of SAE were shown for adalimumab, etanercept 50 mg once weekly (q.w.) and infliximab

Withdrawal due to AE. In comparison with placebo, no statistically significant differences in withdrawal due to AE for adalimumab, and infliximab

Head to Head comparisons:

Acitretin 0.4 mg kg⁻¹ once daily (q.d.) versus etanercept 25 mg b.i.w.: no statistically significant differences were found between acitretin and etanercept with respect to PASI 75 and the number of patients with at least one AE

Acitretin 0.4 mg kg⁻¹ q.d. versus combination of acitretin 0.4 mg kg⁻¹ q.d. and etanercept 25 mg q.w.: No differences were found between acitretin monotherapy and acitretin in combination with etanercept with respect to PASI 75 and in the number of patients with at least one AE

Etanercept 25 mg b.i.w. versus combination of acitretin 0.4 mg kg⁻¹ q.d. and etanercept 25 mg q.w.: There are no differences in PASI 75 response between etanercept combined with acitretin and etanercept monotherapy after long-term treatment period. With respect to the number of patients with at least one AE, it is uncertain whether there is any difference (RR 0.28 (95% CI: 0.01, 6.38)). The quality of evidence is very low for both outcomes

Etanercept 50 mg b.i.w. for 12 weeks followed by 50 mg kg⁻¹ q.w. versus combination of etanercept 50 mg b.i.w./q.w. and MTX 7.5–15 mg q.w.: statistically significant differences with a small effect were observed in favor of the combination etanercept/MTX based on PASI 75 (RR 0.78 (95% CI: 0.69, 0.88), low quality), PASI 90 (RR 0.64 (95% CI: 0.51, 0.78), moderate quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.76 (95% CI: 0.66, 0.88), low quality). In contrast, a slightly increased risk for the occurrence of at least one AE was seen with the combination (RR 0.80 (95% CI: 0.70, 0.91), moderate quality), no statistically significant difference was found for the number of patients with at least one SAE

Etanercept 50 mg b.i.w. versus infliximab 5mg kg⁻¹: After long-term treatment, etanercept was inferior to infliximab based on PASI 75 (RR 0.48 (95% CI: 0.26, 0.89), moderate quality)

Etanercept 50 mg b.i.w./q.w. versus secukinumab 150–300 mg monthly:

- small statistically significant differences in favor of secukinumab 150 mg based on PASI 75 (RR 0.80 (95% CI: 0.72, 0.89), moderate quality), PASI 90 (RR 0.67 (95% CI: 0.57, 0.79), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.74 (95% CI: 0.64, 0.86), moderate quality)
- Secukinumab 300 mg is superior to etanercept based on PASI 75 (RR 0.72 (95% CI: 0.65, 0.79), moderate quality), PASI 90 (RR 0.54 (95% CI: 0.46, 0.63), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.61 (95% CI: 0.53, 0.69), high quality) (Langley et al., 2014).

MTX 15–20 mg q.w. versus infliximab 5mg kg⁻¹:

- MTX is inferior to infliximab in long-term treatment based on PASI 75 (RR 0.40 (95% CI: 0.33, 0.49)), PASI 90 (RR 0.29 (95% CI: 0.21, 0.41)), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.38 (95% CI: 0.31, 0.48), moderate quality for all outcomes)
- With respect to quality of life, MTX and infliximab showed a percentage reduction in DLQI of 62% and 84%, respectively.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

From the available evidence, infliximab, secukinumab, and ustekinumab are the most efficacious long-term treatments. Data on conventionals are insufficient.

Based on low quality of evidence, all biologics and apremilast have been shown to be clinically effective in long-term therapy compared with placebo. Patient relevant outcomes support this finding with high to low quality of evidence. With respect to the addressed safety outcomes, none of the results showed a statistically significant difference for adalimumab, etanercept, or infliximab compared with placebo. However, a trend of a less favorable safety profile of infliximab over placebo can be assumed from these data.

For secukinumab, ustekinumab, and apremilast, no data for the selected safety outcomes were available.

Head-to-head trials allow a much better direct comparison of efficacy and safety. However, the number of direct longterm comparisons is limited. With respect to efficacy, based on PASI 75, superiority of secukinumab over etanercept, of infliximab over MTX (dosages of 15–20 mg), and of infliximab over etanercept was shown in head-to-head trials of at least 24 weeks (moderate quality of evidence).

In head-to-head comparisons, the combination of etanercept plus methotrexate has been found to be superior to etanercept monotherapy with a low to moderate quality of evidence. This effect was accompanied by a slight increase in AEs. Acitretin as a combination partner to etanercept low dose was shown to have some dose sparing potential compared with monotherapy with high-dose etanercept.

	<p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dr Nast has received honoraria for CME certified educational talks that received direct or indirect sponsoring from Abbott (now AbbVie) and Pfizer. The Division of Evidence-Based Medicine has received research grants from Pfizer. No other disclosures were reported.</i> • <i>This review was accomplished during the update of the European psoriasis guidelines, which was supported financially by the European Dermatology Forum (EDF). There was no funding for the work on this manuscript itself. The EDF had no role in design and conduct of the study.</i> • <i>Großteil der Studien stoppten Placeboarm nach Induktionsphase (16 Wochen). 3 Studien lieferten Daten zu Patienten unter Placebo bis zu Woche 24, die dann als Vergleich für alle aktiven Substanzen herangezogen wurden (Imputation der Placebodatensätze in Großteil der Studien durch Ersetzen der „fehlenden“ Werte durch das mittlere Ansprechen in den Placeboarmen der 3 relevanten Studien).</i> • <i>Das Verzerrungspotential ist dadurch groß, da keine echte Randomisierung gegeben ist.</i>
<p>Liu Y et al., 2014 [12]. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the efficacy and safety of ustekinumab in the therapy of plaque psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: patients with plaque psoriasis Intervention: ustekinumab Komparator: placebo Primärer Endpunkt: PASI 75 response rate at the week 12; sekundärer Endpunkt: adverse events Suchzeitraum: bis 11/2013 in Cochrane Central Register of controlled trials, MEDLINE, PubMed Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 studies (ustekinumab: n = 1012 patients; placebo: n = 985 patients) Qualitätsbewertung der Studien: assessed by the Jadad scale, only high quality studies (Jadad score 5) included Heterogenitätsanalysen: assessed using Chi-square (χ^2) test with significance level set at $P < 0.1$, meta-analysis done using fixed or random effect model Publication Bias: Funnel graph</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung → no significant differences of the baseline comparison before treatment including number of cases, age, sex distribution, duration</p>

of psoriasis, average PASI score, proportion of psoriatic arthritis (P=0.528, 0.670, 0.283, 0.574, 0.117, 0.872 respectively, all P>0.05).

Ustekinumab 45 mg vs. placebo (6 studies):

- ➔ using a random-effect model (I² = 57%, p = 0.04)
- ➔ RR = 13.76 and 95% CI [8.37, 22.60]
- ➔ ustekinumab 45 mg group could get better therapeutic effect compared with the placebo group (P<0.00001)

Quellen:

7. Igarashi A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. J Dermatol 2012; 39: 242-52.
10. Krueger GG, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med 2007; 356: 580-92.
11. Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008; 371: 1665-74.
12. Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008; 371: 1675-84.
13. Tsai TF, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo- controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci 2011; 63: 154-63.
14. Zhu X, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: Results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol 2013; 12: 166-74.

Adverse events:

- ➔ headache, upper respiratory tract infection, and nasopharyngitis mentioned as adverse events
- ➔ no significant differences in the adverse effects of headache (P=0.17), upper respiratory tract infection (P=0.51), nasopharyngitis (P=0.19) between ustekinumab 45 mg group and the placebo group (fixed-effect models, I² = 0%)
- ➔ infection in ustekinumab 45 mg group significantly higher than the placebo group (p = 0.02; RR = 1,02 and 95% CI [1,03 – 1,40])
- ➔ serious infection, cardiovascular events, and malignant tumors mentioned as serious adverse effects with no significant differences between the groups
- From the funnel plot, we found that there was no publication bias in the 6 randomized control trials

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Ustekinumab is an effective and safe therapeutic method for plaque psoriasis. However, further longer time analysis of safety is needed.

5. *Kommentar zu Review*

- *Informationen zur Finanzierung und zu Interessenkonflikten fehlen*

	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen zu 90mg nicht dargestellt wegen fehlender Zulassung
<p>Meng Y et al., 2014 [13].</p> <p>Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To systematically evaluate the efficacy and safety of ustekinumab versus placebo for psoriasis.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with psoriasis</p> <p>Intervention: ustekinumab (45 and 90 mg)</p> <p>Komparator: Exclusion criteria for controls included systemic use of corticosteroids, immune-suppressants or agents specifically targeting IL-12 or IL-23 with a withdrawal time of < 2 weeks.</p> <p>Endpunkte:</p> <p>primary: Psoriasis Area and Severity Index (improvement of 50%, 75% and 90% - PASI50, PASI75 and PASI90), Physician's Global Assessment (PGA, judged as clear "no effect on the patient's life" according to the scoring system for psoriasis) and Dermatology Life Quality Index (DLQI, 0 or 1 meant no effect on the patient's life)</p> <p>secondary: adverse events (AEs), serious AEs (SAEs)</p> <p>Suchzeitraum: from 1990 to August 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9/11 381</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: GRADE used to evaluate quality of evidence</p> <p>Heterogenitätsanalysen: evaluated with I2 statistic; values of 25%, 50% and 75% defined as low, moderate and high estimates; when significant I2 (> 50%) indicated heterogeneity between studies, the random effects model used for meta-analysis; otherwise, the fixed effects model used</p> <p>Publication Bias: Begg funnel plot and the Egger test</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • no evidence of publication bias for the analyses of effects according to PASI, PGA and DLQI of 0 or 1 <p>Quality assessment of the included studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • all studies were of high methodological quality • three of the trials reported an intention-to-treat analysis • follow-up varied from 12 weeks to 5 years • all studies supported by the same company (Centocor Ortho Biotech Inc.), potential risk of selective reporting bias • no obvious imbalances in baseline data

PASI50 (three studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- PASI50 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 7.59, 95% CI 5.66–10.17, $P << 0.001$; RR = 8.22, 95% CI 5.93–11.39, $P << 0.001$, respectively)
- no significant difference in PASI50 between the two doses

PASI75 (five studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- PASI75 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 18.28, 95% CI 12.76–26.17, $P << 0.001$; RR = 20.21, 95% CI 13.85–29.49, $P << 0.001$ respectively)
- no significant difference in PASI75 between the two doses

PASI90 (three studies) at the end of 12 weeks of treatment

- PASI90 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 21.51, 95% CI 10.22–45.28, $P << 0.001$; RR = 18.77, 95% CI 8.38–42.04, $P << 0.001$, respectively)
- no significant difference in PASI90 between the two doses

PGA (four studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- PGA score higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 64.90, 95% CI 18.69–225.33, $P < 0.001$; RR = 85.78, 95% CI 21.35–344.63, $P << 0.001$) respectively
- no significant difference in PGA between the two doses

DLQI of 0 or 1 (four studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- number of patients achieving DLQI of 0 or 1 higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 12.66, 95% CI 8.86–18.10, $P << 0.001$; RR = 12.87, 95% CI 9.01–18.40, $P << 0.001$, respectively)
- no significant difference between the two doses

AEs (six studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- AEs higher for ustekinumab 45 mg than for placebo
- included headache and back pain
- no obvious difference between the ustekinumab and placebo groups in the incidence of AEs over 5 years (one study)

SAEs (six studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no significant difference between the ustekinumab 45 mg group and the placebo group
- no obvious difference between the ustekinumab and placebo groups in the incidence of SAEs over 5 years (one study)

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our results indicate that ustekinumab is safe for patients with moderate to severe plaque psoriasis over a period of 5 years, and it is effective after 12 weeks. There was no significant superiority in efficacy between the 45 mg and 90 mg doses for short-term therapy. Results of the long-term safety evaluation are consistent with short-term reports of ustekinumab safety. More long-term studies and RCTs are needed to validate these results.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Zulassung empfiehlt die Dosierung von 45mg, 90mg bei Menschen ab 100kg KG möglich</i> • <i>the authors declare that they have no conflicts of interest</i> • <i>supported by the Funds for Guangxi Zhuang Autonomous Region Science And Technology Hall (grant no. 1140003B-86)</i>
<p>Almutawa F et al., 2013 [1].</p> <p>Systematic Review of UV-Based Therapy for Psoriasis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of the study was to evaluate the efficacy, short-term safety, and tolerability of UV-based therapy in the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with moderate to severe plaque-type psoriasis</p> <p>Intervention/Komparator: NB-UVB, BB-UVB, and PUVA</p> <p>Endpunkt: PASI 75, clearance, short-term safety, tolerability from the percentage of adverse effects and withdrawal due to adverse effects</p> <p>Suchzeitraum: 1980 to 2011 in MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs/2 416</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: according to the Jadad scoring system</p> <p>Heterogenitätsanalysen: nicht geplant, random-effects-model verwendet</p> <p>Publication Bias: nicht geplant</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biasrisiko der Studien heterogen: zwischen 1 und 5 Punkten nach Jadad <p>PASI-75:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In monotherapy trials, PUVA was the most effective modality (mean: 73 %, 95 % CI 56–88). Trials with BB-UVB also showed a high PASI-75 (73 %) but with a wide CI (18–98) due to heterogeneity of the total available three studies. This was followed by NB-UVB (mean: 62 %, 95 % CI 45–79) then bath PUVA (mean: 47 %, 95 % CI 30–65).

- No studies investigated the effect of combination of NB-UVB, BB-UVB with topical treatments on PASI-75.
- combining NB-UVB with methotrexate was very efficacious with an average of 94 % (95 % CI 81–100) of 31 patients from two trials achieving PASI-75 or above
- when adalimumab was added to NB-UVB, all four patients achieved PASI-75; when alefacept was added, an average of 97 % (95 % CI 85–100) of 35 patients from two trials achieved PASI-75
- In a study evaluating the combination of oral PUVA and acitretin, only 63 % of the 30 investigated patients achieved PASI-75.
- Combining PUVA with calcipotriol showed good efficacy in one trial, with 88 % of the 60 patients meeting PASI-75.
- A study investigated the combination of bath PUVA with acitretin or etretinate; it reported 100 % of the 34 patients achieved \geq PASI-75, addition of oral retinoids to bath PUVA appeared to greatly increase the efficacy of bath PUVA.

Clearance:

- In the monotherapy trials, PUVA (mean: 79 %, 95 % CI 69–88) was superior to NB-UVB (mean: 68 %, 95 % CI 57–78), BB-UVB (mean: 59 %, 95 % CI 44–72), and bath PUVA (mean: 58 %, 95 % CI 44–72).
- The combination of 8-methoxypsoralen (8-MOP) with NB-UVB was evaluated in 72 patients from two trials with an average clearance rate of 84 % (95 % CI 74–92).
- One trial combined bath PUVA with NB-UVB; this resulted in clearance in 92 % (95 % CI 77–100) of the 12 patients.
- the addition of fluocinonide cream, tar oil, and calcipotriol cream or ointment offer no advantage in regard to clearance rate as compared with BB-UVB monotherapy
- A study evaluated the combination of oral PUVA and acitretin in 20 patients; it showed a clearance rate of 94 %, which was much higher than a similar study which showed PASI-75 of 63 %.
- Combining bath PUVA with acitretin or etretinate in 34 patients resulted in a 100 % clearance rate in both groups

Safety:

The percentages of asymptomatic erythema development in monotherapy trials were 64 % for BB-UVB, 57 % for NB-UVB, 45 % for PUVA, and 34 % for bath PUVA. Symptomatic erythema or blistering

	<p>percentages for the monotherapy trials were as follows: 7.8 % for NB-UVB, 2 % for BB-UVB, 17 % for PUVA, and 21 % for bath PUVA.</p> <p>Withdrawal due to adverse effects:</p> <p>The percentages of withdrawal due to adverse effects were 2 % for NB-UVB, 4.6 % for BB-UVB, 5 % for PUVA, and 0.7 % for bath PUVA monotherapy trials.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>As a monotherapy, PUVA was more effective than NB-UVB, and NB-UVB was more effective than BB-UVB and bath PUVA in the treatment of adults with moderate to severe plaque-type psoriasis, based on clearance as an endpoint. Based on PASI-75, the results were similar except for BB-UVB, which showed a high mean PASI-75 (73 %) that was similar to PUVA, but with a wide CI (18–98). The short-term adverse effects were mild as shown by the low rate of withdrawal due to adverse effects.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>no sources of funding were used to prepare this manuscript</i> • <i>authors have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this article</i> • <i>Vergleichbarkeit der Studien nicht diskutiert</i> • <i>Heterogenitätsanalysen nicht nachvollziehbar</i>
<p>Correr CJ et al., 2013 [4].</p> <p>Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>As the use of biologic medications for psoriasis is a recent development, the objective of this article is to provide comprehensive and up-to-date evidence regarding the efficacy and safety of the use of all biologic therapies available for moderate to severe psoriasis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with moderate to severe psoriasis</p> <p>Intervention: adalimumab, alefacept, anakinra, briakinumab, certolizumab, efalizumab, etanercept, infliximab, golimumab, rituximab, siplizumab, onercept or ustekinumab</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkt: improvement of 50%, 75%, and 90% in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50, 75, and 90, respectively) at 10-14 weeks of treatment, serious adverse events, adverse events leading to discontinuation of treatment (withdrawals), and infection occurrence</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane, EMBASE, IPA (International Pharmaceutical Abstracts), LILACS, PubMed, SciELO, Science Direct, Scopus, and Web of Science. Manual search in relevant periodic, symposium and congress annals and reference lists of articles</p>

found in the search were performed, published up until May 2011 and written in English, Portuguese or Spanish

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs/k.A.

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score, Cochrane risk of bias tool: selection, performance, detection, attrition, reporting and other biases

Untersuchung der Heterogenität mittels: I^2

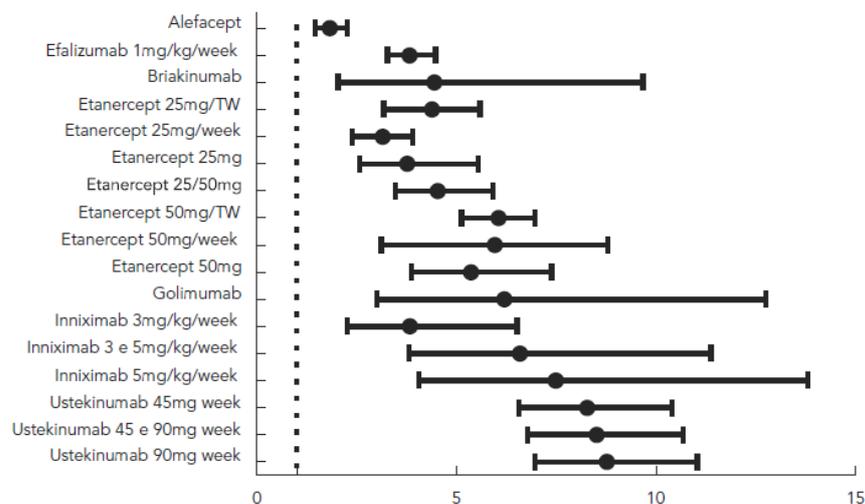
3. Ergebnisdarstellung

Clinical efficacy:

PASI 50:

- highest RR ustekinumab 90mg (RR: 8.77; 95%CI: 6.98-11.03), followed by ustekinumab 45mg (RR: 8.27; 95%CI: 6.57-10.40) vs. placebo
- statistically significant difference, when compared with placebo, favoring ustekinumab 90mg and 45mg in relation to infliximab 3mg/kg/week (RR: 3.84; 95%CI: 2.26-6.53], efalizumab (RR: 3.83; 95%CI: 3.27-4.49), and alefacept (RR: 1.83; 95%CI: 1.46-2.28), see Figure 2a.

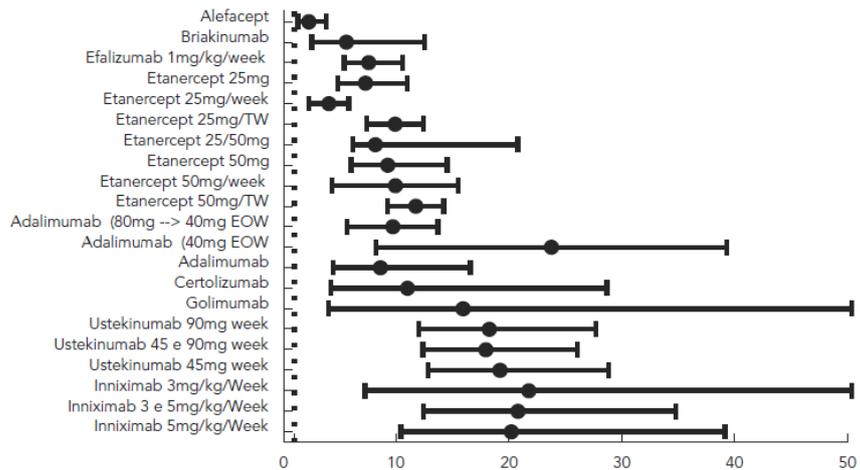
2a) PASI 50



PASI 75:

greatest measure of effect observed were infliximab in both doses (3mg/kg/week – RR: 21.77; 95%CI: 7.24-65.45 and 5mg/kg/week – RR: 20.21; 95%CI: 10.42-39.19) and ustekinumab, also at both doses (45mg – RR: 19.22; 95%CI: 12.82-28.82 and 90mg – RR: 18.26; 95%CI: 12.04-34.82) see Figure 2b.

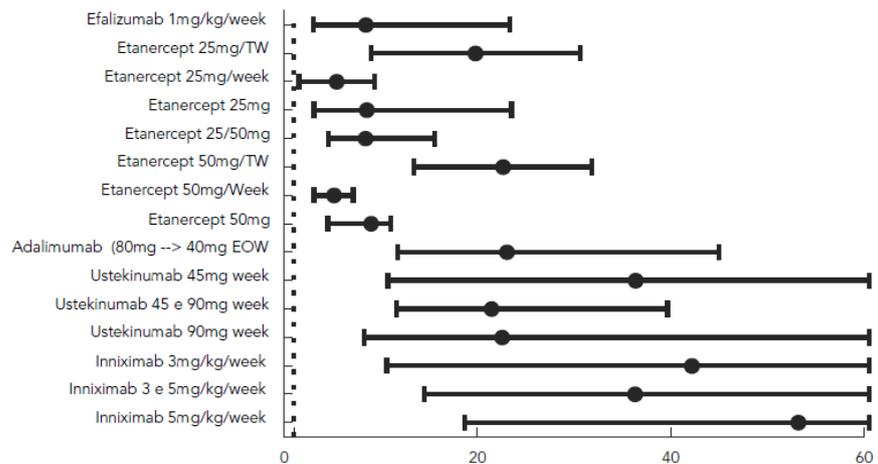
2b) PASI 75



PASI 90:

- infliximab, ustekinumab and adalimumab present the highest results of RR
- no statistically significant difference between placebo and etanercept 25mg OW

2c) PASI 90



Heterogenität ($I^2 > 50\%$) in Wirksamkeit bei:

PASI 50 outcome, etanercept 25mg TW ($I^2 = 75\%$), etanercept 50mg W ($I^2 = 70\%$) and infliximab 5mg/kg/ week ($I^2 = 64\%$); PASI 75, adalimumab (80mg > 40mg EOW) ($I^2 = 76\%$), infliximab 3mg/kg/week ($I^2 = 55\%$) and alefacept ($I^2 = 70\%$) and for PASI 90 ustekinumab 45mg ($I^2 = 58\%$)

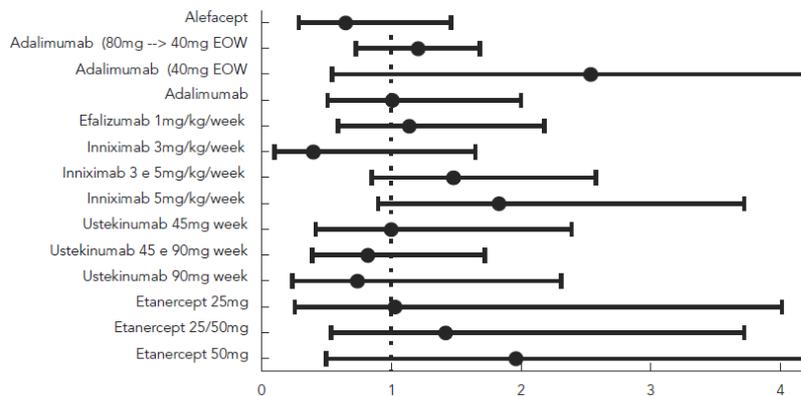
➔ Keine Veränderung der Heterogenität bei Nichteinbeziehung bestimmter Studien in die MA ➔ Grund für Heterogenität unbekannt.

Safety outcomes:

safety outcomes including infections and serious adverse events did not present statistically significant differences between biologic and placebo considering withdrawal due to adverse events, the rate for ustekinumab 45mg was lower than that for the placebo group and the difference was

statistically significant. For other biologics, at all dosages, there was no statistically significant difference between the drug's result and placebo

3b) Serious adverse events



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Although we cannot conclude which bioagent is the best to treat moderate to severe psoriasis, we can point to a trend from ustekinumab 45mg and 90mg and infliximab 3mg/kg and 5mg/kg to be the best ones on achieving PASI response of 50%, 75% and 90% after 10 to 14 weeks of treatment

Moreover, considering the current evidence about safety in RCTs, our findings show a similar safety profile among biologics in the short-term treatment and a result signaling ustekinumab 45mg as the most well tolerated biological agent in the first three months of treatment.

5. Kommentar zu Review

- *einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen*
- *The authors wish to thank the Brazilian Ministry of Education's Program to Support Restructuring an Expansion Plans in the Federal Universities.*
- *Conflict of interest: None declared.*

Baker EL et al., 2012 [3].

Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses

1. Fragestellung

Evaluating the impact of biologics on non-Psoriasis Area and Severity Index (PASI) health outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.

2. Methodik:

Population: Patients with moderate-to-severe plaque psoriasis

Intervention: infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab (nicht relevant: briakinumab alefacept, efalizumab)

Komparator: Placebo

Endpunkte: PGA Static Response Rate und PGA Dynamic Response Rate

Suchzeitraum: 1966 bis Mai 2009 in MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 Studien/k. A.

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score

Heterogenitätsanalysen: I² statistic, ranges from 0% to 100% with the higher percentage representing a higher likelihood of the existence of heterogeneity

Publication bias: Visual inspection of funnel plots and Egger's weighted regression statistics

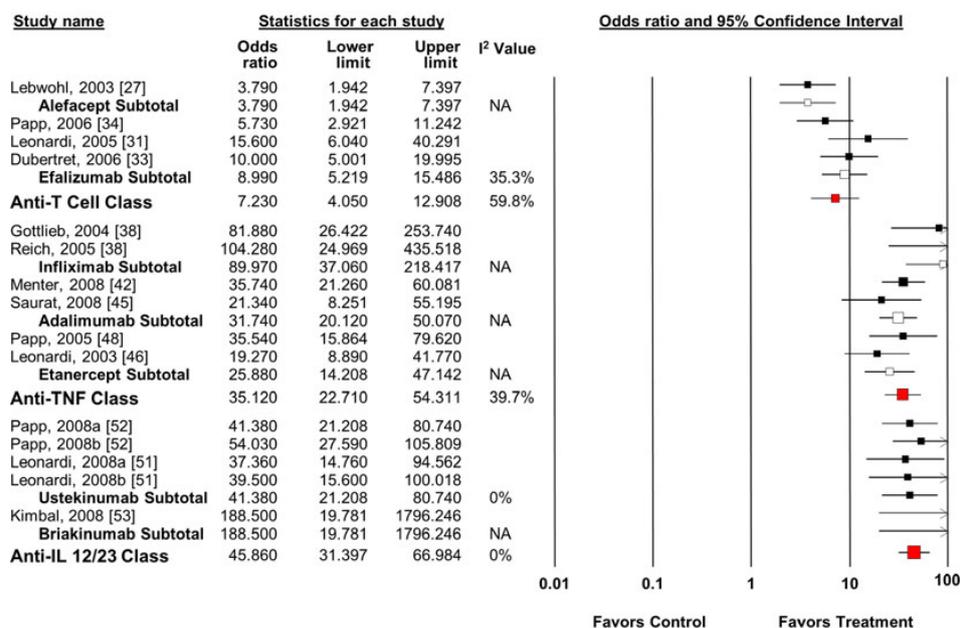
3. Ergebnisdarstellung

- infliximab versus placebo (n = 6); adalimumab versus placebo (n = 5); etanercept versus placebo (n = 4); ustekinumab versus placebo (n = 3);
- weitere untersuchte Vergleiche sind nicht zulassungskonform
- alle Studien mit mindestens 4 Punkten Jadad Score

PGA Static Response Rate:

- Each individual agent, as well as each class, showed an increase in the odds of achieving a positive response (Fig. 2)
- When all anti-T cell agent RCTs (OR 5.89, 95% CI 4.34–7.99) and anti-TNF agent RCTs (OR 24.27, 95% CI 15.66–37.61) were pooled, regardless of dose, slightly smaller overall effects were seen.

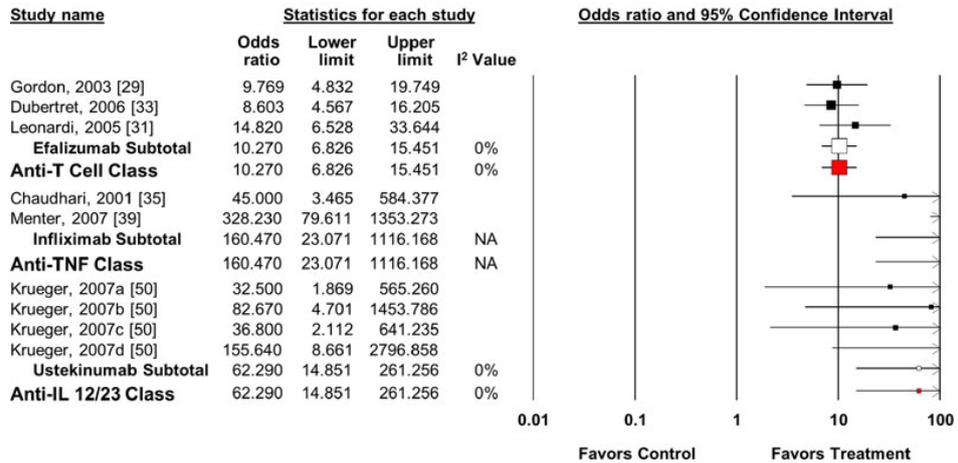
Fig. 2: Impact of biologic agents on static PGA response rate:



PGA Dynamic Response Rate:

- Each individual agent, as well as each class, showed an increase in the odds of achieving a positive response (Fig. 3).
- When all anti-T cell agent RCTs (OR 9.73, 95% CI 6.54–14.49) and anti-TNF agent RCTs (OR 140.58, 95% CI 39.14–504.97) were pooled, regardless of dose, similar overall effects were seen.

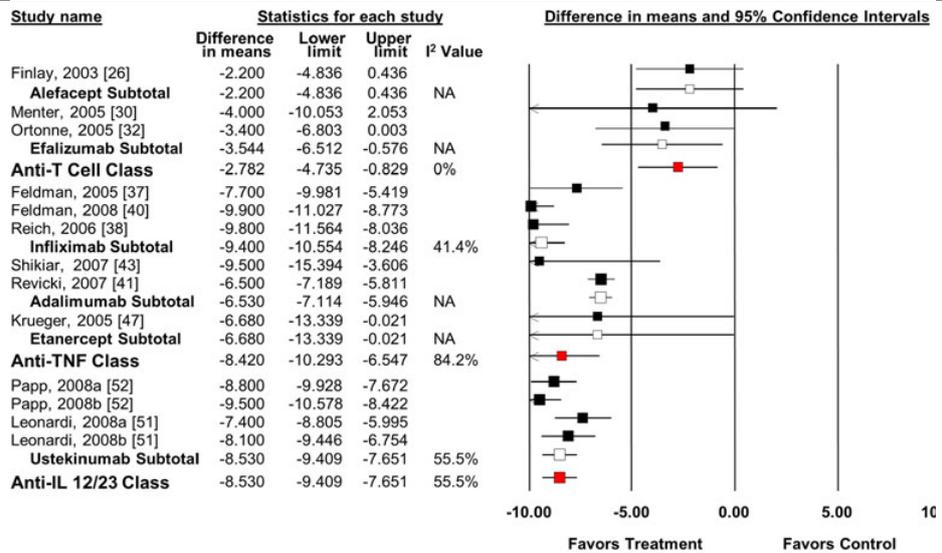
Fig. 3: Impact of biologic agents on dynamic PGA response rate:



Change in DLQI from Baseline:

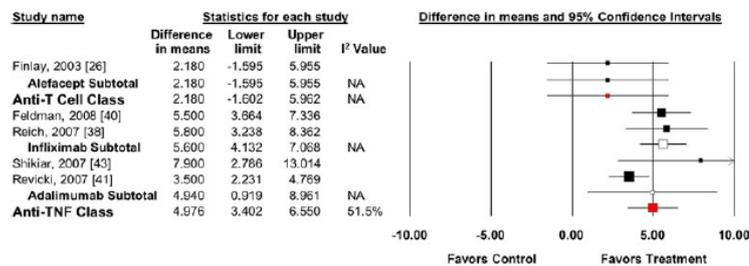
- The anti-T cell agents as a class, as well as efalizumab alone significantly reduced the DLQI score from baseline (Fig. 4).
- Each individual anti-TNF agent, as well as the pooled class, significantly reduced the DLQI score from baseline.
- Similar effects were seen with ustekinumab.
- When all anti-T cell agent RCTs (WMD -2.377, 95% CI -3.286 to -1.469), anti-TNF agent RCTs (WMD -8.03, 95% CI -9.24 to -6.81), and anti-IL-12/23 RCTs (WMD -7.94, 95% CI -8.83 to -7.05) were pooled, regardless of dose, similar overall effects were seen.

Fig. 4: Impact of biologic agents on change in DLQI from baseline:



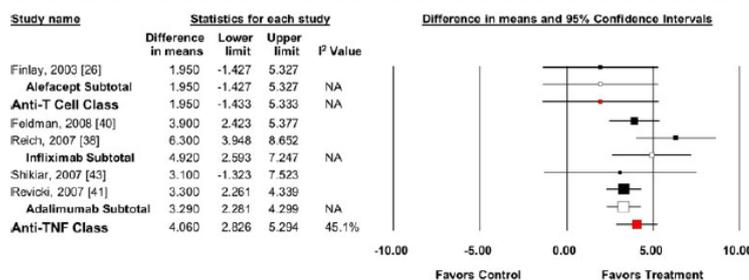
Change in SF-36 from Baseline:

- Each anti-TNF agent as well as the class significantly improved both SF-36 endpoints from baseline.
- When all anti-T cell agent RCTs (MCS =WMD 2.18, 95% CI -1.61 to 5.97; PCS =WMD 1.95, 95% CI -1.44 to 5.34), and anti-TNF agent RCTs (MCS =WMD 4.56, 95% CI 3.59–5.54; PCS =WMD 3.93, 95% CI 3.09–4.78) were pooled, regardless of dose, similar overall effects were seen.



Meta Analysis

Fig. 5 Impact of biologic agents on change in SF-36 MCS from baseline. *MCS* mental component summary, *SF-36* 36-item Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey, *TNF* tumor necrosis factor



Meta Analysis

Fig. 6 Impact of biologic agents on change in SF-36 PCS from baseline. *PCS* physical component summary, *SF-36* 36-item Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey, *TNF* tumor necrosis factor

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Individual biologics and classes showed consistent benefits across non-PASI health outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis while MTC metaanalyses suggested that some differences exist.

Anti-TNF agents, as well as anti-IL 12/23 agents, significantly improve clinical efficacy (via the PGA) and HRQoL (via the DLQI) as compared with the anti-T cell agents in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.

5. *Kommentar zu Review*

- *einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen*
- *study supported in part by a contract from Pfizer Inc.*
- *Conflict of interest. C.M.M. and J.C.C. employed by Pfizer Inc. No other authors report significant conflicts of interest germane to this project.*
- *statistical and clinical heterogeneity and publication bias assessed and discussed: "Due to the low number of studies included in many of the analyses, statistical heterogeneity and publication bias could not be determined."*

Leitlinien

<p>Armstrong AW et al., 2015 [2].</p> <p>Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation</p>	<p>Fragestellung/Ziel</p> <p>“To make evidence-based, best-practice recommendations regarding combining biologics with other systemic treatments, including phototherapy, oral medications, or other biologics, for psoriasis treatment.”</p>																
	<p>Methodik</p> <p>Suchzeitraum: 1. Januar 1946 bis 18. Juni 2013 in MEDLINE</p> <p>Grading Skala in Anlehnung an Robinson et al.: Systematic reviews: grading recommendations and evidence quality. <i>Arch Dermatol.</i> 2008;144(1):97-99.</p>																
	<p>Table 1. Grading for Recommendation and Evidence^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strength of Recommendation</th> <th>Grading for Recommendation</th> <th>Level of Evidence</th> <th>Quality of Supporting Evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence</td> <td>A</td> <td>Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study</td> </tr> <tr> <td>2A</td> <td>Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence</td> <td>B</td> <td>Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study</td> </tr> <tr> <td>2B</td> <td>Weak recommendation, low-quality evidence</td> <td>C</td> <td>Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series</td> </tr> </tbody> </table>	Strength of Recommendation	Grading for Recommendation	Level of Evidence	Quality of Supporting Evidence	1	Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence	A	Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study	2A	Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence	B	Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study	2B	Weak recommendation, low-quality evidence	C	Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series
	Strength of Recommendation	Grading for Recommendation	Level of Evidence	Quality of Supporting Evidence													
1	Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence	A	Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study														
2A	Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence	B	Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study														
2B	Weak recommendation, low-quality evidence	C	Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series														
<p>Col: Dr Armstrong reported serving as an investigator for or consultant to AbbVie, Lilly, Janssen, Amgen, Merck, and Pfizer. Dr Bagel reported serving as a consultant, speaker, and investigator for Amgen and AbbVie. Dr Van Voorhees reported serving as an advisor for Amgen, AbbVie, Janssen, LEO Pharma, and Warner Chilcott. She reported receiving grants from Amgen and AbbVie. She reported serving as a consultant for Amgen and as a speaker for Amgen, AbbVie, and Janssen. Dr Robertson reported being employed by the National Psoriasis Foundation, which receives unrestricted financial support from companies that make products used to treat psoriasis and psoriatic arthritis, including AbbVie, Amgen, Celgene Corporation, Lilly, Galderma Laboratories, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Pfizer Inc, and Stiefel, a GSK company. No other disclosures were reported.</p>																	
<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p>																	

Table 2. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Phototherapy for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and phototherapy	2A	B	Kircik et al, ²¹ 2008; Gambichler et al, ¹⁷ 2011; Park et al, ¹⁸ 2013; De Simone et al, ²² 2011; Wolf et al, ²³ 2009; Lynde et al, ²⁴ 2012
Adalimumab and phototherapy	2A	B	Bagel, ²⁵ 2011; Wolf et al, ¹⁹ 2011
Ustekinumab and phototherapy	2B	C	Wolf et al, ²⁰ 2012

Evidenzbasis

¹⁷ Gambichler T et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1383-1386.

¹⁸ Park KK et al. A randomized, “head-to-head” pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(7):899-906.

¹⁹ Wolf P et al. 311 nm Ultraviolet B–accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27(4):186-189.

²⁰ Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):147-153.

²¹ Kircik L et al. UNITE Study Group. Utilization of Narrow-band Ultraviolet Light B Therapy and Etanercept for the Treatment of Psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(3):245-253.

²² De Simone C et al. Combined treatment with etanercept 50mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(4):568-572.

²³ Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):186-189.

²⁴ Lynde CW et al. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(4):261-267.

²⁵ Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(4):366-371.

Table 3. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Traditional Oral Systemic Medications for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Biologics and Methotrexate in Combination Therapy			
Etanercept and methotrexate	1	A	Zachariae et al, ²⁶ 2008; Gottlieb et al, ²⁷ 2012; Driessen et al, ²⁹ 2008
Infliximab and methotrexate	2A	B	Dalaker and Bonesrønning, ²⁸ 2009; Goedkoop et al, ³⁰ 2004; Kavanaugh et al, ³¹ 2007
Adalimumab and methotrexate	2B	C	De Groot et al, ³² 2008
Biologics and Acitretin in Combination Therapy			
Etanercept and acitretin	2A, etanercept plus acitretin similar efficacy to etanercept alone	B	Gisondi et al, ³⁴ 2008; Smith et al, ³⁵ 2008
Infliximab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, ³⁵ 2008
Adalimumab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, ³⁵ 2008
Biologics and Cyclosporine in Combination Therapy			
Etanercept and cyclosporine	2B	C	Yamauchi and Lowe, ³⁶ 2006; Lee et al, ³⁷ 2010
Adalimumab and cyclosporine	2B	C	Gattu et al, ³⁸ 2009

Evidenzbasis

²⁶ Zachariae Cet al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(5):495-501.

²⁷ Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649-657.

²⁸ Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(3): 277-282.

²⁹ Driessen RJ et al. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(2): 460-463.

³⁰ Goedkoop AY et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: a prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R326-R334.

³¹ Kavanaugh et al. IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):498-505.

³² De Groot M et al. Adalimumab in combination with methotrexate more effectively reduces the numbers of different inflammatory cell types in lesional psoriatic skin than

does single treatment with adalimumab or methotrexate. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1401.

³⁴ Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-1349.

³⁵ Smith EC et al. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47(5):514-518.

³⁶ Yamauchi PS et al. Cessation of cyclosporine therapy by treatment with etanercept in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3) (suppl 2):S135-S138.

³⁷ Lee EJ et al. A clinical trial of combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2): 138-142.

³⁸ Gattu S et al. Can adalimumab make a smooth and easy transition from cyclosporine a reality? a case series of successful transitions. *Psoriasis Forum.* 2009;15(2):33-35.

Table 4. Strength of Recommendations for the Use of a Biologic in Combination With Another Biologic for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and ustekinumab	2B	C	Cuchacovich et al, ⁴⁸ 2012; Heinecke et al, ⁴⁹ 2013
Etanercept and alefacept	2B	C	Krell, ⁵⁰ 2006
Etanercept and efalizumab	2B	C	Hamilton, ⁴⁵ 2008; Adışen et al, ⁴⁶ 2008; Kitamura et al, ⁴⁷ 2009
Adalimumab and ustekinumab	2B	C	Heinecke et al, ⁴⁹ 2013
Infliximab and efalizumab	2B	C	Lowes et al, ⁴⁴ 2005; Hamilton, ⁴⁵ 2008

Evidenzbasis

⁴⁴ Lowes MA et al. Psoriasis vulgaris flare during efalizumab therapy does not preclude future use: a case series. *BMC Dermatol.* 2005;5:9.

⁴⁵ Hamilton TK. Treatment of psoriatic arthritis and recalcitrant skin disease with combination therapy. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(11):1089-1093.

⁴⁶ Adışen E et al. When there is no single best biological agent: psoriasis and psoriatic arthritis in the same patient responding to two different biological agents. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(2):164-166.

⁴⁷ Kitamura G et al. A case of tuberculosis in a patient on efalizumab and etanercept for treatment of refractory palmopustular psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Online J.* 2009;15(2):11.

⁴⁸ Cuchacovich R et al. Combination biologic treatment of refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2012; 39(1):187-193.

⁴⁹ Heinecke GM et al. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol.* 2013;12 (10):1098-1102.

⁵⁰ Krell JM. Use of alefacept and etanercept in 3 patients whose psoriasis failed to respond to etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(6): 1099-1101. *Clinical Review & Education Review Biologic Therapies and Other Psoriasis Treatments* 438

<p>European Dermatology Forum (EDF), 2015 [6].</p> <p>European S3-Guidelines on the systematic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015</p> <p>EDF in cooperation with EADV and IPC</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>“The primary goal of these guidelines was to assist health care professionals in the choice of the optimal systemic treatment for their psoriasis patients with the specific circumstances of the individual patient.”</p> <p>“...ultimately improving patient care.”</p>					
	<p>Methodik</p> <p>These guidelines are an update of the existing European Psoriasis Guidelines published in 2009.</p> <p>The guidelines have a validity until 31.12.2019. However, an update with respect to new medications will be added before that date.</p> <p>Methods Report: siehe Nast A. et al. (2015) [14]</p> <p>systematische Recherche in Cochrane Library, Medline, Medline In-Process und Embase</p> <p>Suchzeitraum: bis 12. September 2013, anschließend automatische monatliche Benachrichtigung in allen Datenbanken bis 12. Oktober 2014</p> <p>evidence and consensus-based guidelines: Erstellung nach AGREE II</p> <p>“All recommendations were consented using formal consensus methodologies (Delphi process and nominal group technique).”</p> <p>Bewertung über GRADE / GoR (siehe Anhang Tabelle 2)</p> <p>Level of consensus: ‚strong consensus‘ = agreement of > 90 % of the members of the expert group; ‚consensus‘ = 75 to 89 % agreement; ‚weak consensus‘ = 50 to 74 % agreement.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Themenbereiche ‘Special considerations and special patient populations’ wurden die Empfehlungen auf Basis von Expertenmeinung generiert. Keine systematische Bewertung. • “The guidelines project has kindly been supported by the EDF. The financial support did not influence the guidelines development.” • CoI aller Mitarbeitenden • Outcome-Erfassung 16 Wochen nach Therapiebeginn, Ausschluss falls nur Outcome vor der 8. Woche nach Therapiebeginn vorlag. Für long-term therapy: Ergebnisse ab der 24. Woche nach Therapiebeginn. 					
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Acitretin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Recommendation</th> <th>Strength of consensus</th> <th>Comment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Recommendation	Strength of consensus	Comment		
Recommendation	Strength of consensus	Comment				

Based on the available evidence we cannot make a recommendation for or against the use of acitretin as a mono-therapy.	○	Consensus	Evidence and consensus based
Based on clinical experience and depending on the most important outcome for the individual patient, we suggest a low dose (20 to 30 mg daily) with respect to tolerability and a high dose (> 30 mg daily) with respect to efficacy.	↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Adalimumab	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Etanercept	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	○	Consensus	No evidence available
Methotrexate	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

³⁴ Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):210-4.

³⁵ Dogra S et al. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: A randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):e305-e11.

³⁶ Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-9.

³⁷ Rim JH et al. The efficacy of calcipotriol + acitretin combination therapy for psoriasis: comparison with acitretin monotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7): 507-10.

³⁸ van de Kerkhof PC et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):84-9.

Ciclosporin

Recommendation		Strength of consensus	Comment
If a short course for induction treatment is intended we recommend CSA.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
For long-term treatment we suggest CSA only in selected patients.	↑	Strong consensus	Expert opinion
In case of continuous long-term treatment, we suggest CSA for a maximum of up to two years.	↑	Consensus	Expert opinion
In case a longer treatment is needed, we suggest the consultation with a nephrologist.	↑	Consensus	Expert opinion
Based on weighting of risk and benefit we suggest using CSA with a starting dose of 2.5 mg/kg bodyweight QD for up to four weeks, with a dosage increase up to 5 mg/kg bodyweight once daily thereafter.	↑	Weak consensus	Evidence and consensus based

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Adalimumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity

Evidenzbasis

⁵⁶ Ellis CN et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. N Engl J Med. 1991;324(5):277-84.

⁵⁷ Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2008;158(1):116-21.

⁵⁸ Gisondi P et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. Am J Clin Nutr. 2008;88(5):1242-7.

⁵⁹ Grossman RM et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol. 1994;31(1):68-74.

⁶⁰ Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 2003;349(7):658-65.

⁶¹ Laburte C et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 1994;130(3):366-75.

⁶² Meffert H et al. Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. Acta Derm Venereol. 1997;77(2):137-41.

⁶³ Reitamo S et al. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2001;145(3):438-45.

⁶⁴ Shintani Y et al. Safety and efficacy of a fixed-dose cyclosporin microemulsion (100 mg) for the treatment of psoriasis. J Dermatol. 2011;38(10):966-72.

⁶⁵ Takahashi H et al. Application of 3 mg/kg of cyclosporine a (NEORAL) once daily is effective for severe and moderate psoriasis. [Japanese]. Nishinohon Journal of Dermatology. 2009;71(1):63-9.

⁶⁶ Thaci D et al. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. Dermatology. 2002;205(4):383-8.

⁶⁷ Vena GA et al. Combined treatment with low-dose cyclosporine and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled open-label study. J Dermatolog Treat. 2012;23(4):255-60.

⁶⁸ Yoon HS et al. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. J Dermatolog Treat. 2007;18(5):286-90.

Fumarsäureester

Recommendation	Strength of consensus	Comment
We recommend fumaric acid esters for the induction treatment.	↑↑	Evidence and consensus based

We recommend fumaric acid esters for the long-term treatment.	↑↑	Consensus	Expert opinion
We recommend fumaric acid esters with a slow increase dosing regimen.	↑↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimumab	○	Strong consensus	No evidence available
Ciclosporin	○	Consensus	No evidence available
Etanercept	○	Strong consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk
Methotrexate	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

- ⁷¹ Altmeyer PJ et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(6):977-81.
- ⁷² Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):855-61.
- ⁷³ Gollnick H et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002;205(1):46-53.
- ⁷⁴ Mrowietz U et al. Efficacy, safety, and quality of life effects of a novel oral formulation of dimethyl fumarate in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase 3 study (Abstract P2816) American Academy of Dermatology 64th Annual Meeting March 3-7, 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3 Suppl):Ab202.
- ⁷⁵ Mrowietz U et al. Dimethyl Fumarate (BG00012) as an Oral Therapy for Moderate to Severe Psoriasis: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Abstract 406. 35th Annual ESDR Meeting 22-24th September 2005, Tübingen, Germany. *J Invest Dermatol.* 2005;125(Suppl 1):A69.
- ⁷⁶ Nugteren-Huying WM et al. [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1990;134(49):2387-91.
- ⁷⁷ Nugteren-Huying WM et al. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(2 Pt 1):311-2

Methotrexat

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend MTX for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
Methotrexate can be given by oral or subcutaneous delivery. In general, a starting dose of 15 mg/week is used but individual dosages can range from 5 to 25 mg/week depending on individual factors.	Statement	Strong consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible

Adalimumab	↑	consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of adalimumab
Ciclosporin	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↑	consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept ocompared to etanercept monotherapy) and consensus based
Fumaric acid esters	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Infliximab	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of infliximab
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

⁵⁷ Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):116-21

⁶⁰ Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658-65.

⁷² Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):855-61.

⁸⁶ Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-17.

⁸⁷ Chladek J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(2):147-56.

⁸⁸ Dogra S et al. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(7):729-34.

⁸⁹ Ho SG et al. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(7):717-22.

⁹⁰ Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):549-57.

⁹¹ Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.

Adalimumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend adalimumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

We recommend using adalimumab with an initial loading dose of 80 mg, week 1 40 mg followed by 40 mg every other week.	↑	Strong consensus	Expert opinion
---	---	------------------	----------------

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase trough levels of adalimumab
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

⁹⁰ Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):549-57.

⁹¹ Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.

¹⁰⁶ Asahina A et al. The Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010;37(4):299-310.

¹⁰⁷ Kimball AB et al. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(1):51-62.

¹⁰⁸ Menter A et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):106-15.

¹⁰⁹ Thaci D et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):402-11.

¹¹⁰ Gordon KB et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):598-606.

Etanercept

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend etanercept as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
In general, a starting dose of 50 mg once or twice weekly is used depending on individual factors.	Statement	Strong consensus	Expert opinion
For maintenance therapy 50 mg once weekly is a commonly used dose.	Statement	Strong consensus	Expert opinion

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept compared to etanercept monotherapy) and consensus based
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

³⁴ Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):210-4.

³⁶ Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-9.

¹²³ Bagel J et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):86-92.

¹²⁴ Crowley J et al. Health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: effects of treatment with abt-874 versus etanercept or placebo. (Abstract P3361). Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(2 Suppl 1):Ab160.

¹²⁵ Dauden E et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(12):1374-82.

¹²⁶ De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:2.

¹²⁷ Gniadecki R et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(11):1436-43.

¹²⁸ Gordon KB et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy.[Erratum appears in *J Dermatolog Treat.* 2006;17(3):192]. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(1):9-17.

¹²⁹ Gottlieb A et al. Efficacy and safety results of ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;1):AB159.

¹³⁰ Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649-57.

¹³¹ Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):652-60.

¹³² Gottlieb AB et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139(12):1627-32; discussion 32.

¹³³ Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-28.

¹³⁴ Krueger GG et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1192-9.

¹³⁵ Lebwohl MG et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):385-92.

¹³⁶ Leonardi CL et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2014-22.

¹³⁷ Ortonne JP et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: The CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol*. 2008;3(6):657-65.

¹³⁸ Papp KA et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1304-12.

¹³⁹ Sterry W et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010;340:c147.

¹⁴⁰ Strober B et al. ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(Suppl 4):10-1.

¹⁴¹ Strober BE et al. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):661-8.

¹⁴² Strohal R et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatolog Treat*. 2013;24(3):169-78.

¹⁴³ Tyring S et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):719-26.

¹⁴⁴ Tyring S et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367(9504):29-35.

¹⁴⁵ van de Kerkhof PC et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008;159(5):1177-85.

¹⁴⁶ Langley RG et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-38.

Infliximab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend infliximab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We recommend using infliximab 5 mg/kg bodyweight continuously every eight weeks during long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Fumaric acid esters	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression, lymphocytopenia
Methotrexate	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase trough levels of infliximab
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

- ⁸⁶ Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-17.
- ¹²⁶ De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:2.
- ¹⁵² Reich K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366(9494):1367-74.
- ¹⁵⁵ Chaudhari U et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9271):1842-7.
- ¹⁵⁶ Feldman SR, Gordon KB, Bala M et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):954-60.
- ¹⁵⁷ Feldman SR et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):704-10.
- ¹⁵⁸ Gottlieb AB et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):534-42.
- ¹⁵⁹ Menter A et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):31.e1-15.
- ¹⁶⁰ Reich K et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1161-8.
- ¹⁶¹ Torii H et al. Japanese Infliximab Study i. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci.* 2010;59(1):40-9.
- ¹⁶² Yang HZ et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J.* 2012;125(11):1845-51.

Ustekinumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend ustekinumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We suggest using 45 mg for patients with a bodyweight of ≤ 100 kg and 90 mg ustekinumab for patients with a body weight of > 100 kg.	↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated (the label currently states: if PUVA or other

systemic therapies including ciclosporin, methotrexate were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated). No strong consensus on definition of 'second line' for usteki-numab was achieved, the definition passed with 'weak consensus' (55%).

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimuab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

¹³³ Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med. 2010;362(2):118-28.

¹⁷³ Igarashi A et al. Japanese Ustekinumab Study G. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. J Dermatol. 2012;39(3):242-52.

¹⁷⁴ Leonardi CL et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).[Erratum appears in Lancet. 2008 May 31;371(9627):1838]. Lancet. 2008;371(9625):1665-74.

¹⁷⁵ Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008;371(9625):1675-84.

¹⁷⁶ Tsai TF et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci. 2011;63(3):154-63.

¹⁷⁷ Zhu X et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol. 2013;12(2):166-74.

¹⁷⁸ Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/004. 2014.

¹⁷⁹ Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/003. 2014.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [20].

Psoriasis: assessment and management of

Fragestellung/Zielsetzung

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of BBUVB, NBUVB and PUVA compared with each other or placebo/no treatment?

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of acitretin plus UVB (NBUVB and BBUVB) and acitretin plus PUVA compared with their monotherapies and compared with each other?

<p>psoriasis NICE clinical guidelines No. 153</p> <p><i>Siehe auch Kurzversion</i></p> <p>NICE, 2012 [19].</p>	<p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of UVB (NBUVB or BBUVB) combined with dithranol, coal tar or vitamin D and vitamin D analogues compared with UVB alone or topical therapy alone?</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of systemic methotrexate, ciclosporin and acitretin compared with each other or with placebo?</p> <p>...</p> <p>In people with chronic plaque psoriasis eligible to receive biologics, if the first biological fails, which is the next effective, safe and cost effective strategy?</p> <p>...</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: NICE Guidelines Manual 2009 (Formulierung klinischer Fragestellungen und Endpunkte a priori, systematische Recherchen, Bewertung der Literatur anhand GRADE, Konsensusprozess ohne Beschreibung formaler Verfahren)</p> <p>Suchzeitraum: bis 8. März 2012</p> <p>LoE: nach GRADE, GoR: sprachliche Formulierung</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>The National Clinical Guideline Centre was commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence to undertake the work on this guideline.</i> • <i>Col declared</i> • <i>nur wenige Empfehlungen speziell für moderate bis schwere Psoriasis formuliert</i>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Topical therapy</p> <p><u>General recommendations</u></p> <p>25. Offer people with psoriasis topical therapy as first-line treatment.</p> <p>Offer second- or third-line treatment options (phototherapy or systemic therapy) at the same time when topical therapy alone is unlikely to adequately control psoriasis, such as:</p>

- extensive disease (for example more than 10% of body surface area affected) or
- at least ‘moderate’ on the static Physician’s Global Assessment or
- where topical therapy is ineffective, such as nail disease.

Phototherapy (broad- or narrow-band (UVB) light and PUVA)

60. Offer narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy to people with plaque or guttate-pattern psoriasis that cannot be controlled with topical treatments alone. Treatment with narrowband UVB phototherapy can be given 3 or 2 times a week depending on patient preference. Tell people receiving narrowband UVB that a response may be achieved more quickly with treatment 3 times a week.

61. Offer alternative second- or third-line treatment when:

- narrowband UVB phototherapy results in an unsatisfactory response or is poorly tolerated or
- there is a rapid relapse following completion of treatment (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months) or
- accessing treatment is difficult for logistical reasons (for example, travel, distance, time off work or immobility) or
- the person is at especially high risk of skin cancer.

Systemic nonbiological therapy

81. Offer systemic non-biological therapy to people with any type of psoriasis if:

- it cannot be controlled with topical therapy and
- it has a significant impact on physical, psychological or social wellbeing and
- one or more of the following apply:
 - psoriasis is extensive (for example, more than 10% of body surface area affected or a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score of more than 10) or
 - psoriasis is localised and associated with significant functional impairment and/or high levels of distress (for example severe nail disease or involvement at high-impact sites) or

- phototherapy has been ineffective, cannot be used or has resulted in rapid relapse (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months).

Choice of drugs

82. Offer methotrexate⁹⁹ as the first choice of systemic agent for people with psoriasis who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 81) except in the circumstances described in recommendations 84 and 92.

84. Offer ciclosporin^{hh} as the first choice of systemic agent for people who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 81) and who:

- need rapid or short-term disease control (for example a psoriasis flare) or
- have palmoplantar pustulosis or
- are considering conception (both men and women) and systemic therapy cannot be avoided.

85. Consider changing from methotrexate to ciclosporin (or vice-versa) when response to the first-choice systemic treatment is inadequate.

86. Consider acitretin for adults, and in exceptional cases only for children and young people, in the following circumstances:

- if methotrexate and ciclosporin are not appropriate or have failed or
- for people with pustular forms of psoriasis.

⁹⁹ At the time of publication (October 2012), methotrexate did not have UK marketing authorisation for this indication in children and young people. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. The patient (or their parent or carer) should provide informed consent, which should be documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing medicines – guidance for doctors for further information.

^{hh} At the time of publication (October 2012), ciclosporin did not have UK marketing authorisation for this indication in children and young people under 16 years of age. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. The patient (or their parent or carer) should provide informed consent, which should be documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing medicines – guidance for doctors for further information.

Systemic biological therapy

...

Adalimumab

The recommendations in this section are from Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 146).

100. Adalimumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis for whom anti-tumour necrosis factor (TNF) treatment is being considered and when the following criteria are both met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant of, or has a contraindication to, these treatments.

101. Adalimumab should be discontinued in people whose psoriasis has not responded adequately at 16 weeks. An adequate response is defined as either:

- 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from start of treatment.

Etanercept

The recommendations in this section are from Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 103).

102. Etanercept, within its licensed indications, administered at a dose not exceeding 25 mg twice weekly is recommended for the treatment of adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant to, or has a contraindication to, these treatments.

103. Etanercept treatment should be discontinued in patients whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these patients. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started.

Infliximab

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 134).

104. Infliximab, within its licensed indications, is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is very severe as defined by a total PASI of 20 or more and a DLQI of more than 18.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies such as ciclosporin, methotrexate or PUVA, or the person is intolerant to or has a contraindication to these treatments.

105. Infliximab treatment should be continued beyond 10 weeks only in people whose psoriasis has shown an adequate response to treatment within 10 weeks. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI from when treatment started.

Ustekinumab

The recommendations in this section are from Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (NICE technology appraisal guidance 180).

106. Ustekinumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis when the following criteria are met.

- The disease is severe, as defined by a total PASI score of 10 or more and a DLQI score of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA, or the person is intolerant of or has a contraindication to these treatments.
- The manufacturer provides the 90 mg dose (two 45 mg vials) for people who weigh more than 100 kg at the same total cost as for a single 45 mg vial.

107. Ustekinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately by 16 weeks after starting treatment. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI score from when treatment started.

Changing to an alternative biological drug

108. Consider changing to an alternative biological drug in adults if:

- the psoriasis does not respond adequately to a first biological drug as defined in NICE technology appraisals^{jj} (at 10 weeks after starting treatment for infliximab, 12 weeks for etanercept, and 16 weeks for adalimumab and ustekinumab; primary failure) or
- the psoriasis initially responds adequately but subsequently loses this response, (secondary failure) or
- the first biological drug cannot be tolerated or becomes contraindicated.

^{jj} NICE technology appraisals 103, 134, 146 and 180.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [16].</p> <p>Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis (TA419)</p> <p>This guidance replaces TA368</p>	<p><u>1 Recommendations</u></p> <p>1.1 Apremilast is recommended as an option for treating chronic plaque psoriasis in adults whose disease has not responded to other systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and ultraviolet-A light), or when these treatments are contraindicated or not tolerated, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> – the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10 – treatment is stopped if the psoriasis has not responded adequately at 16 weeks; an adequate response is defined as: <ul style="list-style-type: none"> ○ a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or ○ a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5-point reduction in DLQI from start of treatment – the company provides apremilast with the discount agreed in the patient access scheme. <p>1.2 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.</p> <p>1.3 This guidance is not intended to affect the position of patients whose treatment with apremilast was started within the NHS before this guidance was published. Treatment of those patients may continue without change to whatever funding arrangements were in place for them before this guidance was published until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [21].</p> <p>Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (TA350)</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Secukinumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating adults with plaque psoriasis only when:</p> <ul style="list-style-type: none"> – the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10 – the disease has failed to respond to standard systemic therapies, for example, ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or these treatments are contraindicated or the person cannot tolerate them – the company provides secukinumab with the discount agreed in the patient access scheme. <p>1.2 Secukinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these people. An adequate response is defined as either:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> – a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or – a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5-point reduction in DLQI from when treatment started. <p>1.3 People whose treatment with secukinumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p> <p>1.4 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 [22].</p> <p>Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (TA180)</p> <p>Review decision - September 2010: “the guidance should remain on the ‘static guidance list”</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Ustekinumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis when the following criteria are met.</p> <ul style="list-style-type: none"> – The disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) score of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) score of more than 10. – The psoriasis has not responded to standard systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or the person is intolerant of or has a contraindication to these treatments. <p>1.2 Ustekinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately by 16 weeks after starting treatment. An adequate response is defined as either:</p> <ul style="list-style-type: none"> – a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or – a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5-point reduction in the DLQI score from when treatment started. <p>1.3 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2008 [15].</p> <p>Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (TA146)</p> <p>Review decision - September</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Adalimumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis for whom anti-tumour necrosis factor (TNF) treatment is being considered and when the following criteria are both met.</p> <ul style="list-style-type: none"> – The disease is severe as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10. – The psoriasis has not responded to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation); or the person is intolerant of, or has a contraindication to, these treatments. <p>1.2 Adalimumab should be discontinued in people whose psoriasis has not responded adequately at 16 weeks. An adequate response is defined as either:</p>

<p>2010: “the guidance should remain on the ‘static guidance list”</p>	<ul style="list-style-type: none"> – a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started, or – a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from start of treatment. <p>1.3 When using the DLQI, healthcare professionals should ensure that when reaching conclusions on the severity of plaque psoriasis they take into account a person's disabilities (such as physical impairments) and linguistic or other communication difficulties. In such cases, healthcare professionals should ensure that their use of the DLQI continues to be a sufficiently accurate measure. The same approach should apply in the context of a decision about whether to continue the use of adalimumab in accordance with section 1.2.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2008 [18].</p> <p>Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (TA134)</p> <p>Review decision - September 2010: “the guidance should remain on the ‘static guidance list”</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Infliximab, within its licensed indications, is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.</p> <ul style="list-style-type: none"> – The disease is very severe as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 20 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 18. – The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies such as ciclosporin, methotrexate or PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or the person is intolerant to or has a contraindication to these treatments. <p>1.2 Infliximab treatment should be continued beyond 10 weeks only in people whose psoriasis has shown an adequate response to treatment within 10 weeks. An adequate response is defined as either:</p> <ul style="list-style-type: none"> – a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or – a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI from when treatment started. <p>1.3 When using the DLQI healthcare professionals should take care to ensure that they take account of a patient's disabilities (such as physical impairments) or linguistic or other communication difficulties, in reaching conclusions on the severity of plaque psoriasis. In such cases healthcare professionals should ensure that their use of the DLQI continues to be a sufficiently accurate measure. The same approach should apply in the context of a decision about whether to continue the use of the drug in accordance with section 1.2.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2006 [17].</p> <p>Etanercept and efalizumab for the treatment of</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Etanercept, within its licensed indications, administered at a dose not exceeding 25 mg twice weekly is recommended for the treatment of adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.</p> <ul style="list-style-type: none"> – The disease is severe as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10. – The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-

<p>adults with psoriasis (TA103)</p> <p>Review decision - September 2010: “the guidance should remain on the ‘static guidance list”</p>	<p>wave ultraviolet radiation); or the person is intolerant to, or has a contraindication to, these treatments.</p> <p>1.2 Etanercept treatment should be discontinued in patients whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these patients. An adequate response is defined as either:</p> <ul style="list-style-type: none"> – a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or – a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started. <p>...</p> <p>1.5 It is recommended that the use of etanercept for psoriasis should be initiated and supervised only by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of psoriasis. If a person has both psoriasis and psoriatic arthritis their treatment should be managed by collaboration between a rheumatologist and a dermatologist.</p>
---	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 07.04.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees
2	Psoriasis:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 07.04.2017

#	Suchfrage
1	Psoriasis[MeSH]
2	psoriasis[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
5	(#4) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.04.2017

#	Suchfrage
1	Psoriasis[MeSH]
2	psoriasis[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	#3 AND ((((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title])
5	(#4) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[PDAT])

Literatur:

1. **Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, Hamzavi I, Lim HW.** Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(2):87-109.
2. **Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS.** Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol* 2015;151(4):432-438.
3. **Baker EL, Coleman CI, Reinhart KM, Phung OJ, Kugelman L, Chen W, et al.** Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012;2(1):9.
4. **Correr CJ, Rotta I, Teles de Souza T, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, et al.** Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica* 2013;29 Suppl 1:17-31.
5. **De Carvalho AV, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR.** Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D* 2017;17(1):29-51.
6. **European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), International Psoriasis Council (IPC).** European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris; Update 2015 [online]. Zürich (SUI): EDF; 2015. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88>.
7. **Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Änderung der Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung: Balneophototherapie vom 21.05.2008 [online]. Siegburg (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_Abschluss.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung: Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad vom 20.Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1127/2010-05-20-asynchrone-BPT-Vollbad_BAnz.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 6. August 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 27.11.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.

11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Balneophototherapie; Abschlussbericht; Auftrag N04-04 [online]. 21.12.2006. Köln (GER): IQWiG; 2006. [Zugriff: 11.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 14). URL: https://www.iqwig.de/download/N04-04_Abschlussbericht_Balneophototherapie..pdf.
12. **Liu Y, Gong JP, Li WF.** Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. *Chin Med Sci J* 2014;29(3):131-138.
13. **Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al.** Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39(6):696-707.
14. **Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN.** Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 2015;135(11):2641-2648.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis [online]. 25.06.2008. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 146). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta146/resources/adalimumab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-82598257636549>.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis [online]. 23.11.2016. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 419). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta419/resources/apremilast-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82604611623877>.
17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis [online]. 26.07.2006. London (GBR): NICE; 2006. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 103). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta103/resources/etanercept-and-efalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-82598010732997>.
18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Infliximab for the treatment of adults with psoriasis [online]. Review decision - September 2010. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 134). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta134/documents/review-decision-september-2010>.
19. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management [online]. 24.10.2012. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Clinical Guideline; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-35109629621701>.
20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management of psoriasis [online]. 10.2012. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Clinical Guidelines; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-188351533>.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [online]. 22.06.2015. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 350). URL:

<http://www.nice.org.uk/guidance/ta350/resources/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82602661589701>.

22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis [online]. 03.03.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 180). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180/resources/ustekinumab-for-the-treatment-of-adults-with-moderate-to-severe-psoriasis-82598489423557>.

Anhang

Table 2 Summary of results for drugs and doses sorted by drug class

Drug class	Drug/dose	PASI 75		PASI 90		PASI 100		Primary endpoint (weeks)
		RD (95% CI)	NNT	RD (95% CI)	NNT	RD (95% CI)	NNT	
Anti-TNF	Adalimumab load (80 mg week 0 + 40 mg week 1) + 40 mg EOW	0.62 (0.58–0.67)	1.61	0.43 (0.39–0.46)	2.32	0.18 (0.12–0.24)	5.55	12–16
	Etanercept 100 mg/wk	0.44 (0.40–0.48)	2.27	0.22 (0.18–0.25)	4.54	0.05 (0.04–0.07)	20	12
	Etanercept 50 mg/wk	0.31 (0.27–0.35)	3.22	0.10 (0.07–0.13)	10	0.06 (0.01–0.10)	16.6	12
	Infliximab 5 mg/kg	0.76 (0.73–0.79)	1.31	0.53 (0.46–0.60)	1.88	ND	ND	10
	Overall pooled effect	0.54 (0.47–0.60)	1.85	0.28 (0.21–0.35)	3.57	0.10 (0.04–0.16)	10	–
Anti-IL-12/23	Ustekinumab 90 mg	0.67 (0.60–0.74)	1.49	0.42 (0.30–0.54)	2.38	0.15 (0.07–0.22)	6.66	12
	Ustekinumab 45 mg	0.64 (0.60–0.69)	1.56	0.45 (0.35–0.55)	2.22	0.16 (0.10–0.21)	6.25	12
	Overall pooled effect	0.65 (0.62–0.69)	1.53	0.44 (0.37–0.51)	2.27	0.15 (0.11–0.19)	6.66	–
Anti-IL-17	Brodalumab 210 mg	0.79 (0.76–0.82)	1.26	0.75 (0.61–0.89)	1.33	0.44 (0.35–0.53)	2.27	12
	Brodalumab 140 mg	0.64 (0.57–0.70)	1.56	0.72 (0.57–0.86)	1.38	0.26 (0.23–0.30)	3.84	12
	Ixekizumab 160 mg week 0 and 80 mg every 2 weeks	0.84 (0.81–0.88)	1.19	0.69 (0.65–0.72)	1.44	0.37 (0.35–0.40)	2.70	12
	Secukinumab 300 mg	0.76 (0.71–0.81)	1.31	0.53 (0.46–0.60)	1.88	0.28 (0.22–0.34)	3.57	12
	Overall pooled effect	0.76 (0.70–0.82)	1.31	0.61 (0.54–0.68)	1.63	0.35 (0.30–0.40)	2.85	–
Small molecule inhibitors (anti-JAK/anti-PD4)	Tofacitinib 10 mg	0.53 (0.47–0.58)	1.88	0.36 (0.33–0.39)	2.77	ND	ND	12
	Tofacitinib 5 mg	0.34 (0.31–0.38)	2.94	0.19 (0.17–0.22)	5.26	ND	ND	12
	Apremilast 30 mg bid	0.30 (0.23–0.36)	3.33	ND	ND	ND	ND	16
	Overall pooled effect	0.43 (0.30–0.55)	2.32	0.27 (0.13–0.42)	3.7	ND	ND	–

PASI Psoriasis Area and Severity Index, RD risk difference, CI confidence interval, NNT number needed to treat, EOW every other week, bid twice daily, JAK Janus kinase, PD4 phosphodiesterase 4, ND not determined, TNF tumor necrosis factor, IL interleukin

Abbildung 1: aus de Carvalho AV, et al. 2017

Tabelle 2: aus EDF, 2015: Table 1: Strength of recommendations: wording, symbols and implications

Strength	Wording	Symbols	Implications
<u>Strong</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention	"We recommend ..."	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.
<u>Weak</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention	"We suggest ..."	↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate.
<u>No</u> recommendation with respect to an intervention	"We cannot make a recommendation with respect to ..."	0	At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e. g., no evidence data available, conflicting outcomes, etc.)
<u>Weak</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention	"We suggest not (using) ..."	↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
<u>Strong</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention	"We recommend not (using) ..."	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.